

**OFICINA DE PROPIEDAD INTELECTUAL COREANA**

**ESTO ES PARA CERTIFICAR QUE LOS ANEXOS SON UNA COPIA VERDADERA DE  
LOS ARCHIVOS DE LA OFICINA DE PROPIEDAD INTELECTUAL COREANA DE LA  
SOLICITUD IDENTIFICADA ABAJO:**

**SOLICITUD NUMERO: 10-2016-0075910**

**FECHA DE SOLICITUD: 17 de junio de 2016**

**SOLICITANTE: DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD., et al.**

**2018 11 23**

**(Firmado)  
COMISIONADO**

## DESCRIPCIÓN

### Título de la invención:

#### MÉTODO PARA PRODUCIR DERIVADO DE DIFENILMETANO

##### 5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un método para producir un derivado de difenilmetano, y más particularmente a un método mejorado para producir un derivado de difenilmetano que es útil como inhibidor de un cotransportador de glucosa dependiente de sodio (SGLT).

##### **Antecedentes del arte**

El cotransportador de glucosa dependiente de sodio (SGLT, por sus siglas en inglés) permite que ocurra el transporte de Na<sup>+</sup> que va de acuerdo con el gradiente de concentración y, al mismo tiempo, permite que ocurra el transporte de glucosa que va contra el gradiente de concentración. Actualmente, se han clonado dos isoformas SGLT importantes y se conocen como SGLT1 y SGLT2. SGLT1 se encuentra en los intestinos, riñones y corazón, y regula el transporte de glucosa cardíaca a través de la expresión de los mismos. Debido a que es un transportador de alta capacidad y baja afinidad, SGLT1 es responsable de solo una parte de la reabsorción renal de glucosa. Por el contrario, SGLT2 es un transportador de alta capacidad y baja afinidad

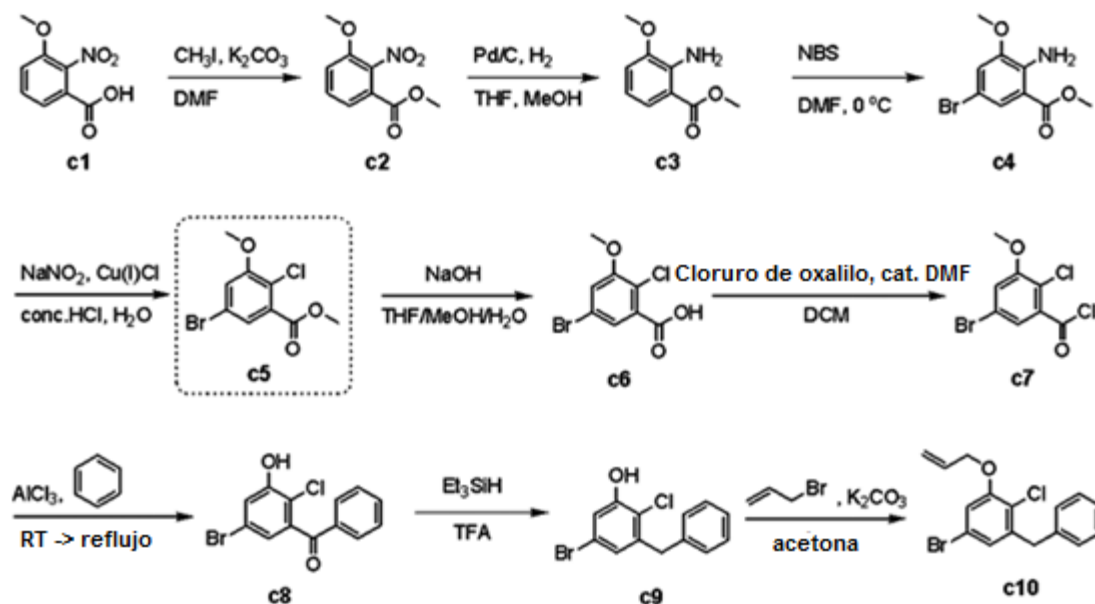
que se encuentra predominantemente en los dominios apicales de las células epiteliales en el túbulo contorneado proximal temprano. En individuos sanos, se reabsorbe más del 99% de la glucosa plasmática que se filtra en los glomérulos renales, y  
5 menos del 1% de la glucosa filtrada total se excreta en la orina. Se estima que el 90% de la reabsorción de glucosa renal es promovida por SGLT2 y el 10% restante está mediada por SGLT1 en el túbulo recto proximal tardío. La mutación genética de SGLT2 no tiene ningún efecto adverso particular sobre el  
10 metabolismo de los carbohidratos. Sin embargo, se produce un aumento de la secreción renal de glucosa de aproximadamente 140 g/día dependiendo de la mutación. Según estudios de mutación en humanos, SGLT2 ha sido objeto de estudios terapéuticos porque se estima que SGLT2 es responsable de la  
15 mayor parte de la reabsorción renal de glucosa.

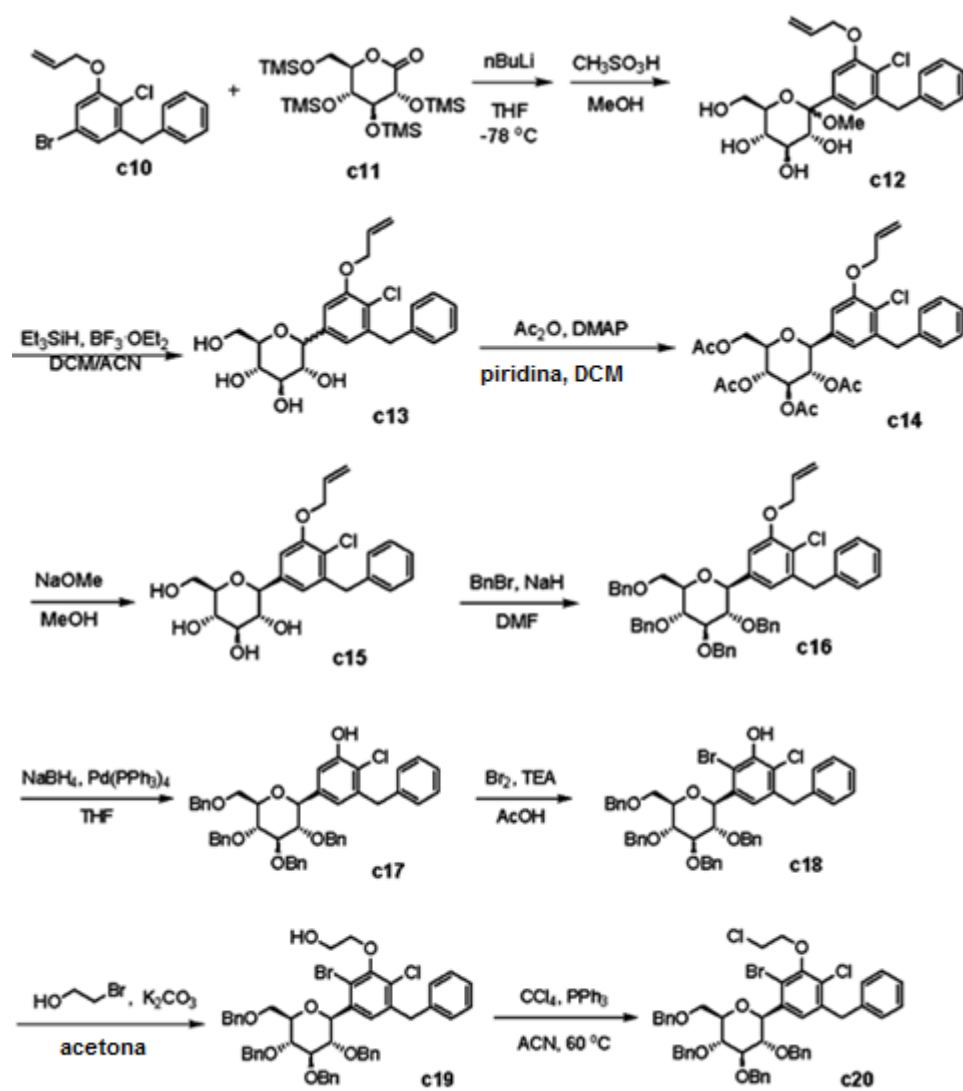
La Publicación de Patente Abierta de Estados Unidos N° 2015/0152075 describe un compuesto que tiene un resto difenilmetano que tiene una actividad inhibidora sobre SGLT2, y un método para producir el mismo. El documento describe que  
20 el compuesto derivado de difenilmetano es eficaz para el tratamiento de la diabetes en vista del hecho de que el compuesto derivado de difenilmetano exhibe un excelente efecto inhibidor sobre la actividad humana de SGLT2 y reduce significativamente la excreción de azúcar en la orina en

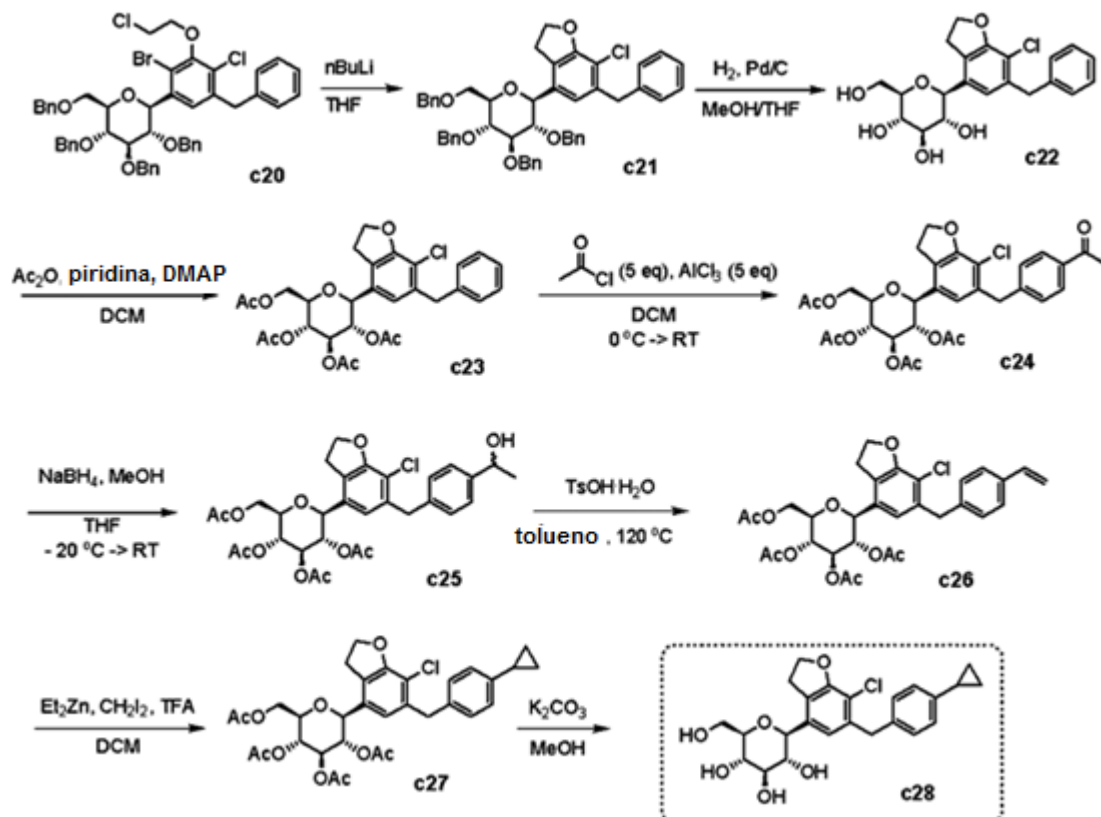
animales en comparación con la dapagliflozina, que es bien conocida como un inhibidor de SGLT2. Además, la Publicación de Patente Abierta de Estados Unidos N° 2014/0274918 describe un derivado de difenilmetano que es eficaz como un inhibidor dual para el cotransportador de glucosa dependiente de sodio 1 (SGLT1) y el cotransportador de glucosa dependiente de sodio 2 (SGLT2).

En el Ejemplo 172 de la Publicación de Patente Abierta de Estados Unidos N° 2015/0152075 o similar, se describe un método para producir un compuesto de difenilmetano c28 de la misma manera que en el siguiente Esquema de Reacción 1.

[Esquema de Reacción 1]







Sin embargo, de acuerdo con el método convencional para producir el compuesto **c28**, se emplea un método de síntesis lineal tal como la formación de un anillo pentagonal en un grupo aglicona después de ser acoplado con un grupo de glucosa. En un caso de tal síntesis lineal, debido a una vía complicada, se obtiene un rendimiento final bajo. Además, en un caso en el que la síntesis de un sustituyente del grupo glucosa o un grupo ciclopropilbencilo que está unido a dihidrobenzofurano va mal en el medio, o se pretende que el sustituyente o el grupo ciclopropilbencilo se cambie a otro, hay un inconveniente de tener que ir a través de su síntesis nuevamente desde el principio. Además, incluso para un proceso de síntesis de un

grupo ciclopropilo del compuesto c28, el proceso se lleva a cabo mediante la ciclación de olefinas a través de una reacción de Simon-Smith al final de la ruta de síntesis, de modo que el rendimiento varía mucho dependiendo de un estado (pureza, anhidra o similar) de un reactivo (dietilzinc, solvente) y similares, y una concentración de reacción.

En vista de lo anterior, los presentes inventores han descubierto que un derivado de difenilmetano puede producirse eficazmente mediante un método de síntesis convergente en el que los grupos principales respectivos se sintetizan por separado y luego se acoplan entre sí, en lugar del método de síntesis lineal convencional, y por lo tanto, han completado la presente invención.

## **15 Descripción detallada de la invención**

### **Problema técnico**

Por consiguiente, un objeto de la presente invención es proporcionar un método mejorado para producir un derivado de difenilmetano que sea útil como inhibidor de SGLT.

## **20 Solución al problema**

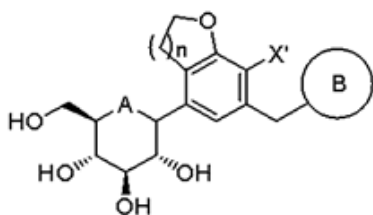
De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un método para producir un compuesto de la siguiente Fórmula 1a, el método que comprende las etapas de:

(1) hacer reaccionar un compuesto de la siguiente Fórmula 2 con un compuesto de la siguiente Fórmula 3 y someter el resultante a una reacción de ciclación, para obtener un compuesto de la siguiente Fórmula 4;

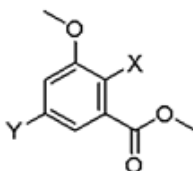
5 (2) someter el compuesto de Fórmula 4 a aldehidación o amidación, seguido de hacer reaccionar el resultante con un compuesto de la siguiente Fórmula 5 y realizar una reducción, para obtener un compuesto de la siguiente Fórmula 6; y

(3) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 6 con un compuesto de la siguiente Fórmula 7, y realizando desprotección y reducción,

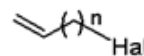
[Formula 1a]



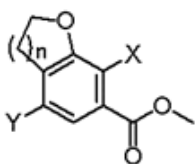
[Formula 2]



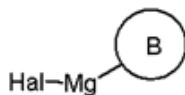
[Formula 3]



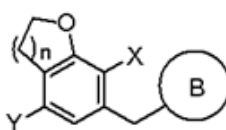
[Formula 4]



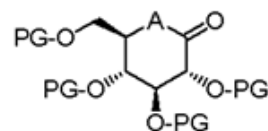
[Formula 5]



[Formula 6]



[Formula 7]



en las fórmulas,

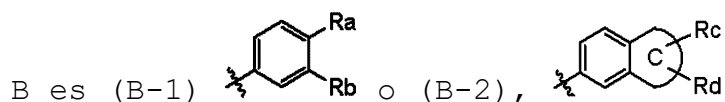
A es oxígeno (O) o azufre (S);

15 n es 1 o 2;

PG es un grupo protector;

X' es halógeno o alquilo C<sub>1-7</sub>;

X, Y y Hal son cada uno independientemente halógeno;



en donde Ra, Rb, Rc y Rd son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, mercapto, ciano, nitro, amino, carboxi, oxo, alquilo C<sub>1-7</sub>, alquiltio C<sub>1-7</sub>, alquenilo C<sub>2-7</sub>, alquinilo C<sub>2-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>-alquilo C<sub>1-7</sub>, alquenilo C<sub>2-7</sub>-alquiloxi C<sub>1-7</sub>, alquinilo C<sub>2-7</sub>-alquiloxi C<sub>1-7</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquiltio C<sub>3-7</sub>, cicloalquenilo C<sub>5-10</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3-10</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3-10</sub>-alcoxi C<sub>1-7</sub>, fenil-alquilo C<sub>1-7</sub>, alquiltio-fenilo C<sub>1-7</sub>, fenil-alcoxi C<sub>1-7</sub>, mono o di-alquilamino C<sub>1-7</sub>, mono o di-alquilamino C<sub>1-7</sub>-alquilo C<sub>1-7</sub>, alcanilo C<sub>1-7</sub>, alcanilamino C<sub>1-7</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1-7</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1-7</sub>, carbamilo, mono o di-alquilcarbamilo C<sub>1-7</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1-7</sub>, fenilsulfonilamino, alquilsulfinilo C<sub>1-7</sub>, arilsulfanilo C<sub>6-14</sub>, arilsulfonilo C<sub>6-14</sub>, arilo C<sub>6-14</sub>, heteroarilo de 5 a 13 miembros, heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, heterocicloalquilo-alquilo C<sub>1-7</sub> de 5 a 10 miembros, o heterocicloalquilo-alcoxi C<sub>1-7</sub> de 5 a 10 miembros;

un anillo C es cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquenilo C<sub>5-10</sub>, arilo C<sub>6-14</sub>, heteroarilo de 5 a 13 miembros, o heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros;

el alquilo, alquenilo, alquinilo y alcoxi están cada uno independientemente no sustituidos, o tienen uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno,

hidroxi, ciano, nitro, amino, mercapto, alquilo C<sub>1-7</sub> y alquinilo C<sub>2-7</sub>;

el cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo están independientemente no sustituidos, o  
5 tienen uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, mercapto, alquilo C<sub>1-4</sub>, y alcoxi C<sub>1-4</sub>; y

el heteroarilo y el heterocicloalquilo contienen cada uno independientemente uno o más heteroátomos seleccionados del  
10 grupo que consiste en N, S y O.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método para producir un compuesto de la siguiente Fórmula 1b, el método que comprende las etapas de:

(1) hacer reaccionar un compuesto de la siguiente Fórmula 2  
15 con un compuesto de la siguiente Fórmula 3 y someter el resultante a una reacción de ciclación, para obtener un compuesto de la siguiente Fórmula 4;

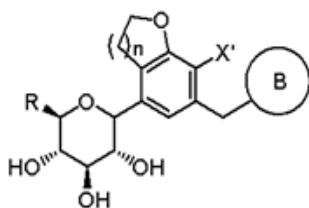
(2) someter el compuesto de Fórmula 4 a aldehydación o amidación, seguido de hacer reaccionar el resultante con el  
20 compuesto de Fórmula 5 y realizar una reducción, para obtener un compuesto de la siguiente Fórmula 6;

(3) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 6 con un compuesto de la siguiente Fórmula 8 y luego realizar una reducción, para obtener un compuesto de la siguiente Fórmula 9;

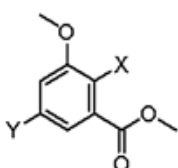
(4) formar un anillo de furanosa del compuesto de Fórmula 9 en un anillo de piranosa en una condición ácida y luego introducir un grupo protector en el mismo, para obtener un compuesto de la siguiente Fórmula 10; y

- 5 (5) tratar el compuesto de Fórmula 10 con tiourea, hacer reaccionar el resultante con haluro de alquilo C<sub>1-7</sub>, y luego realizar una reducción,

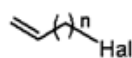
[Formula 1b]



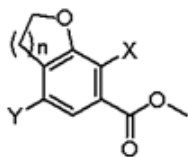
[Formula 2]



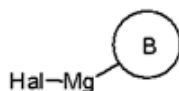
[Formula 3]



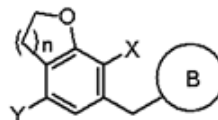
[Formula 4]



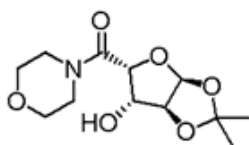
[Formula 5]



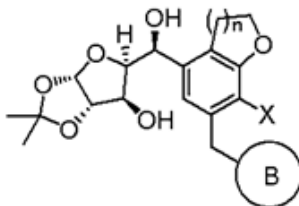
[Formula 6]



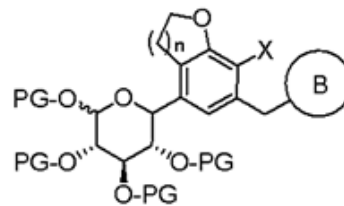
[Formula 8]



[Formula 9]



[Formula 10]



10

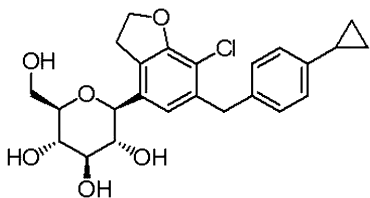
en las fórmulas,

R es alquiltio C<sub>1-7</sub>;

B, n, PG, X', X, Y y Hal son como se definieron anteriormente en la Fórmula 1.

Según todavía otro aspecto de la presente invención, se proporciona una forma cristalina del compuesto producido por el método anterior, específicamente una forma cristalina de un compuesto de la siguiente Fórmula c28.

5 [Fórmula c28]



### **Efectos ventajosos de la invención**

El método para producir un derivado de difenilmetano de la presente invención se lleva a cabo mediante un método de síntesis convergente en el que los grupos principales se sintetizan por separado y luego se acoplan entre sí. Por lo tanto, en comparación con el método de síntesis lineal descrito en el documento de la técnica anterior, se puede lograr una ruta de síntesis simple y un alto rendimiento, y la reproducibilidad se mejora debido al hecho de que pueden reducirse los factores de riesgo (como el retorno a un primer lugar en la ruta y repetir la síntesis en el momento de la falla en el medio de la síntesis) que son inherentes a la vía de síntesis lineal.

En particular, de acuerdo con el método descrito en el documento de la técnica anterior, los residuos del grupo

aglicona tienen que sintetizarse incluso después de acoplar el grupo de glucosa con el grupo aglicona. Por otro lado, de acuerdo con la presente invención, todos los residuos del grupo aglicona pueden formarse antes de ser acoplados con el grupo de glucosa. Además, un grupo arilo unido a un grupo terminal de la aglicona se puede sintetizar fácilmente, de modo que son posibles varios diseños del grupo terminal.

Además, una forma cristalina del compuesto producido por el método anterior es excelente en propiedades fisicoquímicas y, por lo tanto, puede utilizarse de manera útil en campos tales como la producción de productos farmacéuticos.

#### **Breve descripción de los dibujos**

Las Figs. 1 y 2 ilustran los espectros de XRD y DSC de una forma cristalina A obtenida en el Ejemplo Experimental 4, respectivamente.

Las Figs. 3 y 4 ilustran los espectros de XRD y DSC de una forma cristalina B obtenida en el Ejemplo Experimental 4, respectivamente.

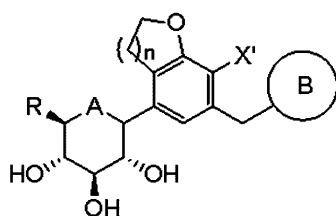
Las Figs. 5 y 6 ilustran los espectros de XRD y DSC de una forma cristalina C obtenida en el Ejemplo Experimental 4, respectivamente.

Las Figs. 7 y 8 ilustran los espectros de XRD y DSC de una forma cristalina D obtenida en el Ejemplo Experimental 4, respectivamente.

## 5 Mejor modo de llevar a cabo la invención

La presente invención se refiere a un proceso para producir un compuesto de Fórmula 1:

[Fórmula 1]



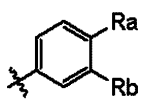
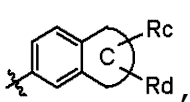
10 En la fórmula,

A es oxígeno (O) o azufre (S);

R es hidroximetilo o alquiltio C<sub>1-7</sub>;

n es 1 o 2;

X' es halógeno (por ejemplo, F, Cl, Br o I) o alquilo C<sub>1-7</sub>;

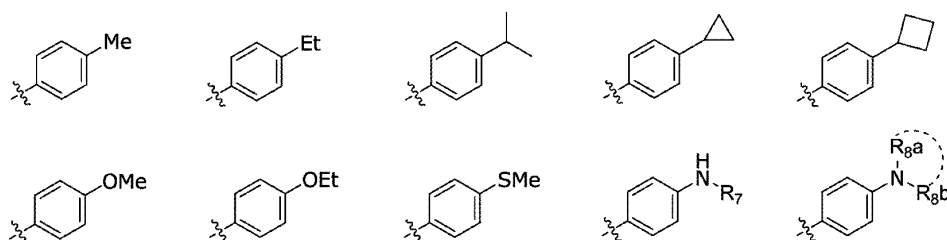
15 B es (B-1)  o (B-2) ,

en donde Ra, Rb, Rc y Rd son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, mercapto, ciano, nitro, amino, carboxi, oxo, alquilo C<sub>1-7</sub>, alquiltio C<sub>1-7</sub>, alquenilo C<sub>2-7</sub>, alquinilo C<sub>2-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>-alquilo C<sub>1-7</sub>, alquenilo C<sub>2-7</sub>-alquiloxi C<sub>1-7</sub>, alquinilo C<sub>2-7</sub>-alquiloxi C<sub>1-7</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquiltio C<sub>3-7</sub>, cicloalquenilo C<sub>5-10</sub>, cicloalquiloxi

C<sub>3-10</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3-10</sub>-alcoxi C<sub>1-7</sub>, fenil-alquilo C<sub>1-7</sub>,  
 alquiltio-fenilo C<sub>1-7</sub>, fenil-alcoxi C<sub>1-7</sub>, mono o di-alquilamino  
 C<sub>1-7</sub>, mono o dialquilamino C<sub>1-7</sub>-alquilo C<sub>1-7</sub>, alcanoilo C<sub>1-7</sub>,  
 alcanoilamino C<sub>1-7</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1-7</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1-7</sub>,  
 5 carbamoilo, mono o di-alquilcarbamoilo C<sub>1-7</sub>,  
 alquilsulfonilamino C<sub>1-7</sub>, fenilsulfonilamino, alquilsulfinilo  
 C<sub>1-7</sub>, arilsulfanilo C<sub>6-14</sub>, arilsulfonilo C<sub>6-14</sub>, arilo C<sub>6-14</sub>,  
 heteroarilo de 5 a 13 miembros, heterocicloalquilo de 5 a 10  
 miembros, heterocicloalquilo-alquilo C<sub>1-7</sub> de 5 a 10 miembros, o  
 10 heterocicloalquilo-alcoxi C<sub>1-7</sub> de 5 a 10 miembros;  
 un anillo C es cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquenilo C<sub>5-10</sub>, arilo  
 C<sub>6-14</sub>, heteroarilo de 5 a 13 miembros, o heterocicloalquilo de  
 5 a 10 miembros;  
 el alquilo, alquenilo, alquinilo y alcoxi están cada uno  
 15 independientemente no sustituidos, o tienen uno o más  
 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno,  
 hidroxilo, ciano, nitro, amino, mercapto, alquilo C<sub>1-7</sub> y alquinilo  
 C<sub>2-7</sub>;  
 el cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y  
 20 heterocicloalquilo están independientemente no sustituidos, o  
 tienen uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que  
 consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, mercapto,  
 alquilo C<sub>1-4</sub>, y alcoxi C<sub>1-4</sub>; y

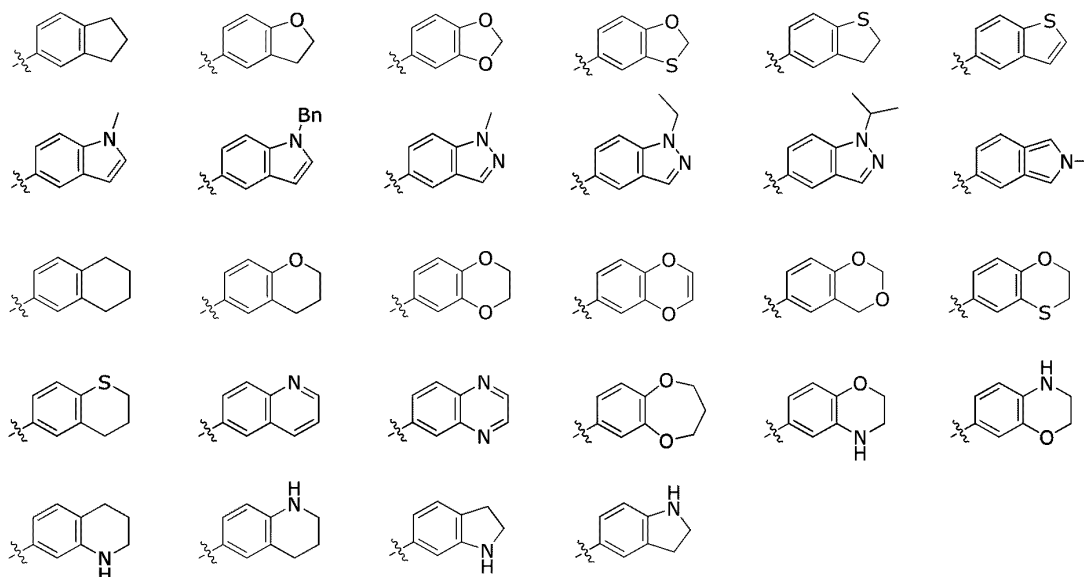
el heteroarilo y el heterocicloalquilo contienen cada uno independientemente uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S y O.

Como ejemplo específico, el anillo B-1 puede seleccionarse del grupo que consiste en:



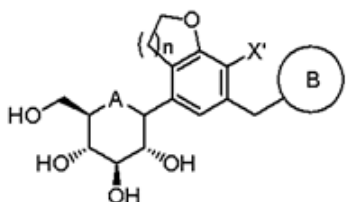
En las fórmulas, R<sub>7</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-7</sub>; R<sub>8a</sub> y R<sub>8b</sub> son cada uno independientemente alquilo C<sub>1-7</sub> o están conectados entre sí para formar heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros (que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O).

Como otro ejemplo específico, el anillo B-2 puede seleccionarse del grupo que consiste en:

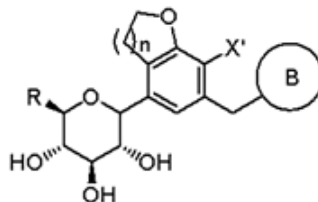


Preferiblemente, el compuesto de Fórmula 1 puede ser un compuesto representado por la siguiente Fórmula 1a o un compuesto representado por la siguiente Fórmula 1b:

[Formula 1a]



[Formula 1b]



5 En las fórmulas, A, B, R, X' y n son como se definieron anteriormente en la Fórmula 1.

De acuerdo con un ejemplo preferido del compuesto de Fórmula 1a, A puede ser oxígeno; n puede ser 1; X' puede ser halógeno; y B puede ser fenilo no sustituido o sustituido con uno o dos  
 10 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, mercapto, alquilo C<sub>1-7</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> y alcoxi C<sub>1-7</sub>.

Además, los compuestos de las fórmulas 1a y 1b pueden ser compuestos en los que la glucosa está en una forma  $\alpha$ , una forma  
 15  $\beta$  o una forma racémica de los mismos.

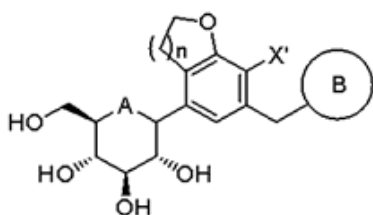
Preferiblemente, los compuestos de las Fórmulas 1a y 1b pueden ser compuestos en los que la glucosa está en una forma  $\beta$ .

**Método para producir compuesto de Fórmula 1a (Fórmula 1 en la**  
 20 **que R = hidroximetilo)**

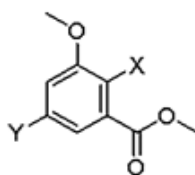
De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un método para producir el compuesto de Fórmula 1a (Fórmula 1 en la que R = hidroximetilo), el método que comprende las siguientes etapas de:

- 5 (1) hacer reaccionar un compuesto de la siguiente Fórmula 2 con un compuesto de la siguiente Fórmula 3 y someter el resultante a una reacción de ciclación, para obtener un compuesto de la siguiente Fórmula 4;
- (2) someter el compuesto de Fórmula 4 a aldehidación o  
10 amidación, seguido de hacer reaccionar el resultante con el compuesto de Fórmula 5 y realizar una reducción, para obtener un compuesto de la siguiente Fórmula 6; y
- (3) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 6 con un compuesto de la siguiente Fórmula 7, y realizando desprotección y  
15 reducción.

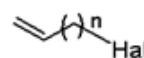
[Formula 1a]



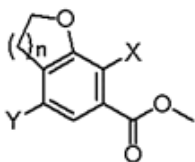
[Formula 2]



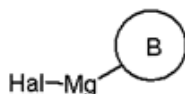
[Formula 3]



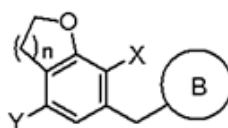
[Formula 4]



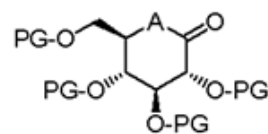
[Formula 5]



[Formula 6]



[Formula 7]



En las fórmulas,

A es oxígeno (O) o azufre (S);

n es 1 o 2;

PG es un grupo protector;

X' es halógeno o alquilo C<sub>1-7</sub>;

5 X, Y y Hal son cada uno independientemente halógeno; y

B es como se define arriba en la Fórmula 1.

El compuesto de Fórmula 2 utilizado como material de partida en el método de producción anterior puede producirse mediante la ruta sintética publicada en el documento de la técnica anterior (publicación de Patente Abierta de Estados Unidos N° 10 2015/0152075 A1). Por ejemplo, el compuesto de Fórmula 2 se puede producir al comprender las siguientes etapas de:

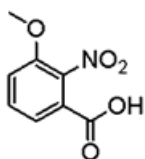
(i) someter el siguiente compuesto de ácido carboxílico de Fórmula 2a a una reacción de esterificación, para obtener el 15 siguiente compuesto de éster metílico de Fórmula 2b;

(ii) someter el compuesto de Fórmula 2b a una reacción de hidrogenación para reducir el grupo nitro, para obtener el siguiente compuesto de amina de Fórmula 2c;

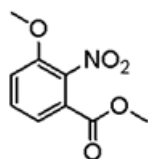
(iii) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 2c con un 20 reactivo de halogenación para obtener el siguiente compuesto halogenado de Fórmula 2d; y

(iv) someter el compuesto de Fórmula 2d a una reacción de Sandmeyer.

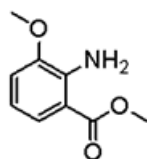
[Formula 2a]



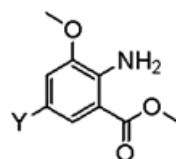
[Formula 2b]



[Formula 2c]



[Formula 2d]



En las fórmulas, Y es halógeno.

Como se usa en el presente documento, el término "halógeno" significa flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I).

## 5 **Etapas (1)**

En la etapa (1), el compuesto de Fórmula 2 se hace reaccionar con el compuesto de Fórmula 3 y el resultado se somete a una reacción de ciclación, para obtener el compuesto de Fórmula 4. Por lo tanto, antes de acoplarse con el grupo de glucosa, y también antes de formar un residuo terminal (es decir, el anillo B) del grupo aglicona, se puede formar un anillo pentagonal o hexagonal en el que el oxígeno está contenido en el grupo aglicona por adelantado.

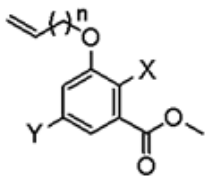
Como ejemplo específico, la etapa (1) puede incluir las etapas de:

(i) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 2 con el compuesto de Fórmula 3 para obtener un compuesto de la siguiente Fórmula 3a;

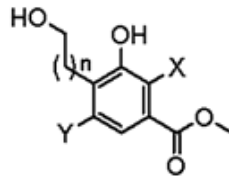
(ii) someter un grupo alilo del compuesto de Fórmula 3a a una reacción de reorganización y someter el resultante a una reacción de oxidación u ozonización seguida de una reducción, para obtener un compuesto de la siguiente Fórmula 3d; y

(iii) someter el compuesto de Fórmula 3d a una reacción de ciclación, para obtener el compuesto de Fórmula 4:

[Formula 3a]



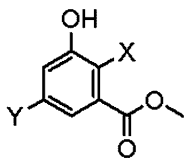
[Formula 3d]



En las fórmulas, n es 1 o 2; y X e Y son cada uno  
5 independientemente halógeno.

En la etapa (i), el compuesto de Fórmula 2 puede someterse a una etapa de desmetilación antes de reaccionar con el compuesto de Fórmula 3. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula 2 puede someterse a desmetilación para obtener un compuesto de la  
10 siguiente Fórmula 2e, y el compuesto de Fórmula 2e se puede hacer reaccionar con el compuesto de Fórmula 3:

[Fórmula 2e]



En la fórmula, X e Y son cada uno independientemente halógeno.  
15 La reacción de reorganización en la etapa (ii) se puede llevar a cabo, por ejemplo, en una reacción de reorganización de claisen.

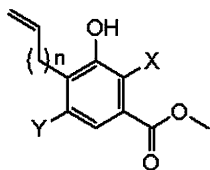
La reacción de reordenación se puede llevar a cabo mediante la adición de ácido de Lewis. El ácido de Lewis puede ser al menos  
20 uno seleccionado del grupo que consiste en cloruro de

diisobutilaluminio, cloruro de dietilaluminio, cloruro de aluminio y tricloruro de boro.

Además, la reacción de reordenación se puede llevar a cabo en una reacción libre de solventes, o en condiciones de  
5 calentamiento a una temperatura alta (por ejemplo, 150 °C a 170 °C) en dietilamina.

Después de someterse a la reacción de reorganización en la etapa (ii), el compuesto de Fórmula 3a se puede obtener como un compuesto de la siguiente Fórmula 3b:

10 [Fórmula 3b]

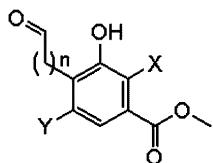


En la fórmula, n es 1 o 2; y X e Y son cada uno independientemente halógeno.

La reacción de oxidación u ozonización en la etapa (ii) se  
15 puede llevar a cabo mediante la adición de tetróxido de osmio ( $\text{OsO}_4$ ), osmato de potasio (VI) dihidrato u ozono ( $\text{O}_3$ ).

Después de someterse a la reacción de oxidación u ozonización en la etapa (ii), el compuesto de Fórmula 3b se puede obtener como un compuesto de la siguiente Fórmula 3c:

20 [Fórmula 3c]



En la fórmula, n es 1 o 2; y X e Y son cada uno independientemente halógeno.

Luego, el compuesto de Fórmula 3c se puede reducir para obtener el compuesto de Fórmula 3d.

- 5 En la etapa (iii), el compuesto de Fórmula 3d puede someterse a la reacción de ciclación, para obtener el compuesto de Fórmula 4. De acuerdo con dicho método, se puede mejorar el rendimiento en comparación con el método de ciclación descrito en el documento de la técnica anterior (Publicación de Patente
- 10 Abierta a Estados Unidos N° 2015/0152075 A1).

La reacción de ciclación puede ser una reacción de ciclación utilizando un reactivo de Vilsmeier, una reacción de ciclación utilizando un grupo saliente, una reacción de ciclación utilizando un haluro o una reacción de ciclación utilizando

15 una reacción de Mitsunobu.

De acuerdo con un ejemplo, la reacción de ciclación se puede llevar a cabo agregando un reactivo de Vilsmeier al compuesto de Fórmula 3d. La reacción en este momento se puede llevar a cabo a una temperatura de 0 °C a la temperatura normal. Es

20 preferible en términos de rendimiento que el reactivo de Vilsmeier mencionado anteriormente se produzca inmediatamente en el momento de la síntesis y se use, y por ejemplo, se pueda usar un reactivo de Vilsmeier producido por una reacción de dimetilformamida (DMF) con  $\text{SOCl}_2$  o  $\text{POCl}_3$ .

Según otro ejemplo, la reacción de ciclación se puede llevar a cabo introduciendo un grupo tosilo o un grupo mesilo como grupo saliente. Según todavía otro ejemplo, la reacción de ciclación se puede llevar a cabo usando un haluro tal como  $I_2$  y  $PBr_3$ .

5 Según aún otro ejemplo, la reacción de ciclación también se puede llevar a cabo a través de una reacción de Mitsunobu usando azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) o similares.

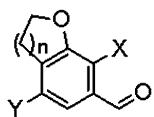
Estas reacciones son reacciones en donde un grupo de alcohol primario está sustituido con un grupo capaz de actuar como grupo saliente y el grupo sustituido actúa como un nucleófilo para el grupo fenol de modo que se produce una reacción de ciclación.

## **Etapas (2)**

15 En la etapa (2), el compuesto de Fórmula 4 se somete a aldehidación o amidación, y luego se hace reaccionar con el compuesto de Fórmula 5. El resultado se reduce para obtener el compuesto de Fórmula 6.

Como ejemplo, la etapa (2) puede incluir someter el compuesto de Fórmula 4 a aldehidación, para obtener un compuesto de la siguiente Fórmula 4a, y luego hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 4a con el compuesto de Fórmula 5:

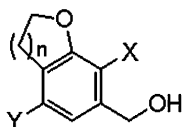
[Fórmula 4a]



En la fórmula,  $n$  es 1 o 2; y  $X$  e  $Y$  son cada uno independientemente halógeno.

Específicamente, la reacción de aldehidación se puede llevar a  
 5 cabo reduciendo el compuesto de Fórmula 4 para obtener un compuesto de la siguiente Fórmula 4c, seguido de reacción del compuesto de Fórmula 4 con clorocromato de piridinio (PCC), dióxido de magnesio, complejo de trióxido de azufre piridina o similares. Como resultado, se puede obtener el compuesto de  
 10 Fórmula 4a:

[Fórmula 4c]



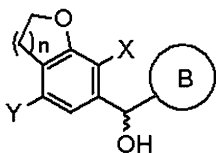
En la fórmula,  $n$  es 1 o 2; y  $X$  e  $Y$  son cada uno independientemente halógeno.

15 En este momento, se puede usar un agente reductor tal como  $\text{NaBH}_4$  y  $\text{LiBH}_4$  en el momento de reducir el compuesto de Fórmula 4. Además, en el momento de la reducción, se puede usar alcohol, tetrahidrofurano (THF), o una mezcla de los mismos. como solvente. Como ejemplo preferido, en el momento de la  
 20 reducción, se puede usar un solvente mixto de etanol y THF, y su relación de volumen de mezcla puede ser de 1: 1 a 1: 3. Además, en el momento de la reducción, el ácido de Lewis puede

usarse adicionalmente, y los ejemplos del ácido de Lewis que pueden usarse incluyen LiCl y CaCl<sub>2</sub>.

Luego, el compuesto de Fórmula 4a se puede hacer reaccionar con el compuesto de Fórmula 5 para obtener un compuesto de la siguiente Fórmula 6a:

[Fórmula 6a]



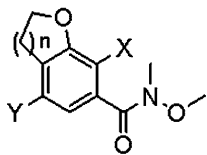
En la fórmula, n es 1 o 2, X e Y son cada uno independientemente halógeno, y B es como se define anteriormente en la Fórmula 1.

El compuesto de Fórmula 6a se puede reducir para obtener el compuesto de Fórmula 6.

Como otro ejemplo, la etapa (2) puede incluir someter el compuesto de Fórmula 4 a amidación, para obtener un compuesto de la siguiente Fórmula 4b, y luego hacer reaccionar el

compuesto de Fórmula 4b con el compuesto de Fórmula 5:

[Fórmula 4b]



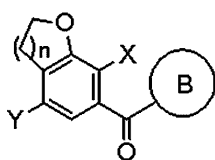
En la fórmula, n es 1 o 2; y X e Y son cada uno independientemente halógeno.

Específicamente, la reacción de amidación se puede llevar a cabo sometiendo el compuesto de Fórmula 4 a hidrolización, y

luego haciendo reaccionar el resultante con clorhidrato de N,O-dimetilhidroxiamina (MeO(Me)NH·HCl) o similares. Como resultado, se puede obtener una forma de amida de Weinreb como la Fórmula 4b.

- 5 Luego, el compuesto de Fórmula 4b se puede hacer reaccionar con el compuesto de Fórmula 5 para obtener un compuesto de la siguiente Fórmula 6b:

[Fórmula 6b]

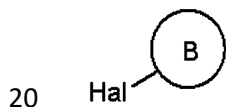


- 10 En la fórmula, n es 1 o 2; X e Y son cada uno independientemente halógeno, y B es como se define anteriormente en la Fórmula 1. Luego, el compuesto de Fórmula 6b se puede reducir para obtener el compuesto de Fórmula 6.

El compuesto de Fórmula 5 puede ser un reactivo de Grignard.

- 15 De acuerdo con un método general para producir el reactivo de Grignard, un compuesto de la siguiente Fórmula 5a se puede hacer reaccionar con magnesio (Mg) metálico para producir el compuesto de Fórmula 5.

[Fórmula 5a]



En la fórmula, B es como se definió anteriormente en la Fórmula 1 y Hal es halógeno.

Como se describió anteriormente, de acuerdo con la presente invención, el grupo B del compuesto final (compuesto de Fórmula 1a) se puede introducir fácilmente de antemano de acuerdo con un método para producir un reactivo de Grignard antes del  
5 acoplamiento del grupo aglicona con el grupo de glucosa, que no solo permite varias derivatizaciones, sino que también permite mejorar el rendimiento final.

Por otro lado, de acuerdo con el documento de la técnica anterior (Publicación de Patente Abierta de Estados Unidos N°  
10 2015/0152075 A1), para completar el grupo B del compuesto final, después de ser acoplado con el grupo de glucosa, un proceso de síntesis complicado se requiere al final de la ruta de síntesis, y por lo tanto existe el problema de que el rendimiento de la reacción y la reproducibilidad de la reacción  
15 varían mucho debido a un proceso largo.

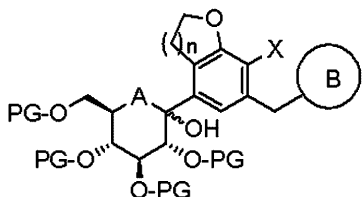
### **Etapas (3)**

En la etapa (3), el compuesto de Fórmula 6 se hace reaccionar con el compuesto de Fórmula 7, y luego se realiza la  
20 desprotección y la reducción.

Una reacción del compuesto de Fórmula 6 con el compuesto de Fórmula 7 se puede llevar a cabo en presencia de n-butililitio, sec-butililitio, t-butililitio, cloruro de i-propilmagnesio (i-PrMgCl), o similares.

El compuesto de Fórmula 6 se puede hacer reaccionar con el compuesto de Fórmula 7 para obtener un compuesto de la siguiente Fórmula 7a:

[Fórmula 7a]



En la fórmula, A es oxígeno o azufre; n es 1 o 2; X es halógeno; PG es un grupo protector; y B es como se define arriba en la Fórmula 1.

El grupo protector puede ser, por ejemplo, un grupo  
10 trimetilsililo (TMS), un grupo bencilo o un grupo acetilo.

Luego, el compuesto de Fórmula 7a puede desprotegerse para obtener el compuesto de Fórmula 1a. Por ejemplo, en el caso de que el grupo protector sea un grupo trimetilsililo (TMS), la desprotección se realiza mediante la adición de ácido  
15 metanosulfónico ( $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ ) o trimetilsilil trifluorometano sulfonato (TMSOTf) al compuesto de Fórmula 7a, de forma que puede obtenerse el compuesto de Fórmula 1a.

Además, después de la desprotección, se puede realizar una reducción adicional para obtener el compuesto de Fórmula 1a.  
20 En este momento, diclorometano ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) y acetonitrilo ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ) se pueden usar en combinación como solvente.

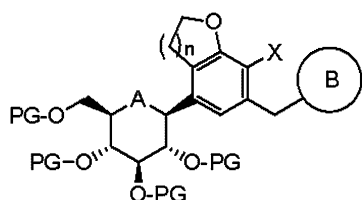
El compuesto de Fórmula 1a obtenido a través de las etapas anteriores puede ser un compuesto en el que se mezclan una forma  $\alpha$  y una forma  $\beta$  de glucosa.

Por lo tanto, se puede realizar un aislamiento adicional para  
5 obtener solo la forma  $\alpha$  o la forma  $\beta$  que se desea. Es decir, después o durante el proceso de desprotección y reducción, es posible realizar un aislamiento adicional de solo un compuesto en el que la glucosa está en una forma  $\beta$ .

Por ejemplo, se introduce un grupo protector en el compuesto  
10 obtenido por la desprotección y reducción. Luego, el resultante se calienta en alcohol, acetato de etilo o diclorometano, y el precipitado resultante se aísla y luego se desprotege, de modo que solo se puede obtener la forma  $\beta$ .

Específicamente, un grupo hidroxilo de la glucosa en el compuesto  
15 obtenido por la desprotección y reducción se protege con un grupo acetilo o similar. Luego, el resultado se calienta y se agita en un solvente de alcohol  $C_{1-6}$  (etanol, isopropanol o similar), y el precipitado resultante se aísla, de modo que solo se puede obtener un compuesto de la siguiente Fórmula 7b,  
20 en el que la glucosa está en una forma  $\beta$ :

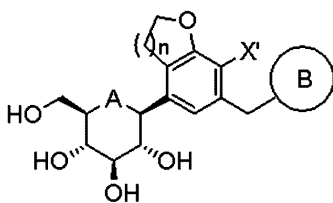
[Fórmula 7b]



En la fórmula, A es oxígeno o azufre; n es 1 o 2; X es halógeno; PG es un grupo protector; y B es como se define arriba en la Fórmula 1.

Luego, el compuesto de Fórmula 7b puede desprotegerse para  
5 obtener finalmente solo la forma  $\beta$  que puede representarse por la siguiente Fórmula 7c:

[Fórmula 7c]



En la fórmula, A, B, n y X' son como se definieron anteriormente  
10 en la Fórmula 1.

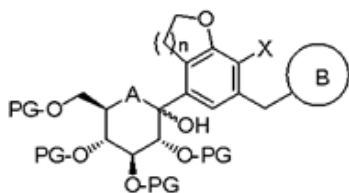
De acuerdo con un ejemplo preferido, la etapa (3) se puede llevar a cabo mediante el método que comprende las etapas de:  
(3a-1) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 6 con el compuesto de Fórmula 7 en presencia de cloruro de n-butilitio,  
15 sec-butilitio, t-butilitio o i-propilmagnesio, para obtener un compuesto de la siguiente Fórmula 7a;

(3a-2) someter el compuesto de Fórmula 7a a reacciones de desprotección y metilación en condiciones ácidas en presencia de metanol, para obtener un compuesto de la siguiente Fórmula  
20 7d;

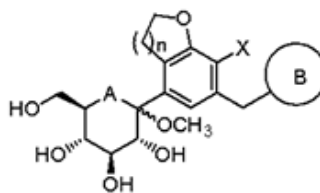
(3b) reducir el compuesto de Fórmula 7b para obtener un compuesto de la siguiente Fórmula 7e; y

(3c) introducir un grupo protector en el compuesto de Fórmula 7e, calentando el resultante en alcohol, acetato de etilo o diclorometano, y aislando y desprotegiendo el precipitado resultante, para obtener solo una forma  $\beta$ :

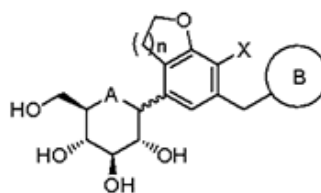
[Formula 7a]



[Formula 7d]



[Formula 7e]



5

En las fórmulas, PG es un grupo protector; y A, B, n y X son como se definieron anteriormente en la Fórmula 1a.

Después de la reacción en la etapa (3a-1), es preferible que el compuesto de Fórmula 7a se obtenga realizando una evaporación, extracción, secado, filtración o similar, y luego se use en la siguiente etapa (3a-2).

El ácido usado en la etapa (3a-2) puede ser ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, gas de cloruro de hidrógeno o similares.

Según otro ejemplo preferido, la etapa (3) se puede llevar a cabo mediante el método que comprende las etapas de:

(3a') hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 6 con el compuesto de Fórmula 7 en presencia de cloruro de n-butilitio, sec-butilitio, t-butilitio o i-propilmagnesio, y someter el resultante a reacciones de desprotección y metilación bajo una

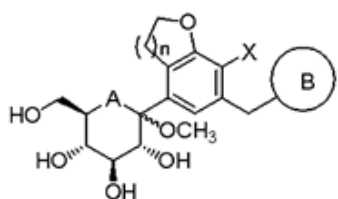
20

condición ácida en presencia de metanol sin una purificación separada, para obtener un compuesto de la siguiente Fórmula 7d;

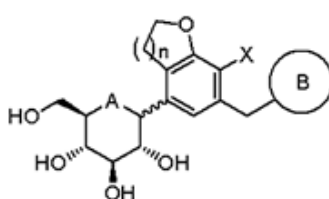
(3b') reducir el compuesto de Fórmula 7d para obtener un  
5 compuesto de la siguiente Fórmula 7e; y

(3c') introducir un grupo protector en el compuesto de Fórmula 7e para aislar solo una forma  $\beta$ , y realizar la desprotección:

[Formula 7d]



[Formula 7e]



En las fórmulas, A, B, n y X son como se definieron  
10 anteriormente en la Fórmula 1a.

En la etapa (3a'), primero se lleva a cabo una reacción de unión, y en este momento, el compuesto de Fórmula 7 y el reactivo de reacción (es decir, n-butilitio, sec-butilitio, t-butilitio, o cloruro de i-propilmagnesio) se puede usar para  
15 la reacción en una cantidad de 1.5 a 2.5 equivalentes, más preferiblemente de 1.7 a 2.3 equivalentes, y particularmente de aproximadamente 2.0 equivalentes, con respecto a 1 equivalente del compuesto de Fórmula 6. La reacción en este momento se puede llevar a cabo a una temperatura en el rango  
20 de -80 °C a -10 °C y más preferiblemente de -70 °C a -60 °C, durante 1 a 12 horas, o durante 1 a 3 horas. Además, como

solvente de reacción, se puede usar un solo solvente de tetrahidrofurano o éter, un solvente mixto de tetrahidrofurano/tolueno (1:1), o similar.

Además, en la etapa (3a'), las reacciones de desprotección y metilación se llevan a cabo en condiciones ácidas. Los ejemplos  
5 del ácido usado en este momento incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y gas de cloruro de hidrógeno. El ácido se  
10 puede usar en una cantidad de 2 a 5 equivalentes y más preferiblemente 3 equivalentes, con respecto a 1 equivalente del compuesto de Fórmula 6. La reacción en este momento se puede llevar a cabo a una temperatura en un rango de 0 °C a 40 °C y más preferiblemente 20 °C a 30 °C, durante 6 a 24 horas,  
15 o durante 6 a 12 horas. Como solvente de reacción, se puede usar metanol o similar.

Luego, se lleva a cabo una reacción de reducción en la etapa (3b'), y en este momento, se pueden usar un agente reductor y un ácido. Los ejemplos del agente reductor pueden incluir  
20 trietilsilano, triisopropilsilano, t-butildimetilsilano y borohidruro de sodio. Los ejemplos del ácido pueden incluir dietiléter de trifluoruro de boro, trifluorometanosulfonato de trimetilsililo, cloruro de aluminio, ácido trifluoroacético y ácido trifluorometanosulfónico. El agente reductor se puede

usar en una cantidad de 2 a 5 equivalentes y más preferiblemente alrededor de 3 equivalentes, y el ácido se puede usar en una cantidad de 1.5 a 3 equivalentes y más preferiblemente alrededor de 2 equivalentes. La reacción en este momento se  
5 puede llevar a cabo a una temperatura en un rango de -50 °C a 0 °C y más preferiblemente en un rango de -20 °C a -10 °C, durante 2 a 12 horas, o durante 2 a 5 horas. Además, se puede utilizar como solvente de reacción un solvente simple tal como diclorometano, 1,2-dicloroetano o acetonitrilo, o un solvente  
10 mixto tal como diclorometano/acetonitrilo (1:1) y 1,2-diclorometano/acetonitrilo (1: 1).

A continuación, se introduce un grupo protector en la etapa (3c'), y en este momento, se puede llevar a cabo una reacción usando un agente acetilante y una base. Los ejemplos del agente  
15 de acetilación incluyen cloruro de acetilo, bromuro de acetilo y anhídrido acético, y los ejemplos de base incluyen hidróxido de sodio, carbonato de sodio, trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, lutidina y 4-dimetilaminopiridina. El agente de acetilación se puede usar  
20 en una cantidad de 4 a 12 equivalentes y más preferiblemente aproximadamente 8 equivalentes, y la base se puede usar en una cantidad de 1 a 4 equivalentes y más preferiblemente aproximadamente 1.5 equivalentes. La reacción en este momento se puede llevar a cabo a una temperatura en el rango de 0 °C a

50 °C y más preferiblemente de 20 °C a 30 °C, durante 1 a 12 horas, o durante 1 a 3 horas. Como solvente de reacción, se pueden usar acetona, acetato de etilo, tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetilacetamida, diclorometano, 1,2-  
5 dicloroetano, cloroformo o similares.

Finalmente, se lleva a cabo una reacción de desprotección en la etapa (3c'), y en este momento, se puede usar un reactivo como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, metóxido de sodio y etóxido de sodio en una cantidad  
10 de 2 a 12 equivalentes y más preferiblemente aproximadamente 5 equivalentes. La reacción en ese momento se puede llevar a cabo a una temperatura en un rango de 0 °C a 50 °C y más preferiblemente de 20 °C a 30 °C, durante 1 a 12 horas, o durante 1 a 3 horas. Como solvente de reacción, metanol/agua  
15 (1:1 a 3:1), diclorometano/metanol (1:1 a 1:2), diclorometano/etanol (1:1 a 1:2), tetrahidrofurano/metanol (1:1 a 1:2), tetrahidrofurano/etanol (1:1 a 1:2), tetrahidrofurano/metanol/agua (1:1:3 a 2:1:3), tetrahidrofurano/etanol/agua (1:1:3) a 2:1:3), o similares  
20 pueden ser utilizados.

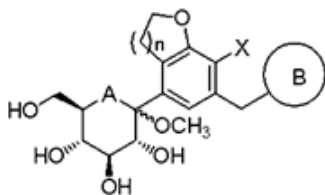
De acuerdo con otro ejemplo preferido, la etapa (3) se puede llevar a cabo mediante el método que comprende las etapas de: (3a'') hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 6 con el compuesto de Fórmula 7 en presencia de cloruro de n-butillitio,

sec-butillitio, t-butillitio o i-propilmagnesio, y someter el resultante a reacciones de desprotección y metilación bajo una condición ácida en presencia de metanol sin una purificación separada, para obtener un compuesto de la siguiente Fórmula

5 7d;

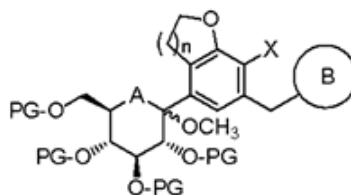
(3b'') introducir un grupo protector en el compuesto de Fórmula 7d para obtener un compuesto de la siguiente Fórmula 7f; y (3c'') aislar solo una forma  $\beta$  del compuesto de Fórmula 7f y realizar la reducción, y luego realizar la desprotección:

[Formula 7d]



10

[Formula 7f]



En las fórmulas, PG es un grupo protector; y A, B, n y X son como se definieron anteriormente en la Fórmula 1a.

En la etapa (3a''), se llevan a cabo la reacción de unión, la desprotección y la metilación. Las condiciones preferidas en este momento, tales como una relación equivalente, una temperatura de reacción y un solvente, se ejemplifican en la etapa (3a').

Luego, se introduce un grupo protector en la etapa (3b''), y en este momento, se puede llevar a cabo una reacción usando un agente de acetilación y una base. Las condiciones preferidas, tales como un tipo de agente de acetilación, un tipo de la

base, una relación de equivalencia, una temperatura de reacción y un solvente, se ejemplifican anteriormente en la etapa (3c'). A continuación, se lleva a cabo una reacción de reducción en la etapa (3c''). En este momento, se pueden usar un agente reductor y un ácido, y las condiciones preferidas, tales como un tipo de agente reductor, un tipo de ácido, una relación de equivalencia, una temperatura de reacción y un solvente son como se ejemplificaron anteriormente en la etapa (3b').

Además, se realiza una reacción de desprotección en la etapa (3c'''), y las condiciones preferidas en este momento, como un tipo de reactivo, una relación de equivalencia, una temperatura de reacción y un solvente, son como se ejemplificó anteriormente en la etapa (3c').

Como se muestra en las ejemplificaciones preferidas mencionadas anteriormente, un proceso de obtención del compuesto de Fórmula 7d se puede llevar a cabo en dos etapas, o se puede llevar a cabo en una etapa como una reacción *in situ* para que el rendimiento final se mejore aún más. Además, en el caso de llevarse a cabo en una etapa como una reacción *in situ*, se puede obtener un residuo concentrado crudo que contiene el compuesto de Fórmula 7b, o el compuesto de Fórmula 7d se puede obtener a partir de él como un contenido sólido mediante cristalización y utilizado en la siguiente etapa. En este último caso, es posible lograr fácilmente una mejora en la

calidad y el control del contenido de humedad mediante la eliminación de los subproductos de reacción.

Además, el compuesto de Fórmula 7d se puede usar en la siguiente etapa a través de la purificación después de la síntesis del mismo. Por ejemplo, (i) después de sintetizarse, se puede hacer que el compuesto de Fórmula 7d forme una mezcla azeotrópica con un solvente orgánico tal como tolueno, y el residuo obtenido al repetir un proceso de concentración para eliminar la humedad residual se puede usar en la siguiente etapa, o (ii) después de ser sintetizado, el compuesto de Fórmula 7d se puede someter a cristalización, y el contenido sólido obtenido al eliminar la humedad residual a través del secado al vacío se puede usar en la siguiente etapa.

#### 15 **Etapas de alquilación**

Además, según la presente invención, es posible incluir además una reacción de alquilación después de la etapa (3), y como resultado, X' en la Fórmula 1 puede ser alquilo C<sub>1-7</sub>.

Por ejemplo, el producto después de la etapa (4) puede hacerse reaccionar con ácido metilborónico para obtener el compuesto de Fórmula 1a en el que X' está sustituido con metilo.

#### **Etapas de cristalización**

El compuesto de Fórmula 1a se puede producir en una forma cristalina, una forma amorfa, o una mezcla de los mismos. Sin embargo, el compuesto de Fórmula 1a en forma cristalina se prefiere desde el punto de vista de ser excelente en  
5 estabilidad y no higroscopicidad y, por lo tanto, de tener propiedades fisicoquímicas que faciliten la formulación.

Por lo tanto, el método de la presente invención puede comprender además cristalizar el compuesto de Fórmula 1a después de la etapa (3). La cristalización se puede realizar  
10 utilizando diversos solventes y, por lo tanto, se pueden obtener diversas formas cristalinas.

Como un ejemplo, el solvente utilizado para la cristalización se puede seleccionar de tolueno; acetato de etilo; diclorometano; acetona; acetonitrilo; una mezcla de 2-  
15 propanol, tetrahidrofurano y diclorometano; y una mezcla de tetrahidrofurano y n-hexano, y como resultado, se puede producir una forma cristalina A.

Como otro ejemplo, el solvente utilizado para la cristalización se puede seleccionar de una mezcla de metanol y agua destilada;  
20 una mezcla de metanol y n-hexano; y una mezcla de metanol, diclorometano y n-hexano, y como resultado, se puede producir una forma cristalina B.

Como otro ejemplo más, el solvente usado para la cristalización se puede seleccionar de una mezcla de etanol, agua destilada y

n-hexano; y una mezcla de tetrahidrofurano y tolueno, y como resultado, se puede producir una forma cristalina C.

Como otro ejemplo más, el solvente utilizado para la cristalización puede ser una mezcla de etanol y n-hexano, y  
5 como resultado, se puede producir una forma D cristalina.

Como ejemplo preferido, el solvente utilizado para la cristalización puede seleccionarse del grupo que consiste en tolueno, acetato de etilo, diclorometano, una mezcla de tetrahidrofurano y diclorometano, y una mezcla de  
10 tetrahidrofurano y n-hexano.

**Método para producir el compuesto de Fórmula 1b (Fórmula 1 en la que R = alquiltio y A = oxígeno)**

Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona un  
15 método para producir el compuesto de Fórmula 1b (Fórmula 1 en la que R = alquiltio C<sub>1-7</sub> y A = oxígeno), el método comprende las siguientes etapas de:

(1) hacer reaccionar un compuesto de la siguiente Fórmula 2 con un compuesto de la siguiente Fórmula 3 y someter el  
20 resultante a una reacción de ciclación, para obtener un compuesto de la siguiente Fórmula 4;

(2) someter el compuesto de Fórmula 4 a aldehydación o amidación, seguido de hacer reaccionar el resultante con el

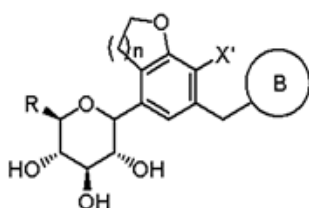
compuesto de Fórmula 5 y realizar una reducción, para obtener un compuesto de la siguiente Fórmula 6;

(3) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 6 con un compuesto de la siguiente Fórmula 8 y luego realizar una reducción, para  
5 obtener un compuesto de la siguiente Fórmula 9;

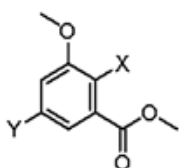
(4) formar un anillo de furanosa del compuesto de Fórmula 9 en un anillo de piranosa en una condición ácida y luego introducir un grupo protector en el mismo, para obtener un compuesto de la siguiente Fórmula 10; y

10 (5) tratar el compuesto de Fórmula 10 con tiourea, hacer reaccionar el resultante con haluro de alquilo C<sub>1-7</sub> y luego realizar una reducción.

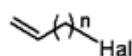
[Formula 1b]



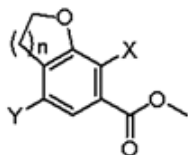
[Formula 2]



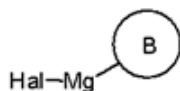
[Formula 3]



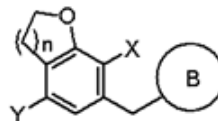
[Formula 4]



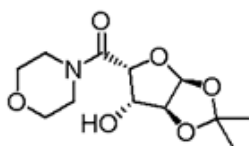
[Formula 5]



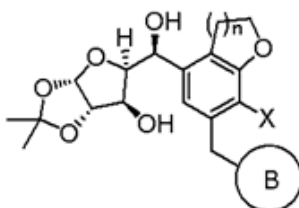
[Formula 6]



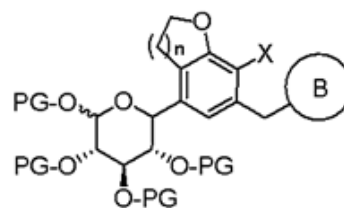
[Formula 8]



[Formula 9]



[Formula 10]



En las fórmulas,

R es alquiltio C<sub>1-7</sub>;

n es 1 o 2;

PG es un grupo protector;

5 X' es halógeno o alquilo C<sub>1-7</sub>;

X, Y y Hal son cada uno independientemente halógeno; y

B es como se define arriba en la Fórmula 1.

En las etapas anteriores, las etapas (1) y (2) se pueden llevar a cabo de la misma manera que en las etapas (1) y (2) del  
10 método para producir el compuesto de Fórmula 1a (Fórmula 1 en la que R = hidroximetilo).

Las etapas (3) a (5) se describirán en detalle a continuación.

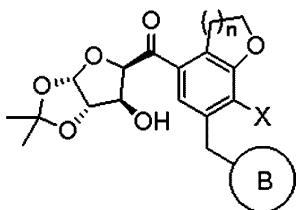
### **Etapas (3)**

15 En la etapa (3), el compuesto de Fórmula 6 se hace reaccionar con el compuesto de Fórmula 8 para obtener el compuesto de Fórmula 9.

El compuesto de Fórmula 8 se puede producir de acuerdo con un método conocido, por ejemplo, el método descrito en el  
20 documento WO 2009/014970. Específicamente, el compuesto de Fórmula 8 se puede producir de acuerdo con el método descrito en el documento WO 2009/014970 a partir de L-xilosa.

Según un ejemplo, el compuesto de Fórmula 6 se puede hacer reaccionar con el compuesto de Fórmula 8 para obtener un compuesto de la siguiente Fórmula 9a.

[Fórmula 9a]



5

En la fórmula, B, n y X son como se definieron anteriormente en la Fórmula 1.

Luego, el compuesto de Fórmula 9a se puede reducir para obtener el compuesto de Fórmula 9.

10

#### **Etapas (4)**

En la etapa (4), se forma un anillo de furanosa del compuesto de Fórmula 9 en un anillo de piranosa en una condición ácida, y luego se introduce un grupo protector en el mismo para obtener el compuesto de Fórmula 10. A través de esta etapa, se puede completar el anillo de piranosa constituyendo el grupo de glucosa.

15

El grupo protector puede ser, por ejemplo, un grupo acetilo.

#### **Etapas (5)**

20

En la etapa (5), el compuesto de Fórmula 10 se trata con tiourea, se hace reaccionar con haluro de alquilo C<sub>1-7</sub> y luego

se reduce. A través de esta etapa, se puede introducir un grupo alquiltio en el compuesto final (compuesto de Fórmula 1b).

El haluro de alquilo C<sub>1-7</sub> puede ser, por ejemplo, yoduro de alquilo C<sub>1-7</sub>.

- 5 Además, después de la etapa (5), se puede comprender adicionalmente una reacción de alquilación, y como resultado, se puede obtener el compuesto de Fórmula 1b en el que X' es alquilo C<sub>1-7</sub>.

10 **Forma cristalina**

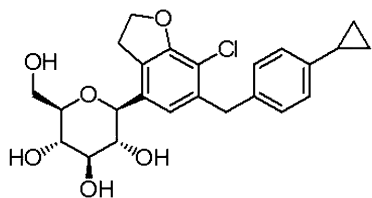
De acuerdo con otro aspecto más de la presente invención, se proporciona una forma cristalina del compuesto producido de acuerdo con el método de producción descrito anteriormente.

- Como ejemplo, la presente invención proporciona una forma  
15 cristalina del compuesto de Fórmula 1a.

Como ejemplo específico, la presente invención proporciona una forma cristalina del compuesto de Fórmula 1a en la que A es O, B es ciclopropilfenilo, n es 1 y X' es Cl, y que está en una forma  $\beta$ .

- 20 Es decir, la presente invención proporciona una forma cristalina de un compuesto de la siguiente Fórmula c28.

[Formula c28]



El compuesto de Fórmula c28 se puede producir mediante el método de producción descrito anteriormente de Fórmula 1a.

5 De acuerdo con la presente invención, es posible que el compuesto de Fórmula c28 esté en diversas formas cristalinas, y las formas cristalinas respectivas se describirán con detalle a continuación.

A continuación, el término "aproximadamente" puede significar  
 10 estar dentro del 5% y preferiblemente dentro del 2%, de un valor o rango predeterminado. Por ejemplo, "aproximadamente 10%" puede significar del 9.5% al 10.5%, y preferiblemente del 9.8% al 10.2%. Como otro ejemplo, "aproximadamente 100 °C" puede significar de 95°C a 105°C, y preferiblemente de 98°C a  
 15 102°C.

Primero, la presente invención proporciona una forma cristalina A del compuesto de Fórmula c28. La forma cristalina A tiene un espectro XRD que incluye picos en ángulos de difracción (2θ) de 6.2° ± 0.2°, 7.2° ± 0.2°, 8.8° ± 0.2°, 17.6° ± 0.2°, 19.0°  
 20 ± 0.2°, 22.5° ± 0.2°, y 25.1° ± 0.2° en el caso de ser irradiado usando una fuente de luz Cu-K<sub>α</sub>. Estos picos pueden ser picos con una intensidad relativa (I/I<sub>0</sub>) de aproximadamente el 5% o

superior y preferiblemente de aproximadamente el 10% o superior.

El espectro de XRD de la forma cristalina A puede incluir además picos en ángulos de difracción ( $2\theta$ ) de  $15.4^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  
5  $18.6^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $21.6^\circ \pm 0.2^\circ$  y  $23.8^\circ \pm 0.2^\circ$ .

Además, la forma cristalina puede tener un pico endotérmico en el que el punto de inicio es aproximadamente  $157^\circ\text{C}$  y el punto más bajo es aproximadamente  $159^\circ\text{C}$ , a DSC ( $10^\circ\text{C}/\text{minuto}$ ).

Además, la presente invención proporciona una forma cristalina  
10 B del compuesto de Fórmula c28. La forma cristalina B tiene un espectro XRD que incluye picos en ángulos de difracción ( $2\theta$ ) de  $7.0^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $14.9^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $17.7^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $18.8^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $20.6^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $21.8^\circ \pm 0.2^\circ$ , y  $23.5^\circ \pm 0.2^\circ$  en el caso de ser irradiado usando una fuente de luz Cu- $K_\alpha$ . Estos picos pueden ser picos  
15 con una intensidad relativa ( $I/I_0$ ) de aproximadamente el 5% o superior y preferiblemente de aproximadamente el 10% o superior.

El espectro de XRD de la forma cristalina B puede incluir además picos en ángulos de difracción ( $2\theta$ ) de  $5.6^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $9.4^\circ \pm 0.2^\circ$  y  $11.0^\circ \pm 0.2^\circ$ .  
20

Además, la forma cristalina puede tener un pico endotérmico en el que un punto de inicio es de aproximadamente  $79^\circ\text{C}$  y el punto más bajo es de aproximadamente  $88^\circ\text{C}$ , y un pico endotérmico en

el que un punto de inicio es de aproximadamente 103°C y el punto más bajo es aproximadamente 111°C, a DSC (10 °C/minuto). Además, la presente invención proporciona una forma cristalina C del compuesto de Fórmula c28. La forma cristalina C tiene un espectro XRD que incluye picos en ángulos de difracción (2θ) de 5.6° ± 0.2°, 7.3° ± 0.2°, 15.7° ± 0.2°, 17.2° ± 0.2°, 18.9° ± 0.2°, 21.2° ± 0.2°, y 21.9° ± 0.2° en el caso de ser irradiado usando una fuente de luz Cu-K<sub>α</sub>. Estos picos pueden ser picos con una intensidad relativa (I/I<sub>0</sub>) de aproximadamente el 5% o superior y preferiblemente de aproximadamente el 10% o superior.

El espectro de XRD de la forma cristalina C puede incluir además picos en ángulos de difracción (2θ) de 19.9° ± 0.2° y 23.1° ± 0.2°.

Además, la forma cristalina puede tener un pico endotérmico en el que el punto de inicio es aproximadamente 157°C y el punto más bajo es aproximadamente 159°C, a DSC (10 °C/minuto).

Además, la presente invención proporciona una forma cristalina D del compuesto de Fórmula c28. La forma cristalina D tiene un espectro XRD que incluye picos en ángulos de difracción (2θ) de 5.5° ± 0.2°, 7.2° ± 0.2°, 15.3° ± 0.2°, 17.2° ± 0.2°, 17.6° ± 0.2°, 18.9° ± 0.2°, y 21.1° ± 0.2° en el caso de ser irradiado usando una fuente de luz Cu-K<sub>α</sub>. Estos picos pueden ser picos con una intensidad relativa (I/I<sub>0</sub>) de aproximadamente 5% o más.

El espectro de XRD de la forma cristalina D puede incluir además picos en ángulos de difracción ( $2\theta$ ) de  $20.0^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $22.5^\circ \pm 0.2^\circ$  y  $25.1^\circ \pm 0.2^\circ$ .

Además, la forma cristalina puede tener un pico endotérmico en el que el punto de inicio es aproximadamente  $157^\circ\text{C}$  y el punto más bajo es aproximadamente  $160^\circ\text{C}$ , a DSC ( $10^\circ\text{C}/\text{minuto}$ ).

Tales formas cristalinas del compuesto de Fórmula c28 son excelentes en propiedades fisicoquímicas (por ejemplo, higroscopicidad y estabilidad química) y, por lo tanto, pueden manejarse fácilmente en varios campos (por ejemplo, producción de productos farmacéuticos).

#### **Modo de realización de la invención**

De aquí en adelante, la presente invención se describirá con más detalle con referencia a ejemplos. Sin embargo, los siguientes ejemplos pretenden simplemente ilustrar la presente invención, y el alcance de la presente invención no se limita a estos ejemplos.

Los significados de las abreviaturas indicados en los siguientes ejemplos son los siguientes.

- AcOH: Ácido acético
- ACN: Acetonitrilo
- Ac<sub>2</sub>O: Anhídrido acético
- BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub>: Eterato de trifluoruro de boro

- DIPEA: N, N-Diisopropiletilamina
- DCM: Diclorometano
- DMAP: 4-Dimetilaminopiridina
- DMF: N, N-Dimetilformamida
- 5 - EtOAc: Acetato de etilo
- EtOH: Etanol
- Et<sub>3</sub>SiH: Trietilsilano
- HBTU: Hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
- 10 - Hex: Hexano
- i-PrOH: Alcohol isopropílico
- MeI: Yodometano
- MeOH: Metanol
- MsCl: Cloruro de mesilo
- 15 - NaOMe: Metóxido de sodio
- NBS: N-Bromosuccinimida
- PCC: Clorocromato de piridinio
- Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>: Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0)
- TEA: Trietilamina.
- 20 - TEMPO: (2,2,6,6-Tetrametilpiperidin-1-il)oxadinilo
- THF: Tetrahidrofurano
- TMSOTf: Trimetilsilil trifluorometanosulfonato
- RT o t: Temperatura ambiente

**Ejemplo comparativo 1: Síntesis de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-ciclopropilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil) tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol**

El compuesto del título se produjo mediante el método divulgado  
5 en la publicación de Patente Abierta de Estados Unidos número 2015/0152075. Para las etapas de síntesis específicos del Ejemplo comparativo 1, se hace referencia al Esquema 1 como se describe anteriormente en la sección de Antecedentes.

10 Etapas 1: Metil 3-metoxi-2-nitrobenzoato (Compuesto c2)

A una mezcla de ácido 3-metoxi-2-nitrobenzoico (25.0 g, 126 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (35.0 g, 253 mmol) en DMF (126 mL) se añadió MeI (15.8 mL, 253 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla se vertió  
15 agua (200 mL) y luego se agitó a 5°C durante 30 minutos. El sólido precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua y hexano. El sólido se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en una forma bruta (26.2 g, 98%) como un sólido blanco.

20 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.60 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.99 (s, 3H); [M+Na]<sup>+</sup> 235.

Etapas 2: Metil 2-amino-3-metoxibenzoato (Compuesto c3)

Una suspensión de 3-metoxi-2-nitrobenzoato de metilo (26.2 g, 124 mmol) y Pd/C (10% en peso, 6.0 g) en THF (400 mL) y MeOH (200 mL) se agitó bajo una atmósfera de H<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió EtOAc (300 mL) a la mezcla y se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (22.4 g, 99%) como un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.47 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 6.58 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.00 (brs, 2H), 3.87 (s, 3H); [M+H]<sup>+</sup> 182.

#### Etapas 3: Metil 2-amino-5-bromo-3-metoxibenzoato (Compuesto c4)

A una solución de 2-amino-3-metoxibenzoato de metilo (22.4 g 123 mmol) en DMF (250 mL) se añadió N-bromosuccinimida (21.9 g, 123 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 0.5 h. A la mezcla se añadió agua y se extrajo con EtOAc (500 mL x 2). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (27.5 g, 86%) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.60 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.03 (brs, 1H), 3.87 (s, 3H); [M+H]<sup>+</sup> 260.

#### Etapla 4: Metil 5-bromo-2-cloro-3-metoxibenzoato (Compuesto c5)

A una solución de 2-amino-5-bromo-3-metoxibenzoato de metilo (27.0 g, 103 mmol) en H<sub>2</sub>O (70 mL) y HCl conc. (70 mL) se añadió gota a gota una solución de NaNO<sub>2</sub> (21.5 g, 311 mmol) en H<sub>2</sub>O (50 mL) a 0 °C. Después de agitar durante 1 hora, una solución de Cu(I)Cl en HCl conc. (80 mL) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A la mezcla se le añadió agua (300 mL) y se extrajo con EtOAc (500 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto del título crudo se secó a alto vacío y se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional (29.0 g, 100%) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.93 (s, 36H), 3.92 (s, 3H); [M+H]<sup>+</sup> 278

#### Etapla 5: Ácido 5-bromo-2-cloro-3-metoxibenzoico (Compuesto c6)

A una solución de 5-bromo-2-cloro-3-metoxibenzoato de metilo (25.0 g, 89.4 mmol) en THF (100 mL), H<sub>2</sub>O (100 mL) y MeOH (100 mL) se añadió una solución acuosa de NaOH 5 N gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió HCl conc. a la mezcla para acidificar y la mezcla se extrajo con EtOAc (500 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a vacío

para proporcionar el compuesto del título (22.6 g, 96%) como un sólido naranja.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.55 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.89 (s, 3H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  265.

5

Etapa 6: Cloruro de 5-bromo-2-cloro-3-metoxibenzoilo  
(Compuesto c7)

A una suspensión de ácido 5-bromo-2-cloro-3-metoxibenzoico (6.0 g, 22.6 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL) se añadieron cloruro de oxalilo (2.4 mL, 27.1 mmol) y cantidades catalíticas de DMF a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se evaporó al vacío y se secó a alto vacío para obtener el compuesto del título crudo.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.49 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.16 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.92 (s, 3H).

15

Etapa 7: (5-bromo-2-cloro-3-hidroxifenil) (fenil)metanona  
(Compuesto c8)

El cloruro de 5-bromo-2-cloro-3-metoxibenzoilo crudo se disolvió con benceno (100 mL) y se enfrió a 0 °C. A la mezcla de reacción se añadió  $\text{AlCl}_3$  (6.9 g, 52.0 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla se agitó a 90 °C durante 15 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó al vacío. El residuo se enfrió a 0 °C y se añadió solución acuosa de HCl

20

1N. La mezcla se extrajo con EtOAc (150 mL x 1). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (7.33 g, rendimiento cuantitativo).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.85-7.82 (m, 2H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.55-7.49 (m, 2H), 7.37 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H).

#### 10 Etapas 8: 3-bencil-5-bromo-2-clorofenol (Compuesto c9)

A una mezcla de (5-bromo-2-cloro-3-hidroxifenil)(fenil)metanona (362 mg, 1.16 mmol) en ácido trifluoroacético (3 mL) se añadió trietilsilano (0.37 mL, 2.32 mmol) y ácido triflico catalítico a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla resultante se inactivó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> a 0 °C y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Sistema de purificación Biotage Isolera™ FLASH, EtOAc/Hex) para proporcionar el compuesto del título (267 mg, 77%).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37-7.32 (m, 2H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.22-7.19 (m, 2H), 7.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H). [M+H]<sup>+</sup> 297

Etapa 9: 1-(aliloxi)-3-bencil-5-bromo-2-clorobenceno  
(Compuesto c10)

A una mezcla de 3-bencil-5-bromo-2-clorofenol (1.72 g, 5.78  
5 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.6 g, 11.56 mmol) en acetona (35 mL) se añadió  
bromuro de alilo (0.73 mL, 8.67 mmol) a temperatura ambiente.  
La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a 65 °C. La  
mezcla resultante se filtró para eliminar los materiales  
inorgánicos. El filtrado se concentró al vacío. El producto  
10 crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de  
sílice (Sistema de purificación Biotage Isolera™ FLASH,  
EtOAc/Hex) para proporcionar el compuesto del título (1.96 g,  
100%).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.32-7.27 (m, 2H), 7.25-7.22 (m, 1H),  
15 7.21-7.17 (m, 2H), 6.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.0  
Hz, 1H), 6.10-6.00 (m, 1H), 5.48 (dq, J = 17.2 Hz, 1.6 Hz, 1H),  
5.33 (dq, J = 12.4, 1.6 Hz, 1H), 4.59 (dt, J = 4.4 Hz, 1.6 Hz,  
2H), 4.08 (s, 2H). [M+H]<sup>+</sup> 337.

20 Etapa 10: (3R,4S,5S,6R)-2-(3-(aliloxi)-5-bencil-4-  
clorofenil)-6-(hidroximetil)-2-metoxitetrahidro-2H-piran-  
3,4,5-triol (Compuesto c12)

A una solución de 1-(aliloxi)-3-bencil-5-bromo-2-clorobenceno  
(1.96 g, 5.82 mmol) en tetrahidrofurano (5.5 mL)/tolueno (11

mL) se añadió gota a gota n-butilitio (2.5 M en hexanos, 2.6 mL, 6.41 mmol) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 1 hora, una solución de (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris((trimetilsilil)oxi)-6-

5 (((trimetilsilil)oxi)metil)tetrahidro-2H-piran-2-ona (c11; 3.54 g, 7.58 mmol) en tetrahidrofurano (6.6 mL) se añadió gota a gota a la mezcla por cánula durante 20 minutos a -78°C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a -78 °C. Se añadió gota a gota CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H (0.6 mL, 9.25 mmol) en MeOH (15 mL) a la  
10 mezcla a 0 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 18 horas y luego se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> saturado a 0 °C. La mezcla se evaporó a presión reducida para eliminar los volátiles. El residuo acuoso se extrajo con EtOAc (100 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se  
15 filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar el producto del título crudo en forma de un sólido amarillo. [M+Na]<sup>+</sup>473.

Etapa 11: (3R,4R,5S,6R)-2-(3-(aliloxi)-5-bencil-4-clorofenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol  
20 (Compuesto c13)

A una mezcla de (3R,4S,5S,6R)-2-(3-(aliloxi)-5-bencil-4-clorofenil)-6-(hidroximetil)-2-metoxitetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (2.55 g, 5.65 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) y CH<sub>3</sub>CN (30

mL) se añadió gota a gota  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (1.82 mL, 11.3 mmol) y  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (1.07 mL, 8.48 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se inactivó con una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 12: (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(Acetoximetil)-6-(3-(aliloxi)-5-bencil-4-clorofenil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triacetato de triilo (Compuesto c14)

A una mezcla de (3R,4R,5S,6R)-2-(3-(aliloxi)-5-bencil-4-clorofenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (c13) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (12 mL) se añadió  $\text{Ac}_2\text{O}$  (4.7 mL, 49.72 mmol), piridina (4.0 mL, 49.45 mmol) y DMAP (35 mg, 0.28 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución de HCl 1N. La capa orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Sistema de purificación Biotage Isolera™ FLASH, EtOAc/Hex) para proporcionar el compuesto del título (1.55 g, 47%).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.31-7.27 (m, 2H), 7.22-7.21 (m, 1H), 7.19-7.16 (m, 2H), 7.09 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.12-6.03 (m, 1H), 5.47 (dq, J = 17.6, 2.0 Hz, 1H), 5.35 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 5.30 (dq, J = 10.4, 1.6 Hz, 1H), 5.12 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 5.06 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 4.66-4.62 (m, 3H), 4.13-4.03 (m, 5H), 2.04 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.70 (s, 3H); [M+Na]<sup>+</sup> 611.

Etapas 13: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(aliloxi)-5-bencil-4-clorofenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol  
(Compuesto c15)

A una mezcla de (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(Acetoximetil)-6-(3-(aliloxi)-5-bencil-4-clorofenil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triacetato de triilo (1.55 g, 2.63 mmol) en MeOH (50 mL) se añadió NaOMe (25% en peso en MeOH, 2.34 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla resultante se neutralizó con AcOH glacial. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. [M+Na]<sup>+</sup> 443.

Etapa 14: (2S,3S,4R,5R,6R)-2-(3-(Aliloxi)-5-bencil-4-clorofenil)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-((benciloxi)metil)tetrahidro-2H-pirano (Compuesto c16)

A una mezcla de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(aliloxi)-5-bencil-4-clorofenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol en DMF (26 mL) se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 842 mg, 21.0 mmol) a 0 °C y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota bromuro de bencilo (2.5 mL, 21.0 mmol) a la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Sistema de purificación Biotage Isolera™ FLASH, EtOAc/Hex) para proporcionar el compuesto del título (1.80 g, 88%).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36-7.31 (m, 13H), 7.26-7.19 (m, 10H), 6.94 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 6.91 (dd, J = 14.8, 2.0 Hz, 2H), 6.10-6.00 (m, 1H), 5.46 (dq, J = 17.2, 1.6 Hz, 1H), 5.31 (dq, J = 10.8, 1.6 Hz, 1H), 4.94 (ABq, J<sub>AB</sub> = 15.2 Hz, 2H), 4.90 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.70-4.64 (m, 2H), 4.57 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.52-4.49 (m, 2H), 4.46 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.23-4.16 (m, 2H), 4.08 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 10.8 Hz, 1H),

3.84-3.75 (m, 4H), 3.61- 3.57 (m, 1H), 3.48-3.44 (m, 1H);  
[M+Na]<sup>+</sup> 803.

Etapa 15: 3-Bencil-2-cloro-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-  
5 tris(benciloxi)-6-((benciloxi)metil) tetrahidro-2H-pirina-2-  
il)fenol (Compuesto c17)

A una mezcla de ((2S,3S,4R,5R,6R)-2-(3-(Aliloxi)-5-bencil-4-clorofenil)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-  
((benciloxi)metil)tetrahidro-2H-pirano (1.80 g, 2.30 mmol) en  
10 THF (25 mL) se añadió NaBH<sub>4</sub> (700 mg, 18.4 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (266  
mg, 0.23 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción  
se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla  
resultante se inactivó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y  
se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se  
15 filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó  
por cromatografía en columna de gel de sílice (Sistema de  
Purificación Biotage Isolera™ FLASH, EtOAc/Hex) para  
proporcionar el compuesto del título (1.62 g, 95%).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37-7.31 (m, 13H), 7.27-7.21 (m,  
20 8H), 7.18-7.16 (m, 2H), 7.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.98 (dd, J  
= 7.6, 2.0 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.93 (ABq, J<sub>AB</sub> =  
16.0 Hz, 2H), 4.89 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 4.8 Hz,  
1H), 4.64 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.46  
(d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.19-4.12 ( m, 2H), 4.03 (d, J = 15.2

Hz, 1H), 3.95 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.82-3.75 (m, 4H), 3.61-3.57 (m, 1H), 3.49-3.45 (m, 1H); [M+Na]<sup>+</sup> 763.

Etapa 16: 3-bencil-6-bromo-2-cloro-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-  
5 tris(benciloxi)-6-((benciloxi)metil)tetrahidro-2H-piran-2-  
il)fenol (Compuesto c18)

A una mezcla de 3-bencil-2-cloro-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-  
tris(benciloxi)-6-((benciloxi)metil)tetrahidro-2H-piran-2-  
il)fenol (1.62 g, 2.18 mmol) en AcOH (11 mL) se añadió  
10 trietilamina (0.46 mL, 3.27 mmol) y bromo (0.11 mL, 2.18 mmol)  
a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a  
temperatura ambiente. La mezcla resultante se inactivó con una  
solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con EtOAc. La capa  
orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío.  
15 El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna  
de gel de sílice (Sistema de purificación Biotage Isolera™  
FLASH, EtOAc/Hex) para proporcionar el compuesto del título  
(1.04 g, 58%). [M+Na]<sup>+</sup> 841.

20 Etapa 17: 3-(3-Bencil-6-bromo-2-cloro-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-  
3,4,5-tris(benciloxi)-6-((benciloxi)metil)tetrahidro-2H-  
piran-2-il)fenoxi)propan-1-ol (Compuesto c19)

A una mezcla de 3-bencil-6-bromo-2-cloro-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-  
3,4,5-tris (benciloxi)-6-((benciloxi)metilo)tetrahidro-2H-

piran-2-il)fenol (1.04 g, 1.27 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.35 g, 2.54 mmol) en acetona (13 mL) se añadió 2-bromoetanol (0.14 mL, 1.90 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a 50 °C. La mezcla resultante se filtró para eliminar los materiales inorgánicos. El filtrado se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Sistema de purificación Biotage Isolera™ FLASH, EtOAc/Hex) para proporcionar el compuesto c19 (1.10 g, 100%). [M+Na]<sup>+</sup> 899.

10

Etapa 18: (2S,3S,4R,5R,6R)-2-(5-Bencil-2-bromo-4-cloro-3-(2-cloroetoxi)fenil)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-((benciloxi)metil)tetrahidro-2H-pirano (Compuesto c20)

A una mezcla de 3-(3-bencil-6-bromo-2-cloro-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-((benciloxi))metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)fenoxi)propan-1-ol (1.09 g, 1.25 mmol) y trifenilfosfina (1.64 g, 6.28 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (12 mL) se añadió tetracloruro de carbono (12 mL, 134 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a 55 °C. La mezcla resultante se evaporó para eliminar los solventes. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Sistema de purificación Biotage Isolera™ FLASH, EtOAc/Hex) para

proporcionar el compuesto del título (0.61 g, 55%).  $[M+Na]^+$  903.

5 Etapa 19: 6-Bencil-7-cloro-4-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-((benciloxi)metil)tetrahidro-2H-pirina-2-il)-2,3-dihidrobenzofurano (Compuesto c21)

A una mezcla de (2S,3S,4R,5R,6R)-2-(5-bencil-2-bromo-4-cloro-3-(2-cloroetoxi)fenil)-3,4,5-tris(benciloxi))-6-((benciloxi)metil)tetrahidro-2H-pirano (10.02 g, 11.4 mmol) en 10 THF (114 mL) se añadió gota a gota n-butililitio (2.5 M en hexanos, 6.8 mL, 17.0 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a -78 °C. La mezcla resultante se inactivó con una solución de HCl 1 N (100 mL) y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró 15 al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Sistema de purificación Biotage Isolera™ FLASH, EtOAc/Hex) para proporcionar el compuesto del título (6.0 g, 69%).  $[M+Na]^+$  789.

20 Etapa 20: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(6-Bencil-7-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (Compuesto c22)

Una mezcla de 6-bencil-7-cloro-4-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-((benciloxi) metil)tetrahidro-2H-pirina-2-

il)-2,3-dihidrobenczofurano (6.0 g, 7.82 mmol) y Pd/C (0.35 g, 2.54 mmol) en MeOH (220 mL)/THF (220 mL) se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente bajo H<sub>2</sub>. La mezcla resultante se filtró para eliminar los materiales inorgánicos a través de Celite. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (cantidad cuantitativa). El producto crudo se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.28-7.14 (m, 5H), 6.89 (s, 1H), 4.65 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 4.17 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.07 (AB<sub>q</sub>, Δ<sub>vAB</sub> = 18.0 Hz, J<sub>AB</sub> = 15.0 Hz, 2H), 3.90 (dd, J = 11.8, 1.4 Hz, 1H), 3.72-3.67 (m, 1H), 3.53-3.42 (m, 3H), 3.40-3.37 (m, 2H); [M+Na]<sup>+</sup> 507.

Etapa 21: (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(Acetoximetil)-6-(6-bencil-7-cloro-2,3-dihidrobenczofuran-4-il)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triacetato de triilo (Compuesto c23)

A una mezcla de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(6-bencil-7-cloro-2,3-dihidrobenczofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (78 mL) se añadió Ac<sub>2</sub>O (5.9 mL, 62.6 mmol), piridina (5.0 mL, 62.6 mmol) y DMAP (48 mg, 0.39 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución de HCl 1N. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El

producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Sistema de purificación Biotage Isolera™ FLASH, EtOAc/Hex) para proporcionar el compuesto del título (4.54 g, 100%).

5  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.32-7.28 (m, 2H), 7.25-7.18 (m, 3H), 6.59 (s, 1H), 5.30 (t,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 5.19 (t,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 4.77-4.68 (m, 2H), 4.35-4.32 (m, 1H), 4.31-4.26 (m, 1H), 4.21-4.14 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 4.02 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 3.83-3.79 (m, 1H), 3.42 (td,  $J = 8.8, 1.6$  Hz, 2H), 2.10 (s,  
10 3H), 2.09 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.70 (s, 3H);  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  597.

Etapa 22: (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(Acetoximetil)-6-(6-(4-acetilbencil)-7-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triacetato de triilo (Compuesto c24)

15 A una mezcla de (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(acetoximetil)-6-(6-bencil-7-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triacetato de triilo (3,75 g, 6,52 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (78 mL) se añadió gota a gota cloruro de acetilo (3.71 mL, 52.16 mmol) y cloruro de aluminio (6.95 mg, 52.16 mmol) a 0 °C. La mezcla de  
20 reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se inactivó con agua con hielo y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La capa orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Sistema de

purificación Biotage Isolera™ FLASH, EtOAc/Hex) para proporcionar el compuesto del título (3.73 g, 93%).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.92-7.89 (m, 2H), 7.29-7.28 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 5.34-5.31 (m, 1H), 5.24-5.18 (m, 2H), 4.78-4.68 (m, 2H), 4.37-4.27 (m, 2H), 4.19-4.16 (m, 1H), 4.16-4.08 (m, 2H), 3.84-3.77 (m, 1H), 3.45-3.40 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.70 (s, 3H); [M+Na]<sup>+</sup> 639.

Etapla 23: (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(Acetoximetil)-6-(7-cloro-6-(4-(1-hidroxietil)bencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-ilo)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triacetato de triilo (Compuesto c25)

A una mezcla de (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(acetoximetil)-6-(6-(4-acetilbencil)-7-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triacetato de triilo (1.0 g, 1.62 mmol) en THF (7 mL) se añadió lentamente borohidruro de sodio (0.12 g, 3.24 mmol) a -20 °C, y luego se añadió MeOH (0.24 mL) gota a gota a la mezcla. La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Sistema de purificación Biotage Isolera™ FLASH, EtOAc/Hex) para proporcionar el compuesto del título (0.52 g, 52%).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.29-7.27 (m, 2H), 7.15-7.12 (m, 2H), 6.54 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.29-5.26 (m, 1H), 5.18- 5.13 (m, 2H), 4.89-4.84 (m, 2H), 4.71-4.66 (m, 2H), 4.32-4.29 (m, 1H), 4.27-4.22 (m, 1H), 4.15-4.11 (m, 1H), 4.04-3.96 (m, 2H), 3.80-3.75 (m, 1H), 3.40-3.35 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.47 (d, J = 6.4 Hz, 3H); [M+Na]<sup>+</sup> 641.

Etapla 24: (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(Acetoximetil)-6-(7-cloro-6-(4-vinilbencil)-2,3-dihidrobencofuran-4-il)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triacetato de triilo (Compuesto c26)

Una mezcla de (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(acetoximetil)-6-(7-cloro-6-(4-(1-hidroxietil)bencil)-2,3-dihidrobencofuran-4-il)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triacetato de triilo (520 mg, 0.84 mmol) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (16 mg, 0.084 mmol) en tolueno (10 mL) se agitaron durante 2 horas a 120 °C. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Sistema de purificación Biotage Isolera™ FLASH, EtOAc/Hex) para proporcionar el compuesto del título (407 mg, 81%).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.32-7.30 (m, 2H), 7.12-7.10 (m, 2H), 6.71-6.63 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.71-5.66 (m, 1H), 5.29-5.25

(m, 1H), 5.25-5.13 (m, 3H), 4.71-4.66 (m, 2H), 4.33-4.29 (m, 1H), 4.28-4.22 (m, 1H), 4.15-4.11 (m, 1H), 4.08-3.96 (m, 2H), 3.79-3.75 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.68 (s, 3H); [M+Na]<sup>+</sup> 623.

5

Etapas 25: (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(Acetoximetil)-6-(7-cloro-6-(4-ciclopropilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triacetato de triilo (Compuesto c27)

A una solución de dietilzinc (1.1 M en tolueno, 1.74 mL, 1.91 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (0.15 mL, 1.91 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5 mL) a 0 °C. Después de 1 hora, se añadió gota a gota diyodometano (0.16 mL, 1.91 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5 mL) a la mezcla a 0 °C. Después de 1 hora, (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(acetoximetil)-6-(7-cloro-6-(4-vinilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triacetato de triilo (460 mg, 0.77 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) se añadió lentamente a la mezcla a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se inactivó con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Sistema de purificación Biotage Isolera™ FLASH, EtOAc/Hex) para proporcionar el compuesto del título (285 mg, 60%).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.04-7.02 (m, 2H), 6.98-6.95 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 5.29-5.24 (m, 1H), 5.18-5.12 (m, 2H), 4.71-4.65 (m, 2H), 4.31-4.26 (m, 1H), 4.25-4.22 (m, 1H), 4.15-4.11 (m, 1H), 4.05-3.91 (m, 2H), 3.79-3.74 (m, 1H), 3.40-3.35 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.88-1.81 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 0.94-0.89 (m, 2H), 0.66-0.61 (m, 2H); [M+Na]<sup>+</sup> 637.

Etapas 26: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-ciclopropilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (Compuesto c28)

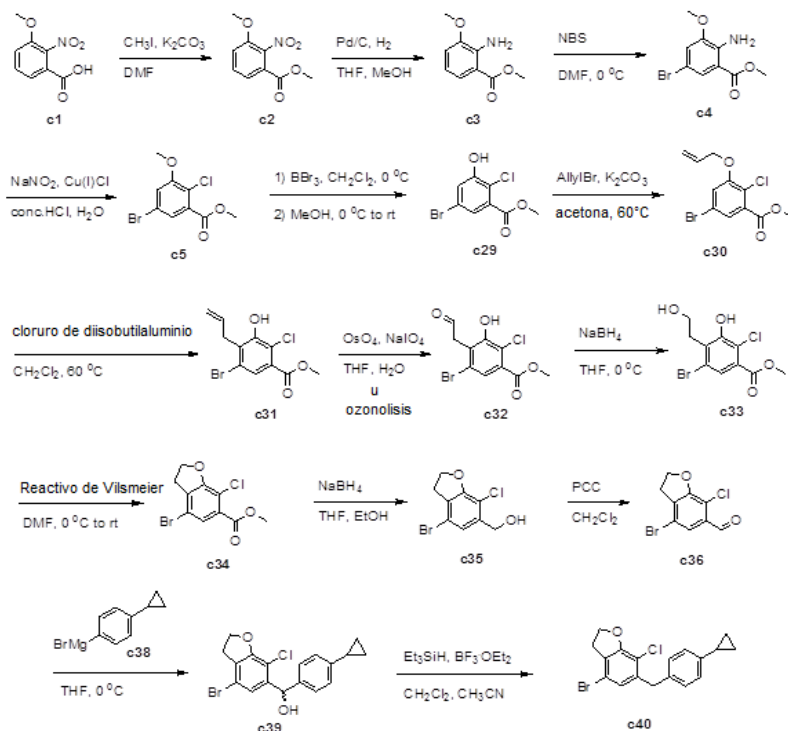
Una mezcla de (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(Acetoximetil)-6-(7-cloro-6-(4-ciclopropilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triacetato de triilo (298 mg, 0.48 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (536 mg, 3.88 mmol) en MeOH (20 mL) se agitó durante 12 horas a 12 horas. La mezcla resultante se filtró para eliminar los materiales inorgánicos. El filtrado se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por HPLC prep. (Sistema Gilson, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O) para proporcionar el compuesto del título (101 mg, 47%).

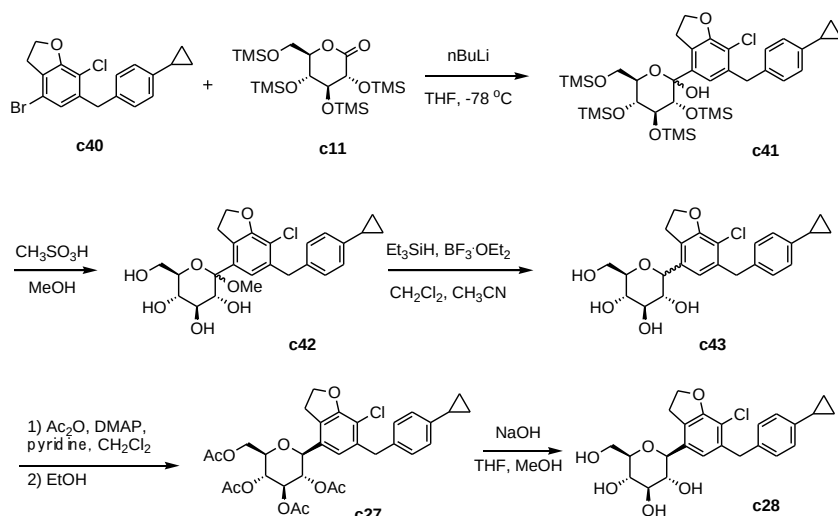
El rendimiento total del compuesto final del Ejemplo Comparativo 1 de acuerdo con la ruta sintética de las etapas anteriores 1 a 26 se calculó como 1% o menos.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.02 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 6.92 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 4.59 (t,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 4.11 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 3.96 (ABq,  $\Delta_{\text{vAB}} = 19.0$  Hz,  $J_{\text{AB}} = 15.2$  Hz, 2H), 3.87-3.84 (m, 1H), 3.67-3.63 (m, 1H), 3.47-3.37 (m, 3H), 3.35-3.33 (m, 3H), 1.85-1.79 (m, 1H), 0.91-0.86 (m, 2H), 0.61-0.57 (m, 2H);  $[\text{M}+\text{Na}]^+ 469$ .

**Ejemplo 1: Síntesis de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-ciclopropilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-**

**10 (hidroximetil) tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol**





### Etapla 1: Metil 5-bromo-2-cloro-3-hidroxibenzoato (Compuesto c29)

A una solución de 5-bromo-2-cloro-3-metoxibenzoato de metilo  
 5 (Compuesto **c5**; 30.0 g, 107.3 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300 mL) se añadió lentamente  $\text{BBr}_3$  (25.9 mL, 268.3 mmol) a  $0^\circ\text{C}$  en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (100 mL) a  $0^\circ\text{C}$ . La  
 10 mezcla se evaporó a presión reducida para eliminar el  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y luego se le suministró MeOH (150 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (29.4 g, 110.8 mmol, 103%).  
 15  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.60 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.36 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.94 (s, 1H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  265.

Etapa 2: 3-(aliloxi)-5-bromo-2-clorobenzoato de metilo  
(Compuesto c30)

A una solución de 5-bromo-2-cloro-3-hidroxibenzoato de metilo (38.2 g, 143.9 mmol) en acetona (700 mL) se añadió bromuro de alilo (14.9 mL, 172.7 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (29.8 g, 215.9 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60 °C durante 12 horas y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después de filtrar la sal insoluble a través de Celite, el filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc (500 mL). La solución orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío (44.1 g, 144.3 mmol, 100%). El residuo crudo se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.09-6.00 (m, 1H), 5.48 (dd, J = 17.2 Hz, 1.2 Hz, 1H), 5.35 (dd, J = 10.6 Hz, 1.4 Hz, 1H), 4.63- 4.61 (m, 2H), 3.93 (s, 3H); [M+H]<sup>+</sup> 305.

Etapa 3: Metil 4-alil-5-bromo-2-cloro-3-hidroxibenzoato  
(Compuesto c31)

A una solución de 3-(aliloxi)-5-bromo-2-clorobenzoato de metilo (10.0 g, 32.7 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 mL) se añadió cloruro de diisobutilaluminio (25% en hexano, 64.0 mL) gota a gota (0.5 a 1 h) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó

a temperatura ambiente lentamente y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con HCl 1 M (50 mL), seguido de extracción con EtOAc (150 mL x 2). Las capas orgánicas  
5 combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío (9.9 g, 32.3 mmol, 99%). El residuo crudo se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional para proporcionar el compuesto del título.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.23 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.96-5.86  
10 (m, 1H), 5.11-5.07 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.65 (dt, J = 5.4 Hz, 1.4 Hz, 2H); [M+H]<sup>+</sup> 305.

Etapa 4: 5-bromo-2-cloro-3-hidroxi-4-(2-hidroxietil)benzoato de metilo (Compuesto c33)

15 Método A) Síntesis mediante reducción de aldehído.

A una mezcla de 4-alil-5-bromo-2-cloro-3-hidroxibenzoato de metilo (9.9 g, 32.3 mmol) en THF/H<sub>2</sub>O (100 mL/100 mL) se añadió NaIO<sub>4</sub> (20.8 g, 97.0 mmol) y OsO<sub>4</sub> (82 mg, 0.32 mmol) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 1 h, la mezcla de reacción se  
20 calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se filtró para eliminar los materiales insolubles. El filtrado se vertió en una solución saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (100 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (200 mL x 2). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>,

se filtró y se concentró al vacío (9.0 g, 29.4 mmol, 91%). El residuo crudo se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional para proporcionar 5-bromo-2-cloro-3-hidroxi-4-(2-oxoetil)benzoato de metilo (Compuesto c32).  $[M+H]^+$  307.

5 A la solución de 5-bromo-2-cloro-3-hidroxi-4-(2-oxoetil)benzoato de metilo (20.1 g, 65.3 mmol) en THF (200 mL) se añadió  $\text{NaBH}_4$  (2.72 g, 71.8 mmol) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas. La mezcla se inactivó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado (100 mL) y se  
10 extrajo con EtOAc (100 mL x 2) [Una extracción podría no ser suficiente]. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron al vacío (19.9 g). A una suspensión del residuo en EtOAc (20 mL) se le añadió hexano (10 a 20 mL). El precipitado resultante se recolectó por  
15 filtración y se lavó con hexano (50 mL). El precipitado se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto del título (14.3 g, 72%).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.68 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 3.97-3.93 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.21 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H);  $[M+H]^+$  309.

20 Método B) Síntesis por ozonización seguida de reducción.

Se burbujeó gas ozono a través de 4-alil-5-bromo-2-cloro-3-hidroxibenzoato de metilo (10.2 g, 33.4 mmol, 80% de pureza) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (150 mL/35 mL) a -78 °C para 4 h (El color de la solución cambió de amarillo a verde pálido). Después de detener

la adición de ozono, la solución de reacción se purgó con nitrógeno hasta que se descargó el color verde (el color de la solución volvió a amarillo). Se añadió borohidruro de sodio (2.5 g, 66.8 mmol) en porciones a -78 °C. La mezcla resultante se calentó lentamente a temperatura ambiente durante 2 h, se concentró, se suspendió en EtOAc y se concentró. Al residuo, se añadió solución acuosa de HCl 1 N (200 mL) y se agitó durante 30 minutos. El precipitado se recolectó por filtración. (cuantitativo, 80% de pureza). El precipitado se suspendió en EtOAc y se agitó. A la mezcla resultante, se añadió hexano lentamente. El precipitado se obtuvo por filtración para proporcionar el compuesto del título (7.9 g, 76.4%, 92% de pureza).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.57 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.76 (t, J = 7.24 Hz, 2H), 3.20 (t, J = 7.28 Hz, 2H); [M+H]<sup>+</sup> 309.

#### Etapas 5: Metil 4-bromo-7-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxilato (Compuesto c34)

Preparación del reactivo de Vilsmeier: A una solución de N, N-dimetilformamida (7.9 mL, 102.2 mmol) se añadió SOCl<sub>2</sub> (7.5 mL, 102.2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 40 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar un sólido blanco higroscópico.

A una mezcla de reactivo Vilsmeier (13.08 g, 102.2 mmol) en DMF (100 mL) se añadió lentamente 5-bromo-2-cloro-3-hidroxi-4-(2-hidroxietil)benzoato de metilo (21.08 g, 68.10 mmol) en DMF (130 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 h a 0 °C a 15 °C (se calentó en gradiente). La mezcla de reacción se inactivó con trietilamina (38 mL, 272.4 mmol) en DMF (38 mL) a 0 °C. Después de agitar durante 10 minutos, la mezcla se vertió en agua (1400 mL) a 0 °C y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El precipitado resultante se recolectó por filtración, se lavó con agua y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (13.0 g, 44.6 mmol, 65%) en forma de un sólido amarillo pálido.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.53 (s, 1H), 4.75 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.33 (t, J = 8.8 Hz, 2H); [M+H]<sup>+</sup> 291.

15

Etapas 6: (4-bromo-7-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-6-il)metanol  
(Compuesto c35)

A una mezcla de 4-bromo-7-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxilato de metilo (13.0 g, 44.7 mmol) en THF/EtOH (150 mL/75 mL) se añadió lentamente borohidruro de sodio (5.07 g, 133.98 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl saturado a 0 °C y se extrajo con EtOAc (pH acuoso ~ 7.0). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró

y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (11.7 g, 44.4 mmol, 99%) como un sólido blanco. El producto crudo se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

5  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.15 (s, 1H), 4.73 (m, 4H), 3.29 (t,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 1.91 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1H);  $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$  245.

Etapa 7: 4-bromo-7-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-6-carbaldehído  
(Compuesto c36)

10 A una solución de (4-bromo-7-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-6-il)metanol (11.7 g, 44.4 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (450 mL) se añadió lentamente PCC (14.4 g, 66.6 mmol, clorocromato de piridinio) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 8 horas, los precipitados se filtraron usando una almohadilla de gel de  
15 sílice y se lavaron con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (10.4 g, 39.8 mmol, 90%) como un sólido blanco. El producto crudo se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.33 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.79 (t,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 3.35 (t,  $J = 8.8$  Hz, 2H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  261.  
20

Etapa 8: (4-bromo-7-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-6-il)(4-ciclopropilfenil)metanol (Compuesto c39)

Preparación de (4-ciclopropilfenil)bromuro de magnesio (Compuesto c38): Se secó a la llama un matraz de 3 cuellos de 250 mL que contiene magnesio (torneados, 1.1 g, 46.6 mmol). El matraz estaba equipado con un condensador y un embudo de adición bajo atmósfera de nitrógeno. El bromuro de 4-ciclopropilfenilo (PepTech, EE.UU.) (6.0 mL, 42.4 mmol) en THF anhidro (32.4 mL) se transfirió al embudo de adición. La reacción de Grignard se inició con aproximadamente 5 mL de la solución de bromuro de 4-ciclopropilfenilo. La solución de bromuro restante se añadió a temperatura ambiente durante 4 horas. La solución resultante se usó para la siguiente etapa directamente.

A una solución de 4-bromo-7-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-6-carbaldehído (4.6 g, 17.6 mmol) en THF anhidro (170 mL) se añadió una solución recién preparada de (4-ciclopropilfenil)bromuro de magnesio (Compuesto c38) (30.0 mL de 0.85 M en THF, 26.4 mmol) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL). La capa orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el producto del título crudo (7.6 g, 20.0 mmol, 114%). El residuo crudo se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional para proporcionar el compuesto del título crudo.  $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$  361.

Etapa 9: 4-Bromo-7-cloro-6-(4-ciclopropilbencil)-2,3-dihidrobenzofurano (Compuesto c40)

A una solución de (4-bromo-7-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-6-il)(4-ciclopropilfenil) metanol (7.6 g, 20.0 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>CN (100 mL/100 mL) se añadió trietilsilano (4.6 mL, 40 mmol) y dietileterato de trifluoruro de boro (3.8 mL, 30 mmol) a -20 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 50 min. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición lenta de una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (200 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto del título (4.4 g, 12.1 mmol, 2 etapas 85%).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.70 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.26 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 1.88-1.84 (m, 1H), 0.95-0.90 (m, 2H), 0.68-0.64 (m, 2H).

Etapa 10: (3R,4S,5R,6R)-2-(7-Cloro-6-(4-ciclopropilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3,4,5-tris(trimetilsililoxi)-6-

((trimetilsililoxi)metil)tetrahidro-2H-piran-2-ol (Compuesto c41)

A una solución de 4-bromo-7-cloro-6-(4-ciclopropilbencil)-2,3-dihidrobenzofurano (5.16 g, 14.2 mmol) en tetrahidrofurano (80 mL) se añadió gota a gota n-butililitio (2.5 M en hexanos, 7.38 mL, 18.4 mmol) a -78 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 40 a 60 minutos a la misma temperatura (solución amarillenta), una solución previamente enfriada (a -78°C) de (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris((trimetilsilil)oxi)-6-((trimetilsilil)oxi)metil)tetrahidro-2H-piran-2-ona (Compuesto c11; 8.6 g, 18.4 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se añadió gota a gota a la mezcla por medio de cánula durante 20 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 2 a 3 horas a la misma temperatura (solución amarillenta).

La mezcla de reacción se inactivó con ácido acético al 1% (20 mL) a -78°C y luego se evaporó a presión reducida para eliminar los compuestos volátiles. El residuo acuoso se extrajo con EtOAc (150 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título crudo (11.8 g, cuantitativo) en forma de un aceite amarillo pálido. El residuo crudo se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 11: (3R,4S,5S,6R)-2-(7-Cloro-6-(4-ciclopropilbencil)-  
2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)-2-  
metoxitetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (Compuesto c42)

A una solución de (3R,4S,5R,6R)-2-(7-cloro-6-(4-  
5 ciclopropilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3,4,5-  
tris(trimetilsililoxi)-6-((trimetilsililoxi)metil)tetrahidro-  
2H-piran-2-ol; 11.8 g) en MeOH (150 mL) se añadió  $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$  (1.5  
mL, 23.5 mmol) a 0 °C por goteo. La mezcla se calentó a  
temperatura ambiente durante 18 horas y luego se inactivó con  
10 una solución sat. de  $\text{NaHCO}_3$  a 0 °C. La mezcla se evaporó a  
presión reducida para eliminar los volátiles. El residuo acuoso  
se extrajo con EtOAc (100 mL x 2). Las capas orgánicas  
combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se  
concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título  
15 crudo (6.0 g, 88% 2 etapas) como un sólido amarillo.  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   
499 y  $[\text{M}-\text{OMe}]^+$  445.

Etapa 12: (3R,4R,5S,6R)-2-(7-Cloro-6-(4-ciclopropilbencil)-  
2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-  
20 piran-3,4,5-triol (Compuesto c43)

A una solución agitada de (3R,4S,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-  
ciclopropilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-  
(hidroximetil)-2-metoxitetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (6.0  
g, 12.6 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$  (v:v = 1:1, 120 mL) se añadió

Et<sub>3</sub>SiH (6.0 mL, 37.8 mmol) seguido de BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (3.2 mL, 25.2 mmol) a -50 a -45 °C por goteo. La mezcla de reacción se calentó a una temperatura de -10 a 0 °C durante 3 a 3.5 horas antes de detenerla con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (130 mL). La  
5 mezcla se evaporó a presión reducida para eliminar los compuestos volátiles y el residuo resultante se extrajo con EtOAc (150 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título crudo (5.8 g, 12.9 mmol,  
10 102%) como un sólido amarillo. [M+Na]<sup>+</sup> 469.

Etapa 13: (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(Acetoximetil)-6-(7-cloro-6-(4-ciclopropilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triacetato de triilo (Compuesto c27)

A una solución de (3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-ciclopropilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-  
15 (hidroximetil)tetrahydro-2H-pirano-3,4,5-triol (5.8 g, 12.9 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (120 mL) se añadió DMAP (1.9 g, 15.5 mmol) y Ac<sub>2</sub>O (9.7 mL, 103.76 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 18 horas a temperatura ambiente, la reacción se  
20 inactivó con agua (120 mL). La mezcla resultante se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL x 2). Después de lavar con HCl 1 M y salmuera, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron a presión reducida (7.0 g, crudo). El residuo suspendido en EtOH (45 mL) se calentó a 80 °C a

reflujo durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente con agitación durante 18 horas. El precipitado resultante se filtró, se lavó con EtOH y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (4.7 g, 7.6 mmol, 59%) en forma de un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.04-7.02 (m, 2H), 6.98-6.95 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 5.29-5.24 (m, 1H), 5.18-5.12 (m, 2H), 4.71-4.65 (m, 2H), 4.31-4.26 (m, 1H), 4.25-4.22 (m, 1H), 4.15-4.11 (m, 1H), 4.05-3.91 (m, 2H), 3.79-3.74 (m, 1H), 3.40-3.35 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.88-1.81 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 0.94-0.89 (m, 2H), 0.66-0.61 (m, 2H); [M+Na]<sup>+</sup> 637.

Etapas 14: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Cloro-6-(4-ciclopropilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (Compuesto c28)

A una solución de (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(acetoximetil)-6-(7-cloro-6-(4-ciclopropilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triacetato de triilo (1.5 g, 2.44 mmol) en THF/MeOH (5.4 mL/10.8 mL; 0.15 M) se añadió solución acuosa de NaOH 4 M (2.8 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La solución se enfrió a 0 °C antes de neutralizar con HCl 1N. La solución de reacción se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se separó y la

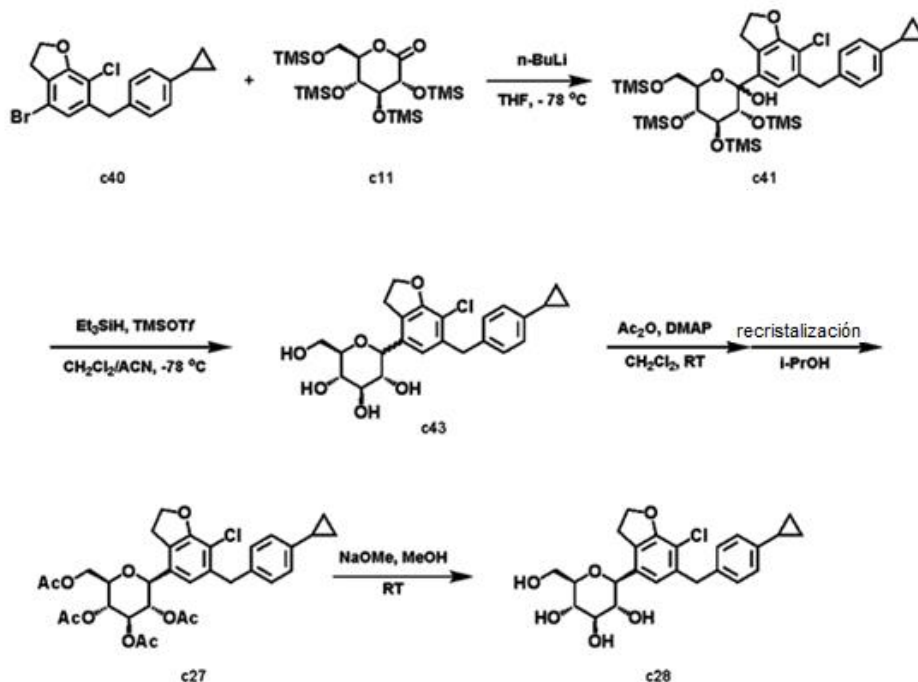
capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título crudo.

5 Una suspensión del compuesto del título crudo en tolueno (8 mL) se calentó a 40 °C durante 30 minutos (solución pegajosa -> solución clara -> generación de sólido blanco) y se enfrió a temperatura ambiente. La suspensión se filtró en un embudo de filtración y la torta se lavó con 2 volúmenes de torta de  
10 tolueno. La torta húmeda se secó al vacío para proporcionar 1.0 g (2.24 mmol; cuantitativo) del compuesto del título.

Un rendimiento total del compuesto final del Ejemplo 1 de acuerdo con la ruta sintética de las etapas 1 a 14 anteriores se calculó como aproximadamente 12%.

15 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.02 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 4.59 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.11 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.96 (ABq, Δ<sub>vAB</sub> = 19.0 Hz, J<sub>AB</sub> = 15.2 Hz, 2H), 3.87-3.84 (m, 1H), 3.67-3.63 (m, 1H), 3.47-3.37 (m, 3H), 3.35-3.33 (m, 3H), 1.85-1.79 (m, 1H), 0.91-0.86 (m, 2H), 0.61-  
20 0.57 (m, 2H); [M+Na]<sup>+</sup> 469.

**Ejemplo 2: Síntesis de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-ciclopropilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triol**



Etapa 1: (3R,4S,5R,6R)-2-(7-Cloro-6-(4-ciclopropilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3,4,5-tris(trimetilsililoxi)-6-((trimetilsililoxi)metil)tetrahidro-2H-piran-2-ol (Compuesto  
c41)

A una solución de 4-bromo-7-cloro-6-(4-ciclopropilbencil)-2,3-dihidrobenzofurano (Compuesto **c40**, 5.00 g, 13.8 mmol) en tetrahidrofurano (140 mL) se añadió gota a gota *n*-butillitio (2.5 M en hexano, 8.28 mL, 20.7 mmol) a -78 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de realizar la agitación a la misma temperatura durante 5 minutos, a la mezcla se le añadió gota a gota una solución de lactona protegida con TMS (Compuesto **c11**; 7.70 g, 16.6 mmol) en tetrahidrofurano durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa

saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (300 mL) a 0 °C y se realizó una extracción con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título crudo (10.3 g, cuantitativo) como un aceite amarillo. El  
5 residuo crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: (3R,4R,5S,6R)-2-(7-Cloro-6-(4-ciclopropilbencil)-  
2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-  
10 piran-3,4,5-triol (Compuesto c43)

A (3R,4S,5R,6R)-2-(7-cloro-6-(4-ciclopropilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-3,4,5-tris(trimetilsililoxi)-6-((trimetilsililoxi)metil)tetrahidro-2H-piran-2-ol crudo (10.3 g) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (70 mL) y  $\text{CH}_3\text{CN}$  (70 mL) se añadió trietilsilano  
15 (8.8 mL, 55.2 mmol) y TMSOTf (10 mL, 55.2 mmol) a -78 °C. Después de realizar la agitación a -78°C durante 1 hora, la mezcla de reacción se inactivó con agua (200 mL) a 0 °C y se realizó extracción con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300 mL). La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a vacío para obtener  
20 el compuesto del título crudo (6.3 g, cuantitativo) en forma de un aceite amarillo. El residuo crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3: (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(Acetoximetil)-6-(7-cloro-6-(4-ciclopropilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triacetato de triilo (Compuesto c27)

A una solución de (3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-ciclopropilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triol (6.3 g, 13.8 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (140 mL) se añadió DMAP (0.84 g, 6.9 mmol) y Ac<sub>2</sub>O (13.0 mL, 13.8 mmol) a temperatura ambiente. Después de realizar la agitación a temperatura ambiente durante 18 horas, la mezcla de reacción se inactivó con agua (120 mL) y se realizó una extracción con DCM (200 mL). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (100 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo suspendido en alcohol isopropílico (20 mL) se calentó a 80 °C durante 10 minutos y se enfrió a temperatura ambiente. Luego, el precipitado resultante se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (4.52 g, 7.35 mmol, 53%) en una forma β como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.04-7.02 (m, 2H), 6.98-6.95 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 5.29-5.24 (m, 1H), 5.18-5.12 (m, 2H), 4.71-4.65 (m, 2H), 4.31-4.26 (m, 1H), 4.25-4.22 (m, 1H), 4.15-4.11 (m, 1H), 4.05-3.91 (m, 2H), 3.79-3.74 (m, 1H), 3.40-3.35 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.88-1.81 (m, 1H),

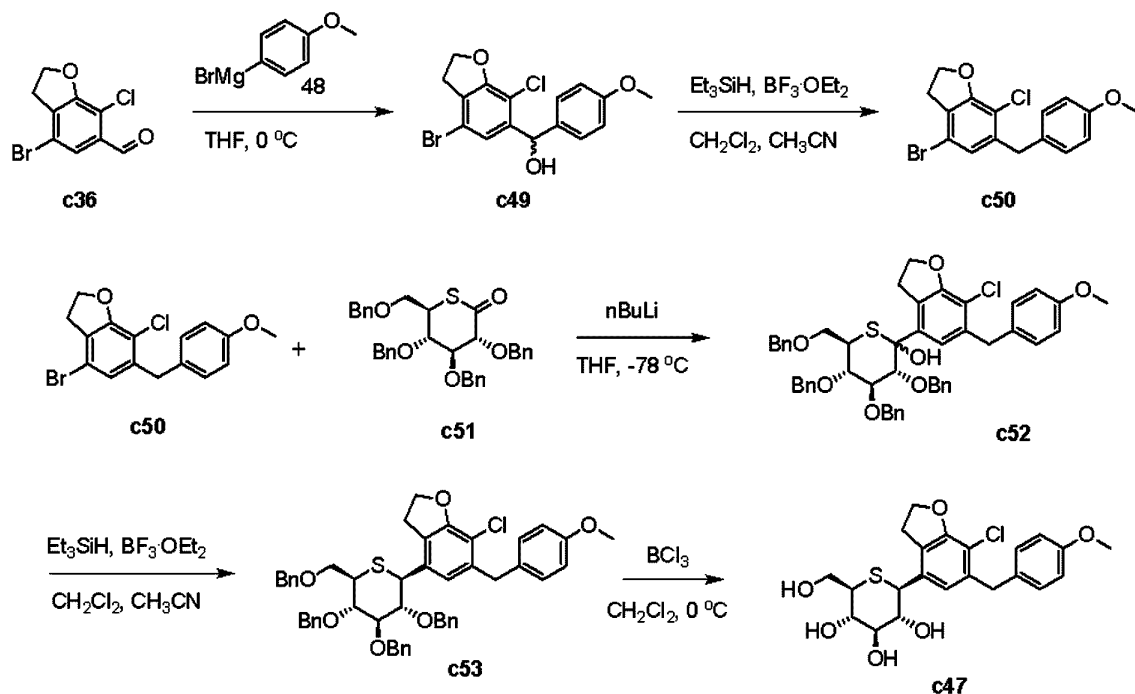
1.66 (s, 3H), 0.94-0.89 (m, 2H), 0.66-0.61 (m, 2H); [M+Na]<sup>+</sup> 637.

Etapa 4: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Cloro-6-(4-ciclopropilbencil)-  
5 2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahydro-2H-  
piran-3,4,5-triol (Compuesto c28)

A una solución de (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(acetoximetil)-6-(7-cloro-6-(4-ciclopropilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triacetato de triilo (4.52 g, 10 7.35 mmol) en MeOH (70 mL) se añadió NaOMe (25% en peso, 0.35 mL). Después de realizar la agitación a temperatura ambiente durante 18 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con EtOAc (300 mL). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró  
15 al vacío. El residuo se purificó por recristalización en tolueno para obtener el compuesto del título (3.16 g, 96%) en una forma β como un sólido amarillo.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.02 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 4.59 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.11  
20 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.96 (ABq, Δ<sub>vAB</sub> = 19.0 Hz, J<sub>AB</sub> = 15.2 Hz, 2H), 3.87-3.84 (m, 1H), 3.67-3.63 (m, 1H), 3.47-3.37 (m, 3H), 3.35-3.33 (m, 3H), 1.85-1.79 (m, 1H), 0.91-0.86 (m, 2H), 0.61-0.57 (m, 2H); [M+Na]<sup>+</sup> 469.

**Ejemplo 3: Síntesis de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-metoxibencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro 2H-tiopiran-3,4,5-triol**



5 Etapa 1: (3R,4S,5S,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-((benciloxi)metil)-2-(7-cloro-6-(4-metoxibencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)tetrahidro-2H-tiopiran-2-ol (Compuesto c52)

Se repitió el procedimiento de síntesis de la etapa 8 en el

10 Ejemplo 4, excepto que se usó 4-bromo-7-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-6-carbaldehído como material de partida y se usó (4-metoxifenil)bromuro de magnesio (Compuesto c48) como reactivo de Grignard para proporcionar (4-bromo-7-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-6-il)(4-metoxifenil)metanol (Compuesto

15 c49). Luego se repitió el procedimiento de síntesis de la etapa

9 en el Ejemplo 4, excepto que se usó (4-bromo-7-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-6-il) (4-metoxifenil)metanol (Compuesto c49) como material de partida para proporcionar 4-bromo-7-cloro-6-(4-metoxibencil)-2,3-dihidrobenzofurano (Compuesto c50).

5 A una solución de 4-bromo-7-cloro-6-(4-metoxibencil)-2,3-dihidrobenzofurano (Compuesto c50, 859 mg, 2.43 mmol) en tetrahidrofurano (8 mL) a -78°C en una atmósfera de nitrógeno se añadió gota a gota n-butililitio (2.5 M en hexano, 1.3 mL, 3.24 mmol) y la mezcla se agitó durante 1.5 horas a la misma

10 temperatura. Luego una solución de (3R,4S,5S,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-((benciloxi)metil)tetrahidro-2H-tiopiran-2-ona (Compuesto c51, 898 mg, 1.62 mmol. Este compuesto se sintetizó por referencia a H. Driguez y B. Henrissat, Tetrahedron Lett. 1981, 22, 5061-5062, Kakinuma, H., et al, J.

15 Med. Chem. 2010, 53, 3247-3261) en tetrahidrofurano (4 mL) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó durante 1.5 horas a la misma temperatura. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución saturada de cloruro de amonio. Después de completar la adición, la solución se elevó

20 gradualmente a temperatura ambiente. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto crudo (3R,4S,5S,6R)-3,4,5-

tris(benciloxi)-6-((benciloxi)metil)-2-(7-cloro-6-(4-metoxibencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)tetrahidro-2H-tiopiran-2-ol (rendimiento cuantitativo).

5 Etapa 2: 7-cloro-6-(4-metoxibencil)-4-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-((benciloxi)metil)tetrahidro-2H-tiopiran-2-il)-2,3-dihidrobenzofurano (Compuesto c53)

A una solución de lactol (c52) en diclorometano (16 mL) agitada a -20 °C se añadió trietilsilano (1.6 mL, 9.72 mmol) seguido  
10 de dietileterato de trifluoruro de boro (0.8 mL, 6.48 mmol) a una velocidad tal que la temperatura de reacción se mantuvo entre -20 y 0 °C. La solución se dejó calentar a 0 °C durante 1.5 horas antes de enfriarse con una solución saturada de bicarbonato de sodio. Después de eliminar los volátiles  
15 orgánicos a presión reducida, el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. Después de la extracción de la capa acuosa con acetato de etilo, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se  
20 purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice, acetato de etilo del 3 al 25% en hexano) para proporcionar el compuesto crudo 7-cloro-6-(4-metoxibencil)-4-((2S,3R,4R,5,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-((benciloxi)metil)tetrahidro-2H-

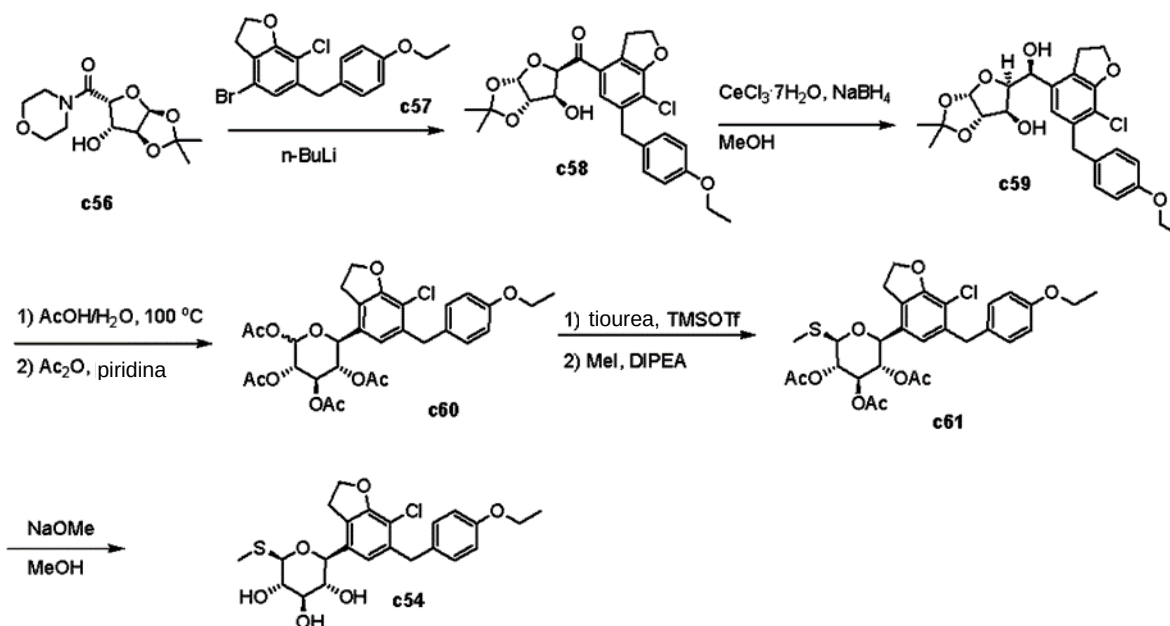
tiopiran-2-il)-2,3-dihidrobenzofurano (603 mg, 46%, 2 etapas)  
como un sólido blanco. [M+Na]<sup>+</sup> 835.

Etapa 3: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Cloro-6-(4-metoxibencil)-2,3-  
5 dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-  
tiopiran-3,4,5-triol (Compuesto c47)

A una solución de 7-cloro-6-(4-metoxibencil)-4-  
((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-  
((benciloxi)metilo)tetrahidro-2H-tiopiran-2-il)-2,3-  
10 dihidrobenzofurano (c53, 570 mg, 0.70 mmol) en diclorometano  
(8 mL) se añadió BCl<sub>3</sub> (1.0 M en diclorometano, 2.8 mL) a 0 °C.  
La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Después  
de enfriar la reacción con metanol, el solvente se evaporó a  
presión reducida. La purificación por HPLC preparativa de fase  
15 inversa (Gilson, SunFire™ Prep, 5 a 50% de acetonitrilo en  
gradiente de agua) proporcionó el compuesto del título (18 mg,  
6%) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.07 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6.79 (d, J  
= 8.8 Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 4.63 (td, J = 8.0, 1.6 Hz, 2H),  
20 3.95 (s, 2H), 3.92 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.79-3.75 (m, 3H), 3.74  
(s, 3H), 3.71 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 10.0, 8.8  
Hz, 1H), 3.42-3.35 (m, 2H), 3.24-3.20 (m, 1H), 3.01-2.96 (m,  
1H), 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 3H); [M+Na]<sup>+</sup> 475.

**Ejemplo 4: Producción de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-etoxibencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(metiltio)tetrahidro 2H-piran-3,4,5-triol**



5

Etapas 1: ((3aS,5S,6R,6aS)-5-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,2-d][1,3]dioxol-6-ol

A una suspensión de L-(-)-xilosa (19.15 g, 127.5 mmol) y  $\text{MgSO}_4$  (30.72 g, 255.0 mmol) en acetona (190 mL) se agregó  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado (1.9 mL) a temperatura ambiente. Después de 12 horas, la mezcla de reacción (en la que se había consumido toda la L-(-)-xilosa) se filtró y el sólido combinado se lavó dos veces con acetona (20 mL por lavado). El filtrado amarillo se neutralizó a aproximadamente pH 9 con una solución de  $\text{NH}_4\text{OH}$  mientras se realizaba la agitación. El sólido suspendido se eliminó por filtración. El filtrado se concentró para obtener

un intermedio de bis-acetónido como un aceite amarillo. El aceite amarillo se suspendió en agua (5 mL) y luego el pH se ajustó de 9 a 2 con una solución de HCl 1 N en agua. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas.

5 La mezcla resultante se neutralizó mediante la adición de  $K_3PO_4$  al 25% (p/p) en agua hasta que el pH alcanzó aproximadamente 7. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (12,63 g, 52%) como un aceite amarillo.

$^1H$  RMN (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  5.88 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 4.47 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 4.18-4.14 (m, 1H), 4.11 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 3.83-3.71 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.29 (s, 3H).

15

Etapa 2: ácido (3aS,5R,6S,6aS)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,2-d][1,3]dioxol-5-carboxílico

A una solución de ((3aS,5S,6R,6aS)-5-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro [3,2-d][1,3]dioxol-6-ol (14.6 g, 76.7 mmol),  $NaHCO_3$  (19.3 g, 230.3 mmol) y NaBr (1.6 g, 15.4 mmol) en acetona/agua (120 mL/40 mL) se añadió TEMPO (0.24 g, 1.5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a 0 °C, y luego se añadió ácido tricloroisocianúrico (17.8 g, 76.7 mmol) en pequeñas porciones. La suspensión se agitó a temperatura

20

ambiente durante 12 horas, se añadió metanol (2.0 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se filtró y se lavó con acetona (dos veces, 20 mL por lavado). El solvente orgánico se eliminó al vacío, la capa acuosa se extrajo con EtOAc, y la capa orgánica se concentró al vacío. Se añadió acetona y se filtró la mezcla. El filtrado se concentró para obtener el ácido deseado (9.0 g, 58%) en forma de un sólido de color amarillo claro.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 5.98 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.31 (s, 3H).

Etapa 3: ((3aS,5R,6S,6aS)-6-Hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,2-d][1,3]dioxol-2-il) (morfolino)metanona (Compuesto c56)

A una suspensión de ácido (3aS,5R,6S,6aS)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro [3,2-d][1,3]dioxol-5-carboxílico (9.0 g, 44,2 mmol) y HBTU (25.1 g, 66.3 mmol, hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(1H-benzotriazol-1-il)uronio) en tetrahidrofurano se añadió 4-metilmorfolina (7.3 mL, 66.3 mmol) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, a la mezcla se le añadió morfolina (5.8 mL, 66.3 mmol) a temperatura ambiente. Después de 12 horas, la mezcla resultante se filtró y la torta del filtro se lavó con tetrahidrofurano. El filtrado se

concentró al vacío y el material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (5.8 g, 48%) como un sólido amarillo.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6.01 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.59 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.85-3.62 (m, 6H), 3.53-3.49 (m, 2H), 1.49 (s, 3H), 1.33 (s, 3H). [M + H]<sup>+</sup> 274.

Etapas 4: (7-Cloro-6-(4-etoxibencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il) ((3aS,5R,6S,6aS)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-il)metanona (Compuesto c58)

A una solución de 4-bromo-7-cloro-6-(4-etoxibencil)-2,3-dihidrobenzofurano (Compuesto c57, 0.7 g, 1.90 mmol) en THF (17.5 mL) se le añadió n-BuLi (solución 2.5 M en hexano, 0.9 mL, 2.28 mmol) a -78°C. Después de 1 hora, a la mezcla se le añadió gota a gota ((3aS,5R,6S,6aS)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,2-d][1,3]dioxol-5-il)(morfolino)metanona (Compuesto c56, 0.17 g, 0.63 mmol) en THF (8.0 mL) a -78°C. Después de 4 horas, la mezcla resultante se inactivó con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se realizó una extracción con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Sistema de

purificación Biotage Isolera™ FLASH) para obtener el compuesto del título (0.13 g, 43%); [M + H]<sup>+</sup> 475.

Etapa 5: (3aS,5S,6R,6aS)-5-((S)-(7-cloro-6-(4-etoxibencil)-  
5 2,3-dihidrobenzofuran-4-il)(hidroxilo)metilo)-2,2-  
dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-ol (Compuesto c59)

A una solución de (7-cloro-6-(4-etoxibencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)((3aS,5R,6S,6aS)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofurano[2,3-d][1,3]dioxol-5-il)metanona (0.13  
10 g, 0.27 mmol) en metanol (18 mL) se añadió CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O (0.12 g, 0.32 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente Hasta que todos los sólidos se disolvieron. Luego, la mezcla se enfrió a -78°C y se añadió NaBH<sub>4</sub> (0.012 g, 0.32 mmol) en pequeñas porciones. La mezcla se agitó a -78°C durante 2 horas,  
15 se calentó lentamente a 0 °C y se inactivó con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. La mezcla se concentró a presión reducida para eliminar el CH<sub>3</sub>OH, se extrajo con EtOAc y se lavó con una solución saturada de NaCl. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto del  
20 título crudo se secó a alto vacío y se usó en la siguiente etapa como un sólido blanco (0.13 g) sin purificación. [M+Na]<sup>+</sup> 499.

Etapa 6: Tetraacetato de (3S,4R,5S,6S)-6-(7-Cloro-6-(4-etoxibencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)tetrahidro-2H-piran-2,3,4,5-tetrailo (Compuesto c60)

Una solución de (3aS,5S,6R,6aS)-5-((S)-(7-cloro-6-(4-etoxibencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)(hidroxilo)metil]-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-ol (0.13 g, 0.27 mmol) en AcOH/agua (4.0/2.5 mL) se agitó a 100 °C durante 12 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El aceite crudo se trató con anhídrido acético (0.2 mL, 2.16 mmol) en piridina (0.7 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla resultante se inactivó con agua, se realizó una extracción con EtOAc y se realizó un lavado con salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (0.16 g, 96%) como un sólido blanco. [M+Na]<sup>+</sup> 627.

Etapa 7: Triacetato de (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(7-Cloro-6-(4-etoxibencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(metiltio)tetrahidro-2H piran-3,4,5-triilo (Compuesto c61)

A una solución de tetraacetato de (3S,4R,5S,6S)-6-(7-cloro-6-(4-etoxibencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)tetrahidro-2H-piran-2,3,4,5-tetrailo (160 mg, 0.26 mmol) y tiourea (39 mg,

0.52 mmol) en 1,4-dioxano (3.1 mL) se añadió TMSOTf (70 µL, 0.39 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C por 4 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron MeI (40 µL, 0.65 mmol) y DIPEA (452 µL, 2.60 mmol) y se agitó  
5 durante 3 horas. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto del título crudo se secó a alto vacío y se usó en la siguiente etapa como un sólido blanco (150 mg, 48%) sin purificación. [M+Na]<sup>+</sup> 615.

10

Etapa 8: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Cloro-6-(4-etoxibencil)-2,3-  
dihidrobenzofuran-4-il)-6-(metiltio)tetrahydro-2H-piran-  
3,4,5-triol (Compuesto c54)

A una suspensión de (2S, 3S,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-  
15 etoxibencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(  
(metiltio)tetrahydro-2H se añadió NaOMe (cantidad catalítica, solución al 25% en CH<sub>3</sub>OH) a la temperatura ambiente. Se añadió triacetato de piran-3,4,5-triilo (150 mg, 0.25 mmol) en CH<sub>3</sub>OH (0.7 mL) a la temperatura ambiente. Después de 20 horas, la  
20 mezcla resultante se concentró al vacío. El producto crudo se diluyó con EtOAc y se filtró a través de una membrana. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (sistema Gilson, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O) para obtener el compuesto del título (41 mg, 35%).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 4.69-4.64 (m, 2H), 4.35 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.02-3.88 (m, 4H), 3.67-3.65 (m, 2H), 3.61-3.58 (m, 1H), 3.56-3.52 (m, 1H), 3.42-3.40 (m, 2H), 3.29-3.27 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.40 (t, J = 7.0 Hz, 3H); [M+Na]<sup>+</sup> 489.

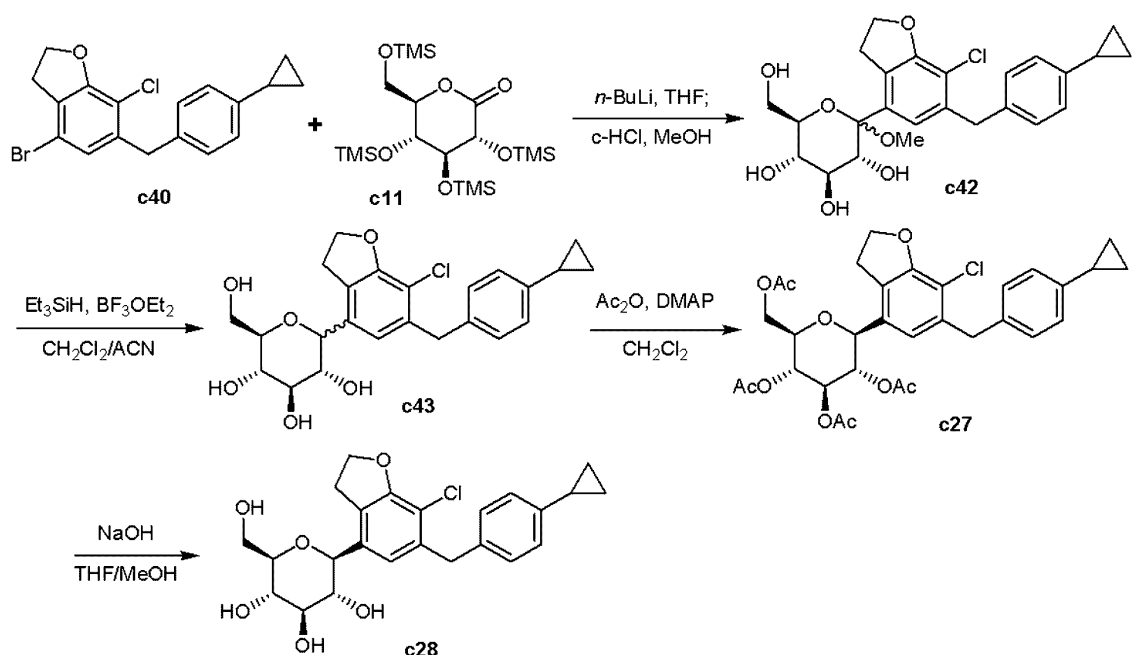
**Ejemplo 5: Producción de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-etilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-**

**(metiltio)tetrahidro 2H-piran-3,4,5-triol**

El compuesto del título se obtuvo repitiendo el procedimiento de síntesis del Ejemplo 4, excepto que se usó 4-bromo-7-cloro-6-(4-etilbencil)-2,3-dihidrobenzofurano en lugar de 4-bromo-7-cloro-6-(4-etoxibencil)-2,3-dihidrobenzofurano en la etapa 4.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.10-7.90 (m, 4H), 6.71 (s, 1H), 4.68-4.62 (m, 2H), 4.33 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.07-4.00 (m, 2H), 3.63-3.57 (m, 3H), 3.52-3.49 (m, 1H), 3.39-3.37 (m, 2H), 3.27-3.25 (m, 2H), 2.60 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.20 (t, J = 7.6 Hz, 3H); [M+Na]<sup>+</sup> 473.

**Ejemplo 6: Producción de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-ciclopropilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol**



Etapas 1: (3R,4S,5S,6R)-2-[7-Cloro-6-(4-ciclopropilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il]-6-(hidroxietil)-2-metoxitetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (Compuesto c42)

5 El compuesto del título se sintetizó a través de la siguiente ruta de 1a o 1b.

(1a) A un recipiente de reacción se agregaron gota a gota 4-bromo-7-cloro-6-(4-ciclopropilbencil)-2,3-dihidrobenzofurano (250 g, 0.687 mol),

10 tris((trimetilsilil)oxi)-6-

((trimetilsilil)oxi)metil)tetrahidro-2H-piran-2-ona (642 g, 1.38 mol) y tetrahidrofurano anhidro (2.00 L) en temperatura ambiente bajo nitrógeno, y la mezcla se disolvió completamente.

Después de que el recipiente de reacción se enfrió a  $-78^\circ\text{C}$ , se  
15 añadió gota a gota n-butilitio (550 mL, 2.0 M en hexano, 1.38 mol) durante 1 hora mientras se mantenía la temperatura

interior a  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  o menos. Una vez que se completó la adición gota a gota de n-butilitio, la mezcla se agitó adicionalmente a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 40 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota una solución de ácido clorhídrico concentrado/metanol (152 mL/1.750 mL) durante 20 minutos mientras se mantenía la temperatura interior a  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  o menos. Una vez que se completó la adición gota a gota, el recipiente de reacción se movió a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Después de confirmar la finalización de la reacción, el recipiente de reacción se enfrió a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se añadió una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (2.5 L), se ajustó el pH de 9 a 10 usando un medidor de pH y luego se eliminó el solvente de reacción utilizando un concentrador de vacío. El concentrado se diluyó con EtOAc (2.5 L), agua destilada (1.25 L) y salmuera (1.25 L) y se estratificó. Luego, las capas orgánicas se agruparon y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 1.25 L). Las capas orgánicas se combinaron y se enjuagaron con agua destilada (2.5 L) y salmuera (2.5 L). La capa orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  (50 g) y se filtró. Luego, el filtrado se concentró a presión reducida para eliminar el solvente. Se repitió dos veces la operación de diluir el residuo con tolueno (500 mL) y realizar la eliminación por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (328 g) como un líquido

amarillo. El residuo crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

(1b) A un recipiente de reacción se agregaron gota a gota 4-bromo-7-cloro-6-(4-ciclopropilbencil)-2,3-dihidrobenzofurano  
5 (10.0 g, 27.5 mol), (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris((trimetilsilil)oxi)-6-

((trimetilsilil)oxi)metil)tetrahidro-2H-piran-2-ona (25.7 g, 54.9 mol) y tetrahidrofurano anhidro (80 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno, y la mezcla se disolvió completamente.

10 Después de enfriar el recipiente de reacción a  $-78^{\circ}\text{C}$ , se añadió gota a gota n-butililitio (22.1 mL, 2.5 M en hexano, 54.9 mmol) durante 15 minutos mientras se mantenía la temperatura interior a  $-60^{\circ}\text{C}$  o menos. Una vez que se completó la adición gota a gota de n-butililitio, la mezcla se agitó adicionalmente a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió  
15 gota a gota una solución concentrada de ácido clorhídrico/metanol (7.01 mL/70 mL) durante 10 minutos mientras se mantenía la temperatura interior a  $-30^{\circ}\text{C}$  o menos. Una vez que se completó la adición gota a gota, el recipiente de  
20 reacción se movió a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Después de confirmar la finalización de la reacción, el recipiente de reacción se enfrió a  $0^{\circ}\text{C}$ , se añadió una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (60 mL), se ajustó el pH de 9 a 10 usando un medidor de pH y luego se eliminó el solvente de

reacción utilizando un concentrador de vacío. El concentrado se diluyó con EtOAc (60 mL), agua destilada (60 mL) y salmuera (60 mL) y se estratificó. Luego, las capas orgánicas se agruparon y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL).

5 Las capas orgánicas se combinaron y se enjuagaron con agua destilada (60 mL) y salmuera (60 mL). La capa orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  (5 g), se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para eliminar el solvente. El residuo se diluyó con tolueno (50 mL) y luego la solución de tolueno se

10 añadió lentamente gota a gota a hexano (200 mL) a temperatura ambiente mientras se agitaba el hexano. La suspensión resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y luego se filtró al vacío. El filtrado resultante se lavó con hexano (10 mL) y luego se secó en un horno de vacío (40 °C)

15 hasta que su contenido de humedad llegó a ser del 1% o inferior a través de un análisis Karl-Fischer, para obtener el compuesto del título (12.6 g). 96%) como un sólido amarillo.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.02 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 6.92 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.57 (m, 1H),

20 4.05 (d,  $J$  = 15.0 Hz, 1H), 3.96 (d,  $J$  = 15.0 Hz, 1H), 3.93 (dd,  $J$  = 11.8, 3.0 Hz, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.51 (m, 1H), 3.30 (d,  $J$  = 9.5 Hz, 1H), 3.14 (s, 3H), 1.83 (m, 1H), 0.91 (m, 2H), 0.63 (m, 2H); LC-MS:  $[\text{M}-\text{OMe}]^+$  445.

Etapa 2: (3R,4R,5S,6R)-2-[7-Cloro-6-(4-ciclopropilbencil)-  
2,3-dihidrobenzofuran-4-il]-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-  
piran-3,4,5-triol (Compuesto c43)

En un recipiente de reacción, se disolvió completamente una  
5 solución de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>CN (= v/v, 1:1, 5.00 L) del residuo crudo  
(328 g, 0.687 mol) obtenido de acuerdo con la ruta de reacción  
de la en la etapa 1 Mientras se realiza la agitación a  
temperatura ambiente bajo nitrógeno. El recipiente de reacción  
se enfrió a -50 °C, y luego se agregaron gota a gota Et<sub>3</sub>SiH  
10 (329 mL, 2.08 mol) y BF<sub>3</sub>-OEt<sub>2</sub> (170 mL, 1.37 mol) durante 10  
minutos mientras se mantenía la temperatura interior a -45°C o  
menos. La mezcla de reacción se calentó lentamente a -10 °C  
durante 1 hora y la mezcla resultante se calentó a 0 °C. Después  
de realizar la agitación durante 3 horas a 0 °C, a la mezcla  
15 de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>  
(5.5 L), y el pH se ajustó a 7.0 a 7.5 usando un medidor de  
pH. El solvente orgánico se eliminó de la mezcla utilizando un  
concentrador de vacío y el concentrado se diluyó con EtOAc (2.5  
L). Luego, se aisló la capa orgánica. La capa acuosa se diluyó  
20 con EtOAc (2 x 125 L) y se realizó la extracción. Todas las  
capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro  
(50 g), se filtraron y luego el filtrado se concentró a presión  
reducida para eliminar el solvente. El residuo se secó al vacío  
para obtener el compuesto del título (307 g) en forma de un

líquido amarillo. El residuo crudo así obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.83 (s, 1H), 4.61 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 4.13 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.41 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.31 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 0.91 (m, 2H), 0.63 (m, 2H); CL-EM: [M+Na]<sup>+</sup> 469.

10

Etapa 3: Triacetato de (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(Acetoximetil)-6-[7-cloro-6-(4-ciclopropilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il]tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo (Compuesto c27)

A un recipiente de reacción se agregaron secuencialmente gota a gota DMAP (101 g, 0.825 mol) y Ac<sub>2</sub>O (520 mL, 5.50 mol) a temperatura ambiente mientras se agitaba una solución de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.00 L) del residuo crudo (307 g, 0.687 mol) en la etapa 2. La mezcla de reacción amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua destilada (500 mL). La mezcla se estratificó. La capa orgánica se almacenó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 1.25 L). Todas las capas orgánicas se combinaron y se enjuagaron con una solución acuosa de HCl 1 N (2.5 L) y salmuera (2.5 L). La capa orgánica se secó sobre

MgSO<sub>4</sub> (50 g), se filtró y luego el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con MeOH (2.5 L) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El sólido resultante se filtró a presión reducida y el filtrado se enjuagó con MeOH (500 mL). El sólido filtrado se secó para obtener el compuesto del título (357 g, rendimiento: 84%, pureza: > 97.6%) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 5.24 (dd, J = 9.5, 9.5 Hz, 1H), 5.12 (m, 2H), 4.67 (m, 2H), 4.29 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 12.5, 4.5 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 12.5, 1.5 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.38 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.84 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 0.92 (m, 2H), 0.63 (m, 2H); LC-MS: [M+Na]<sup>+</sup> 637.

Etapas 4: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[7-Cloro-6-(4-ciclopropilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il]-6-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triol (Compuesto c28)

A una suspensión de THF/MeOH (=v/v, 1:2, 4.28 L) de triacetato de (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(acetoximetil)-6-(7-cloro-6-(4-ciclopropilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triilo (357 g, 0.580 mol) se añadió gota a gota solución acuosa de NaOH 4 M (668 mL, 2.67 mol) a Temperatura

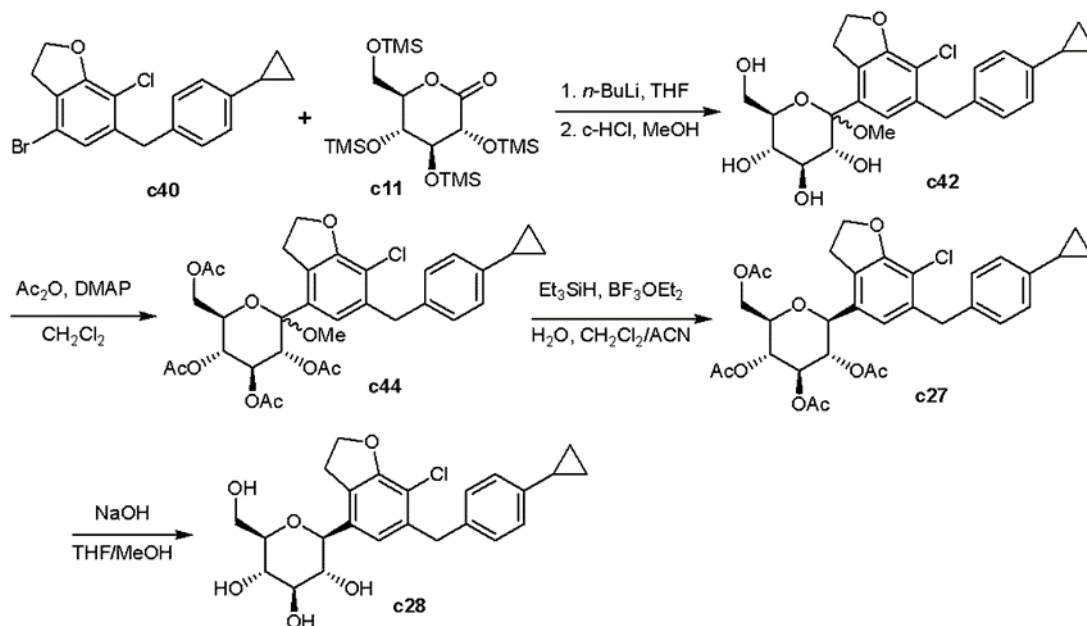
ambiente durante 20 minutos mientras se agita la suspensión. La suspensión resultante se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de que el recipiente de reacción se enfrió a 0 °C, a la mezcla de reacción se añadió lentamente, gota a gota, una solución acuosa de HCl 1 N (1.18 L) y el pH se ajustó a 6.5 a 7.0 usando un medidor de pH. El solvente de reacción se eliminó utilizando un concentrador de vacío y el concentrado se diluyó con EtOAc (5.36 L) y agua destilada (5.36 L). La mezcla se estratificó. La capa orgánica se almacenó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 1.79 L). Todas las capas orgánicas se combinaron y se enjuagaron con agua destilada (1.79 L). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> (710 g), se filtró y luego el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título crudo.

El compuesto del título crudo se diluyó con EtOAc (3.89 L) y luego se agitó a reflujo durante 30 minutos para disolver completamente el sólido. Luego, el resultante se enfrió a temperatura ambiente. A la suspensión resultante se le añadió éter isopropílico gota a gota (1.29 L) durante 10 minutos y se agitó 30 minutos (incluido el tiempo de adición gota a gota). El proceso de adición del éter isopropílico se repitió dos veces. Luego, el recipiente de reacción se enfrió a 0 °C y se agitó durante 30 minutos. El sólido resultante se filtró a presión reducida y el filtrado se enjuagó con un líquido mixto

de EtOAc/éter isopropílico (= v/v, 1:1, 357 mL). El sólido filtrado se secó en un horno de vacío (40 °C, 18 horas) para obtener el compuesto del título (236 g, rendimiento: 92%, pureza: > 99.7%) como un sólido blanco. Además, se calculó un  
5 rendimiento total del compuesto final del Ejemplo 6 de acuerdo con la ruta de síntesis de las etapas 1 a 4 de aproximadamente el 77%.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.83 (s, 1H), 4.61 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 4.13  
10 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.41 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.31 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 0.91 (m, 2H), 0.63 (m, 2H); CL-EM: [M+Na]<sup>+</sup> 469.

15 **Ejemplo 7: Producción de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-ciclopropilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol**



Etapa 1: (3R,4S,5S,6R)-2-[7-Cloro-6-(4-ciclopropilbencil)-  
 2,3-dihidrobenzofuran-4-il]-6-(hidroximetil)-2-  
 metoxitetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (Compuesto c42)

De acuerdo con la ruta de reacción de 1b en la etapa 1 del  
 Ejemplo 6, se usó 4-bromo-7-cloro-6-(4-ciclopropilbencil)-2,3-  
 dihidrobenzofurano (21.6 g) para obtener el compuesto del  
 título (26.2 g, 93%) como un sólido amarillo claro.

Etapa 2: Triacetato de (3R,4S,5R,6R)-6-(Acetoximetil)-2-[7-  
 cloro-6-(4-ciclopropilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il]-2-  
 metoxitetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo (Compuesto c44)

A un recipiente de reacción se agregaron secuencialmente gota  
 a gota DMAP (8.06 g, 66.0 mmol) y Ac<sub>2</sub>O (51.8 mL, 550 mol) a

temperatura ambiente mientras se agitaba una solución de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (65.5 L) de (3R,4S,5S,6R)-2-[7-cloro-6-(4-ciclopropilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il]-6-(hidroximetil)-2-metoxitetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (26.2 g, 55.0 mmol). La  
5 mezcla de reacción amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua destilada (50 mL). La mezcla se estratificó. La capa orgánica se almacenó y la capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 30 mL). Todas las capas orgánicas se combinaron y se  
10 enjuagaron con una solución acuosa de HCl 1 N (50 mL) y salmuera (30 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> (6 g), se filtró y luego el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con MeOH (100 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El sólido resultante se filtró a presión  
15 reducida y el filtrado se enjuagó con MeOH (30 mL). El sólido filtrado se secó para obtener el compuesto del título (29.2 g, 71% en dos etapas en total) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.01 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.53 (dd, J = 10.0, 9.5 Hz, 1H),  
20 5.19 (dd, J = 10.0, 9.5 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.63 (m, 2H), 4.34 (dd, J = 12.0, 4.5 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 12.0, 2.0 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.99 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.17

(s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.83 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 0.90 (m, 2H), 0.62 (m, 2H).

Etapa 3: Triacetato de (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(Acetoximetil)-6-[7-cloro-6-(4-ciclopropilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il]tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo (Compuesto c27)

En un recipiente de reacción, una solución de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>CN (= v/v, 1:10, 550 mL) de triacetato de (3R,4S,5R,6R)-6-(acetoximetil)-2-[7-cloro-6-(4-ciclopropilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il]-2-metoxitetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo (5.00 g, 7.75 mmol) se disolvió completamente realizando agitación a temperatura ambiente. Después de que el recipiente de reacción se enfrió a 0 °C, se agregaron gota a gota Et<sub>3</sub>SiH (9.89 mL, 62.0 mmol) y BF<sub>3</sub>-OEt<sub>2</sub> (4.96 mL, 40.3 mmol) durante 10 minutos mientras se mantenía la temperatura interior a 5°C o menos. La mezcla de reacción se agitó a 5°C o menos durante 1 hora. Luego, la mezcla de reacción se calentó a 10 °C y se agitó adicionalmente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, y se confirmó si el pH era de 7.0 a 7.5 usando un medidor de pH. Luego, el solvente orgánico se eliminó utilizando un concentrador de vacío. El concentrado se diluyó con EtOAc (50 mL) y la capa orgánica se aisló. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). Todas las capas orgánicas se combinaron, se

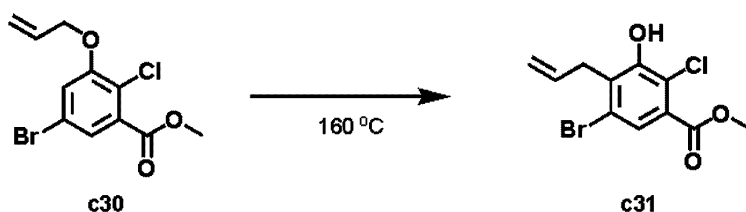
secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  (5 g), se filtraron y luego el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL), se le añadió hexano (10 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió isopropil éter (20 mL) a la mezcla y se agitó durante 30 minutos. A la suspensión resultante se le añadió además éter isopropílico (20 mL). El recipiente de reacción se enfrió a 0 °C y se agitó durante 2 horas. El sólido resultante se filtró a presión reducida y el filtrado se enjuagó con éter isopropílico (10 mL). El sólido filtrado se secó al vacío para obtener el compuesto del título (4.38 g, 92%) como un sólido blanco.

Etapas 4: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[7-Cloro-6-(4-ciclopropilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il]-6-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triol (Compuesto c28)

De acuerdo con el método de síntesis descrito en la etapa 4 del Ejemplo 1 como se mencionó anteriormente, triacetato de (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(acetoximetil)-6-[7-cloro-6-(4-ciclopropilbencilo)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il]tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triilo (4.38 g, 7.12 mmol) para obtener el compuesto del título crudo. El residuo se diluyó con EtOAc (45.3 mL) y luego se agitó a reflujo durante 10 minutos para disolver completamente el sólido. La resultante se enfrió a temperatura ambiente. A la suspensión resultante se le añadió

éter isopropílico gota a gota (15.1 mL) durante 10 minutos y se agitó 30 minutos (incluido el tiempo de adición gota a gota). El proceso de adición del éter isopropílico se repitió dos veces. Luego, el recipiente de reacción se enfrió a 0 °C y se agitó durante 30 minutos. El sólido resultante se filtró a presión reducida y el filtrado se enjuagó con éter isopropílico (10 mL). El sólido filtrado se secó en un horno de vacío (40 °C, 18 horas) para obtener el compuesto del título (2.93 g, rendimiento: 92%, pureza: > 99.5%) como un sólido blanco. Un rendimiento total del compuesto final del Ejemplo 2 de acuerdo con la ruta de síntesis de las etapas 1 a 4 anteriores se calculó como aproximadamente 60%.

**Ejemplo Experimental 1: Evaluación del rendimiento dependiendo de la condición de reacción de reorganización**



(1) Reacción usando solvente a base de amina o sin usar solvente

El 3-(aliloxi)-5-bromo-2-clorobenzoato de metilo (Compuesto c30) como material de partida se sometió a una reacción de reorganización a 160 °C, de modo que el 4-alil-5-bromo-2-cloro-

3-de metilo Se obtuvo hidroxibenzoato (Compuesto c31) y se calculó su rendimiento.

En este momento, una cantidad del material de partida y una condición de reacción se ajustaron como se muestra en la Tabla 1 a continuación. Se utilizó Dietilamina 5 M (DEA) como solvente de reacción, o la reacción se llevó a cabo sin ningún solvente.

Como resultado, el rendimiento fue del 67% como máximo y no se aumentó más.

10 [Tabla 1]

| No. de Prueba | Purificación de los materiales de partida | Cantidad de materiales de partida (g) | Solvente de Reacción | Temperatura de Reacción (°C) | Tiempo de Reacción (h) | Cantidad de Producto (g) | Rendimiento (%) |
|---------------|-------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------|------------------------------|------------------------|--------------------------|-----------------|
| 1             | Crudo                                     | 5                                     | DEA (5M)             | 160                          | 6                      | 2.0                      | 40              |
| 2             | Crudo                                     | 11.2                                  | DEA (5M)             | 160                          | 13                     | 6.4                      | 57              |
| 3             | Crudo                                     | 10.6                                  | DEA (5M)             | 160                          | 18                     | 7.1                      | 67              |

|    |                |      |             |     |      |      |    |
|----|----------------|------|-------------|-----|------|------|----|
| 4  | Crudo          | 5.4  | DEA<br>(5M) | 160 | 24   | 3.4  | 63 |
| 5  | Crudo          | 10   | DEA<br>(5M) | 160 | 13   | 5.7  | 57 |
| 6  | Crudo          | 1    | –           | 160 | 6    | 0.2  | 20 |
| 7  | Crudo          | 10   | –           | 160 | 5    | 2.9  | 29 |
| 8  | Crudo          | 10   | –           | 160 | 13   | 5.8  | 58 |
| 9  | Crudo          | 18.6 | –           | 160 | 12.5 | 11.1 | 60 |
| 10 | Crudo          | 13.6 | –           | 160 | 12   | 8.7  | 64 |
| 11 | Crudo          | 10   | –           | 160 | 18   | 6.1  | 61 |
| 12 | Purificad<br>o | 10.5 | –           | 160 | 12.5 | 4.8  | 46 |
| 13 | Purificad<br>o | 9.9  | –           | 160 | 18   | 3.3  | 33 |

(2) Reacción con adición de ácido de Lewis.

El 3-(aliloxi)-5-bromo-2-clorobenzoato de metilo (Compuesto c30) como material de partida se disolvió en un solvente y se sometió a una reacción de transposición. Luego, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 4-alil-5-bromo-2-cloro-3-hidroxibenzoato de metilo (Compuesto c31), y se calculó su rendimiento.

En este momento, el solvente de reacción, la temperatura de reacción y el ácido de Lewis se ajustaron como se muestra en la Tabla 2 a continuación, y la reacción se llevó a cabo con o sin adición del ácido de Lewis.

- 5 Como resultado, el rendimiento aumentó hasta un 80% en un caso en el que se añadió cloruro de diisobutilaluminio ((i-Bu)<sub>2</sub>AlCl) o cloruro de dietilaluminio (Et<sub>2</sub>AlCl), siendo ácido de Lewis.

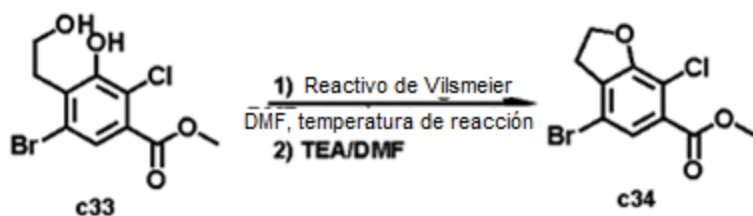
[Tabla 2]

| No. de Prueba | Ácido de Lewis           | Solvente de Reacción                   | Temperatura de Reacción      | Rendimiento  |
|---------------|--------------------------|----------------------------------------|------------------------------|--------------|
| 1             | BCl <sub>3</sub>         | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>        | -25°C a temperatura ambiente | 17%          |
| 2             | (i-Bu) <sub>2</sub> AlCl | Hexano/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 0 °C a temperatura ambiente  | 71%          |
| 3             | TiCl <sub>4</sub>        | Metilimidazol                          | temperatura ambiente         | Sin reacción |
| 4             | TiCl <sub>4</sub>        | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>        | temperatura ambiente         | Sin reacción |
| 5             | -                        | Agua                                   | temperatura ambiente         | Sin reacción |

|   |                                  |                                  |                             |              |
|---|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|--------------|
| 6 | $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ | $\text{CH}_2\text{Cl}_2$         | 0 °C a temperatura ambiente | Sin reacción |
| 7 | $\text{AlCl}_3$                  | $\text{CH}_2\text{Cl}_2$         | 0 °C a temperatura ambiente | 35%          |
| 8 | (i-Bu) $_2\text{AlCl}$           | Hexano/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ | 0 °C a temperatura ambiente | 80%          |
| 9 | $\text{Et}_2\text{AlCl}$         | Hexano/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ | 0 °C a temperatura ambiente | 72%          |

**Ejemplo Experimental 2: Evaluación del rendimiento dependiendo de la condición de reacción de ciclación**

5 (1) Ciclización con reactivo de Vilsmeier



Producción de reactivo de Vilsmeier (reactivo de producción A); A una solución de N, N-dimetilformamida (5.6 mL, 74.24 mmol) se le añadió  $\text{SOCl}_2$  (5.3 mL, 72.24 mmol) a temperatura

ambiente. La mezcla se agitó a 40 °C durante 2 horas y luego se concentró al vacío para obtener un reactivo de Vilsmeier que es un sólido blanco higroscópico.

Producción de reactivo de Vilsmeier (reactivo de producción B); A una solución de N, N-dimetilformamida (2.9 mL, 37.07 mmol) se añadió SOCl<sub>2</sub> (2.7 mL, 37.07 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 40 °C durante 2 horas y luego se concentró al vacío para obtener un reactivo de Vilsmeier que es un sólido blanco higroscópico.

10 Luego, a una mezcla del reactivo de Vilsmeier en DMF se añadió lentamente 5-bromo-2-cloro-3-hidroxi-4-(2-hidroxietil)benzoato de metilo (Compuesto c33) en DMF. La mezcla se sometió a una reacción de ciclación mientras se realizaba la agitación durante 1 hora, para obtener el 4-bromo-15 7-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxilato de metilo (Compuesto c34), y se calculó su rendimiento.

En este momento, un material de partida, una temperatura de reacción y similares se ajustaron como se muestra en la Tabla 3 a continuación, y se realizó una reacción.

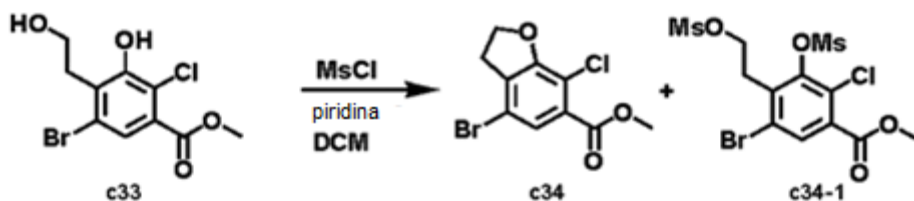
20 Como resultado, se obtuvo un producto ciclado con un rendimiento generalmente alto. Sin embargo, en un caso en el que el material de partida era impuro, el producto se recuperó como un bajo rendimiento.

[Tabla 3]

| No. de Prueba | Propiedades de los materiales de partida | Cantidad de material de partida | Reactivo Vilsmeier                           | Temperatura de reacción | Color del producto | Cantidad de producto | Rendimiento |
|---------------|------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------|--------------------|----------------------|-------------|
| 1             | Sólido marrón                            | 0.5 g                           | Reactivo fabricado por Sigma-Aldrich Co. LLC | -20 °C                  | Amarillo claro     | 0.31 g               | 66%         |
| 2             | Sólido marrón                            | 1.0 g                           | Reactivo de producción A                     | -20 °C                  | Amarillo claro     | 0.66 g               | 70%         |
| 3             | Sólido marrón                            | 5.4 g                           | Reactivo de producción A                     | -20 °C                  | Amarillo claro     | 3.57 g               | 70%         |

|   |                       |       |                          |             |                |        |     |
|---|-----------------------|-------|--------------------------|-------------|----------------|--------|-----|
| 4 | Sólido blanco         | 1.0 g | Reactivo de producción A | 0 °C a 15°C | Amarillo claro | 0.75 g | 80% |
| 5 | Sólido viscoso marrón | 1.0 g | Reactivo de producción A | 0 °C a 15°C | Amarillo claro | 0.12 g | 13% |
| 6 | Sólido marrón         | 7.6 g | Reactivo de producción B | 0 °C a 15°C | Marrón claro   | 5.86 g | 81% |

## (2) Ciclación utilizando grupo saliente



Al 5-bromo-2-cloro-3-hidroxi-4-(2-hidroxietil)benzoato de metilo (Compuesto c33) como material de partida se le añadió cloruro de mesilo (MsCl) junto con un solvente. La mezcla se sometió a una reacción de ciclación, para obtener 4-bromo-7-cloro-2,3-dihidrobencofuran-6-carboxilato de metilo (Compuesto c34), y se calculó su rendimiento.

En este momento, la cantidad utilizada de un reactivo, un método de adición y una condición de reacción se ajustaron como se muestra en la Tabla 4 a continuación, y se realizó una reacción.

- 5 Como resultado, el compuesto deseado se obtuvo a veces con un alto rendimiento. Sin embargo, hubo un inconveniente causado por el control equivalente de  $\text{MsCl}$  y la adición gota a gota.

[Tabla 4]

| No.<br>de<br>Prue<br>ba | Reacta<br>nte           | Solvente         | Método<br>de<br>adició<br>n                          | Temperat<br>ura de<br>reacción | Tiempo<br>de<br>reacci<br>ón | Rendimie<br>nto de<br>Producto<br>(c34) | Rendimie<br>nto de<br>Subprodu<br>cto<br>(c34-1) |
|-------------------------|-------------------------|------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 1                       | $\text{MsCl}$<br>1.1 eq | Piridina/<br>DCM | Adició<br>n                                          | $-18^{\circ}\text{C}$          | Durant<br>e la<br>noche      | 62%                                     | 34%                                              |
| 2                       | $\text{MsCl}$<br>3.3 eq | Piridina/<br>DCM | Adició<br>n gota<br>a gota<br>durant<br>e 2<br>horas | Temperat<br>ura<br>ambiente    | Durant<br>e la<br>noche      | 19%                                     | 35%                                              |

|   |                |                  |                                                      |                             |        |     |     |
|---|----------------|------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------|--------|-----|-----|
| 3 | MsCl<br>3.3 eq | Piridina/<br>DCM | Adició<br>n gota<br>a gota<br>durant<br>e 2<br>horas | Temperat<br>ura<br>ambiente | 1 hora | 46% | 47% |
| 4 | MsCl<br>1.2 eq | Piridina/<br>DCM | Adició<br>n gota<br>a gota<br>durant<br>e 2<br>horas | 0 °C                        | 1 hora | 51% | 46% |
| 5 | MsCl<br>1.2 eq | Piridina/<br>DCM | Adició<br>n gota<br>a gota<br>durant<br>e 2<br>horas | 55°C                        | 1 hora | 86% | 9%  |
| 6 | MsCl<br>1.1 eq | Piridina/<br>DCM | Adició<br>n de<br>la<br>cantid                       | 55°C                        | 1 hora | 71% |     |

|   |                |                  |                                                      |       |        |     |  |
|---|----------------|------------------|------------------------------------------------------|-------|--------|-----|--|
|   |                |                  | ad de<br>traza                                       |       |        |     |  |
| 7 | MsCl<br>1.1 eq | Piridina/<br>DCM | Adició<br>n de<br>la<br>cantid<br>ad de<br>traza     | 55°C  | 1 hora | 56% |  |
| 8 | MsCl<br>1.1 eq | Piridina/<br>DCM | Adició<br>n gota<br>a gota<br>durant<br>e 2<br>horas | 60 °C | 1 hora | 90% |  |

### (3) Ciclización usando haluro o reacción de Mitsunobu

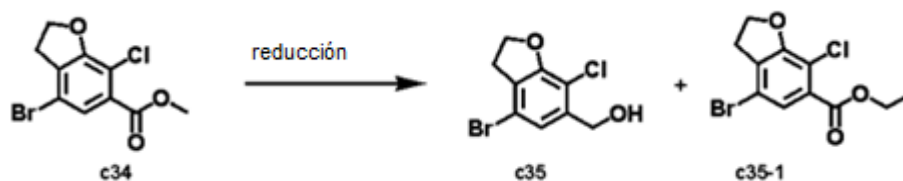
El 5-bromo-2-cloro-3-hidroxi-4-(2-hidroxietil)benzoato de metilo (Compuesto c33) como material de partida se sometió a una reacción de ciclación a través de un haluro o una reacción de Mitsunobu, para obtener 4-bromo de metilo. Se calculó el 7-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxilato (Compuesto c34), y un rendimiento del mismo.

En este momento, se usó un reactivo en el que se combinaron trifenilfosfina (PPh<sub>3</sub>), imidazol, yodo (I<sub>2</sub>) y tolueno para la

reacción de ciclación usando un haluro, y un reactivo en el que la trifenilfosfina ( $\text{PPh}_3$ ), diisopropil azodicarboxilato (DIAD), y se combinaron tetrahidrofurano (THF) para la reacción de Mitsunobu.

5 Como resultado, se obtuvo un rendimiento de hasta aproximadamente el 60%. Sin embargo, hubo un inconveniente de tener que eliminar el óxido de trifenilfosfina, que es un subproducto generado después de la reacción.

### 10 **Ejemplo Experimental 3: Evaluación del rendimiento dependiendo de las condiciones de reacción de reducción**



Al 4-bromo-7-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxilato de metilo (Compuesto c34) como material de partida se le añadió  $\text{NaBH}_4$  (3 eq) y también se agregó o no se añadió ácido de Lewis. Luego, la mezcla se sometió a una reacción de reducción en un solvente a temperatura ambiente, para obtener (4-bromo-7-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-6-il) metanol (Compuesto c35), y se calculó su rendimiento. Además, también se midió una cantidad de un subproducto 1 (Compuesto c35-1).

(1) Un solvente de reacción y una cantidad añadida de ácido de Lewis se ajustaron como se muestra en la Tabla 5 a continuación,

y se realizó una reacción. Como resultado, fue posible obtener el producto con el mayor rendimiento en un caso en el que se utilizó THF/EtOH (1:1) como solvente de reacción, y se obtuvo un buen rendimiento del 95% incluso en el caso de que solo

5  $\text{NaBH}_4$  Fue utilizado sin ácido de Lewis.

[Tabla 5]

| No. de Prueba | Solvente de reacción | $\text{NaBH}_4$ (eq) | Ácido de Lewis | Resultado de la reacción (relación en peso) (material de partida:producto:subproducto 1) |
|---------------|----------------------|----------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1             | Metanol              | 3.0                  | -              | 68:31: -                                                                                 |
| 2             | Etanol               | 3.0                  | -              | - :77:21                                                                                 |
| 3             | THF/metanol (1:1)    | 3.0                  | -              | 52:43: -                                                                                 |
| 4             | THF/etanol (1:1)     | 3.0                  | -              | - :95: -                                                                                 |
| 5             | THF/agua (1:1)       | 3.0                  | -              | 50:48: -                                                                                 |
| 6             | Dioxano/agua (1:1)   | 3.0                  | -              | 42:57: -                                                                                 |

|   |                      |     |                     |          |
|---|----------------------|-----|---------------------|----------|
| 7 | THF/metanol<br>(1:1) | 3.0 | LiCl<br>(1.5<br>eq) | 52:43: - |
| 8 | THF/etanol<br>(1:1)  | 3.0 | LiCl<br>(1.5<br>eq) | - :93:6  |

(2) Sin la adición de ácido de Lewis, se ajustaron un solvente de reacción y una cantidad añadida de NaBH<sub>4</sub> como se muestra en la Tabla 6 a continuación, y se realizó una reacción. Como resultado, en un caso en el que se añadió NaBH<sub>4</sub> en una cantidad de 3 eq en condiciones de THF/EtOH (1:1) o THF/EtOH (2:1) como solvente de reacción, se obtuvo un buen rendimiento del 95% sin un subproducto.

[Tabla 6]

| No. de Prueba | Reactante | NaBH <sub>4</sub><br>(eq) | Resultado de la reacción<br>(relación en peso) (material de partida: producto: subproducto 1: subproducto 2) |
|---------------|-----------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1             | Metanol   | 3.0                       | 68:31: - : -                                                                                                 |
| 2             | Etanol    | 3.0                       | - :77:21: -                                                                                                  |

|                                            |                       |     |              |
|--------------------------------------------|-----------------------|-----|--------------|
| 3                                          | THF/metanol<br>(1:1)  | 3.0 | 52:43: - : - |
| 4                                          | THF/etanol (1:1)      | 3.0 | - :95: - : - |
| 5                                          | THF/agua (1:1)        | 3.0 | 50:48: - : - |
| 6                                          | Dioxano/agua<br>(1:1) | 3.0 | 42:57: - : - |
| 7                                          | THF/etanol (2:1)      | 3.0 | - :95: - : - |
| 8                                          | THF/etanol (5:1)      | 3.0 | 30:60: - :10 |
| 9                                          | THF/etanol<br>(10:1)  | 3.0 | - :70: - :30 |
| 10                                         | THF/etanol (1:1)      | 1.2 | 50:50: - : - |
| 11                                         | THF/etanol (1:1)      | 1.5 | 25:75: - : - |
| 12                                         | THF/etanol (2:1)      | 2.0 | 10:90: - : - |
| 13                                         | THF/etanol (2:1)      | 1.2 | 21:53:25: -  |
| 14                                         | THF/etanol (2:1)      | 1.5 | 18:58:24: -  |
| 15                                         | THF/etanol (2:1)      | 2.0 | 17:63:19: -  |
| * Subproducto 2: sustancia no identificada |                       |     |              |

(3) Se ajustaron un solvente de reacción, una cantidad añadida de  $\text{NaBH}_4$  y una cantidad añadida de ácido de Lewis como se muestra en la Tabla 7 a continuación, y se realizó una reacción.

5 Como resultado, la reacción no procedió en un caso en el que solo se usó THF o se usó THF/i-PrOH, como solvente de reacción.

Por otro lado, en un caso en el que se usó THF/etanol como solvente de reacción, se obtuvo un buen rendimiento del 95% o más incluso usando solo NaBH<sub>4</sub> sin ácido de Lewis.

[Tabla 7]

| No. de Prueba | Reactante                | NaBH <sub>4</sub> (eq) | Ácido de Lewis                | Resultado de la reacción (relación en peso) (material de partida: producto:subproducto1) |
|---------------|--------------------------|------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1             | THF                      | 2.0                    | -                             | 100: - : -                                                                               |
| 2             | Etanol/agua (4:1)        | 2.0                    | CaCl <sub>2</sub><br>(1.0 eq) | - :60:40                                                                                 |
| 3             | THF/metanol<br>(1:1)     | 3.0                    | CaCl <sub>2</sub><br>(1.5 eq) | 70:30: -                                                                                 |
| 4             | THF/etanol (1:1)         | 2.4                    | CaCl <sub>2</sub><br>(1.2 eq) | - :100: -                                                                                |
| 5             | THF/etanol (1:1)         | 3.0                    | CaCl <sub>2</sub><br>(1.5 eq) | - :100: -                                                                                |
| 6             | THF/etanol (2:1)         | 3.0                    | -                             | - :100: -                                                                                |
| 7             | THF/isopropanol<br>(1:1) | 3.0                    | CaCl <sub>2</sub><br>(1.5 eq) | 100: - : -                                                                               |

#### **Ejemplo Experimental 4: Producción y análisis de forma cristalina.**

A partir de un compuesto producido de acuerdo con el método de la presente invención, específicamente, (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-ciclopropilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol en crudo (Compuesto c28) que se había obtenido de acuerdo con las etapas 1 a 14 en el Ejemplo 1, los cristales se produjeron a través de un proceso de cristalización en varios Solventes y analizados.

Para un espectro de XRD, la difracción de rayos X en polvo se midió utilizando un difractómetro de rayos X mediante irradiación con una radiación de Cu-K $\alpha$  (longitud de onda,  $\lambda$  = 1.54056 Å) de acuerdo con un método ordinario.

Para la calorimetría de barrido diferencial (DSC), la medición se realizó a una velocidad de +1°C/min utilizando un calorímetro de barrido diferencial.

(1) Producción de cristal utilizando solvente tolueno.

La cristalización con tolueno es similar a la descrita en una parte subsiguiente de un procedimiento de la etapa 14 en el Ejemplo 1. Específicamente, se disolvió una solución de tolueno (8 veces con respecto a un peso de c28) del compuesto crudo c28 calentando a 40 °C durante 30 minutos, y luego se enfrió a temperatura ambiente. Después de que se formó la suspensión a

temperatura ambiente, se continuó agitando durante 30 minutos. El precipitado resultante se filtró, se lavó con tolueno (2 veces el volumen del filtrado) y luego se secó en un horno de vacío (50 °C, 12 horas) para obtener un cristal blanco  
 5 (rendimiento: 91.8%).

Un espectro de XRD del cristal producido mostró una forma cristalina (forma cristalina A) como se muestra en la Fig. 1, y ángulos de difracción ( $2\theta$ ), espaciamentos interplanares ( $d$ ) e intensidades relativas ( $I/I_0$  100) de picos característicos  
 10 se resumen en la Tabla 8.

[Tabla 8]

| $2\theta$ ( $\pm 0.2^\circ$ ) | $d$ (Å) | $I/I_0$ (%) | $2\theta$ ( $\pm 0.2^\circ$ ) | $d$ (Å) | $I/I_0$ (%) |
|-------------------------------|---------|-------------|-------------------------------|---------|-------------|
| 6.2                           | 14.1    | 10.1        | 19.0                          | 4.6     | 21.7        |
| 7.2                           | 12.1    | 20.7        | 21.6                          | 4.1     | 5.4         |
| 8.8                           | 10.0    | 11.5        | 22.5                          | 3.9     | 15.3        |
| 15.4                          | 5.8     | 9.6         | 23.8                          | 3.7     | 7.3         |
| 17.6                          | 5.0     | 20.1        | 25.1                          | 3.5     | 13.3        |
| 18.6                          | 4.7     | 9.9         |                               |         |             |

Como se muestra en la FIG. 2, un espectro de DSC permitió confirmar un pico endotérmico de fusión del cristal.

(2) Producción de cristal utilizando solvente de acetato de  
 15 etilo.

La cristalización con acetato de etilo es similar a la descrita en una parte subsiguiente de la etapa 4 en el Ejemplo 6. Específicamente, se disolvió una solución de acetato de etilo (15 veces con respecto a un peso de **c28**) del compuesto crudo  
5 c28 realizando una agitación a reflujo, y luego se enfrió a temperatura ambiente. Después de que se formó la suspensión a temperatura ambiente, se continuó agitando durante 30 minutos. A la mezcla resultante se le añadió gota a gota éter isopropílico (15 veces con respecto a un peso de c28) durante  
10 30 minutos, y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 30 minutos. El precipitado resultante se filtró, se lavó con acetato de etilo a 0 °C (2 veces con respecto a un peso de c28) y luego se secó en un horno de vacío (50 °C, 12 horas) para obtener un cristal blanco (rendimiento: 88.3%). Un  
15 análisis de espectro XRD del cristal producido mostró la misma forma cristalina (forma cristalina A) que en (1) del Ejemplo Experimental 4.

(3) Producción de cristal utilizando solvente diclorometano. Una solución de diclorometano (170 veces con respecto a un peso  
20 de **c28**) del compuesto crudo c28 se disolvió calentando a 40 °C y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió el Compuesto c28 (10 mg, semilla) obtenido en la etapa 4 del Ejemplo 6, y luego se agitó durante

12 horas. El precipitado resultante se filtró, se lavó con diclorometano (dos veces con respecto a un peso de c28) y luego se secó en un horno de vacío (50 °C, 12 horas) para obtener un cristal blanco (rendimiento: 50.1%). Un análisis de espectro  
5 XRD del cristal producido mostró la misma forma cristalina (forma cristalina A) que en (1) del Ejemplo Experimental 4.

(4) Producción de cristal utilizando solvente acetona.

Se disolvió una solución de acetona (35 veces con respecto a un peso de c28) del compuesto crudo c28 realizando un  
10 calentamiento a reflujo y luego se enfrió a temperatura ambiente. Después de que la suspensión se formó a temperatura ambiente, se continuó agitando durante 3 horas. El precipitado resultante se filtró, se lavó con acetona (2 veces el volumen del filtrado) y luego se secó en un horno de vacío (50 °C, 12  
15 horas) para obtener un cristal blanco (rendimiento: 38.2%). Un análisis de espectro XRD del cristal producido mostró la misma forma cristalina (forma cristalina A) que en (1) del Ejemplo Experimental 4.

(5) Producción de cristal utilizando solvente de acetonitrilo.

20 Una solución de acetonitrilo (10 veces con respecto a un peso de c28) del compuesto crudo c28 se disolvió calentando a 60 °C, y luego se enfrió a temperatura ambiente. Después de que la suspensión se formó a temperatura ambiente, se continuó agitando durante 1 hora. El precipitado resultante se filtró,

se lavó con acetonitrilo (2 veces el volumen del filtrado) y luego se secó en un horno de vacío (50 °C, 12 horas) para obtener un cristal blanco (rendimiento: 39.4%). Un análisis de espectro XRD del cristal producido mostró la misma forma cristalina (forma cristalina A) que en (1) del Ejemplo Experimental 4.

(6) Producción de cristal utilizando solvente 2-propanol.

Una solución de 2-propanol (10 veces con respecto a un peso de c28) del compuesto crudo c28 se disolvió calentando a 60 °C, y luego se enfrió a temperatura ambiente. Después de que se formó la suspensión a temperatura ambiente, se continuó agitando durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió, además, gota a gota, 2-propanol (5 veces con respecto a un peso de c28), y luego se agitó durante 30 minutos. El precipitado resultante se filtró, se lavó con 2-propanol (2 veces el volumen del filtrado) y luego se secó en un horno de vacío (50 °C, 12 horas) para obtener un cristal blanco (rendimiento: 9.5%). Un análisis de espectro XRD del cristal producido mostró la misma forma cristalina (forma cristalina A) que en (1) del Ejemplo Experimental 4.

(7) Producción de cristal utilizando solvente tetrahidrofurano/diclorometano.

Una solución de tetrahidrofurano (5 veces con respecto a un peso de c28) del compuesto crudo c28 se disolvió realizando

una agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el solvente orgánico. El residuo concentrado se diluyó con diclorometano (30 veces con respecto a un peso de c28) y  
5 se agitó a temperatura ambiente. Después de que se formó la suspensión, se continuó agitando durante 30 minutos. El precipitado resultante se filtró, se lavó con diclorometano (2 veces el volumen del filtrado) y luego se secó en un horno de vacío (50 °C, 12 horas) para obtener un cristal blanco  
10 (rendimiento: 65.3%). Un análisis de espectro XRD del cristal producido mostró la misma forma cristalina (forma cristalina A) que en (1) del Ejemplo Experimental 4.

(8) Producción de cristal utilizando solvente tetrahidrofurano/n-hexano.

15 Una solución de tetrahidrofurano (5 veces con respecto a un peso de c28) del compuesto crudo c28 se disolvió realizando una agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota n-hexano (10 veces con respecto a un peso de c28), y se agitó durante 1 hora. A  
20 la suspensión resultante se le añadió gota a gota n-hexano (10 veces con respecto a un peso de c28), y luego se agitó durante 30 minutos. A la suspensión de reacción se le añadió repetidamente gota a gota n-hexano (5 veces con respecto a un peso de c28), y se agitó durante 30 minutos. El precipitado

resultante se filtró, se lavó con n-hexano (5 veces el volumen del filtrado) y luego se secó en un horno de vacío (50 °C, 12 horas) para obtener un cristal blanco (rendimiento: 99.6%). Un análisis de espectro XRD del cristal producido mostró la misma forma cristalina (forma cristalina A) que en (1) del Ejemplo Experimental 4.

(9) Producción de cristal utilizando metanol/solvente de agua destilada.

Se disolvió una solución de metanol (5 veces con respecto a un peso de c28) del compuesto crudo c28 realizando una agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió agua destilada gota a gota (10 veces con respecto a un peso de c28), y luego se agitó durante 30 minutos. A la suspensión resultante se le añadió agua destilada gota a gota (10 veces con respecto a un peso de c28), y luego se agitó durante 1 hora. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua destilada (2 veces el volumen del filtrado) y luego se secó en un horno de vacío (50 °C, 12 horas) para obtener un cristal blanco (rendimiento: 100%).

Un espectro de XRD del cristal producido mostró la misma forma cristalina (forma cristalina B) que se muestra en la Fig. 3, y los ángulos de difracción ( $2\theta$ ), los espaciamentos interplanares (d) y las intensidades relativas ( $I/I_0$  100) de la característica los picos se resumen en la Tabla 9.

[Tabla 9]

| $2\theta$ ( $\pm 0.2^\circ$ ) | d ( $\text{\AA}$ ) | I/I <sub>o</sub> (%) | $2\theta$ ( $\pm 0.2^\circ$ ) | d ( $\text{\AA}$ ) | I/I <sub>o</sub> (%) |
|-------------------------------|--------------------|----------------------|-------------------------------|--------------------|----------------------|
| 5.6                           | 15.7               | 30.5                 | 17.7                          | 4.9                | 85.6                 |
| 7.0                           | 12.5               | 100                  | 18.8                          | 4.7                | 71.9                 |
| 9.4                           | 9.3                | 28.9                 | 20.6                          | 4.3                | 58.9                 |
| 11.0                          | 8.0                | 23.9                 | 21.8                          | 4.0                | 64.0                 |
| 14.9                          | 5.9                | 67.6                 | 23.5                          | 3.7                | 87.6                 |

Como se muestra en la FIG. 4, un espectro de DSC permitió confirmar un pico endotérmico de fusión del cristal.

(10) Producción de cristal utilizando solvente metanol/n-hexano.

Se disolvió una solución de metanol (5 veces con respecto a un peso de c28) del compuesto crudo c28 realizando una agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota n-hexano (15 veces con respecto a un peso de c28), y se agitó durante 30 minutos. A la suspensión resultante se le añadió más gota a gota n-hexano (10 veces con respecto a un peso de c28), y se agitó durante 1 hora. El precipitado resultante se filtró, se lavó con n-hexano (5 veces el volumen del filtrado) y luego se secó en un horno de vacío (50 °C, 12 horas) para obtener un cristal blanco (rendimiento: 97.1%). Un análisis de espectro XRD del cristal producido mostró la misma forma cristalina (forma cristalina B) que en (9) del Ejemplo Experimental 4.

(11) Producción de cristal utilizando solvente metanol/diclorometano/n-hexano.

Se disolvió una solución de diclorometano/metanol (20:1 veces con respecto a un peso de c28) del compuesto crudo c28 realizando una agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota n-hexano (10 veces con respecto a un peso de c28), y se agitó durante 1 hora. A la suspensión resultante se le añadió más gota a gota n-hexano (10 veces con respecto a un peso de c28), y se agitó durante 30 minutos. A la suspensión de reacción se le añadió repetidamente gota a gota n-hexano (5 veces con respecto a un peso de c28), y se agitó durante 30 minutos. El precipitado resultante se filtró, se lavó con n-hexano (5 veces el volumen del filtrado) y luego se secó en un horno de vacío (50 °C, 12 horas) para obtener un cristal blanco (rendimiento: 99.2%). Un análisis de espectro XRD del cristal producido mostró la misma forma cristalina (forma cristalina B) que en (9) del Ejemplo Experimental 4.

(12) Producción de cristal utilizando solvente tetrahidrofurano/tolueno.

Una solución de tetrahidrofurano (5 veces con respecto a un peso de c28) del compuesto crudo c28 se disolvió realizando una agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para

eliminar el solvente orgánico. El residuo concentrado se diluyó con tolueno (30 veces con respecto a un peso de c28) y luego se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El precipitado resultante se filtró, se lavó con tolueno (2 veces el volumen del filtrado) y luego se secó en un horno de vacío (50 °C, 12 horas) para obtener un cristal blanco (rendimiento: 76.1%). Un espectro de XRD del cristal producido mostró la misma forma cristalina (forma cristalina C) que se muestra en la Fig. 5, y los ángulos de difracción ( $2\theta$ ), las separaciones interplanares ( $d$ ) y las intensidades relativas ( $I/I_0$  100) de la característica los picos se resumen en la Tabla 10.

[Tabla 10]

| $2\theta$ ( $\pm 0.2^\circ$ ) | $d$ (Å) | $I/I_0$ (%) | $2\theta$ ( $\pm 0.2^\circ$ ) | $d$ (Å) | $I/I_0$ (%) |
|-------------------------------|---------|-------------|-------------------------------|---------|-------------|
| 5.6                           | 15.9    | 26.9        | 19.9                          | 4.4     | 21.2        |
| 7.3                           | 12.0    | 39.9        | 21.2                          | 4.1     | 25.4        |
| 15.7                          | 5.6     | 29.1        | 21.9                          | 4.0     | 29.2        |
| 17.2                          | 5.1     | 26.2        | 23.1                          | 3.8     | 24.7        |
| 18.9                          | 4.6     | 100.0       |                               |         |             |

Como se muestra en la FIG. 6, un espectro de DSC permitió confirmar un pico endotérmico de fusión del cristal.

(13) Producción de cristal utilizando etanol/agua destilada/solvente n-hexano.

Una solución de etanol (5 veces con respecto a un peso de c28) del compuesto crudo c28 se disolvió calentando a 50 °C, y luego

se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió agua destilada gota a gota (10 veces con respecto a un peso de c28) y se agitó 1 hora. A la suspensión resultante se le añadió más agua destilada gota a gota (10 veces con respecto a un peso de c28), y se agitó durante 30 minutos. A la suspensión de reacción se le añadió gota a gota n-hexano (1 vez con respecto a un peso de c28), y se agitó durante 1 hora. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua destilada (2 veces el volumen del filtrado) y luego se secó en un horno de vacío (50 °C, 12 horas) para obtener un cristal blanco (rendimiento: 95.8%). Un análisis de espectro XRD del cristal producido mostró la misma forma cristalina (forma cristalina C) que en (12) del Ejemplo Experimental 4.

(14) Producción de cristal utilizando solvente etanol/n-hexano.

Una solución de etanol (5 veces con respecto a un peso de c28) del compuesto crudo c28 se disolvió calentando a 50 °C y luego se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota n-hexano (5 veces con respecto a un peso de c28), y se agitó durante 30 minutos. A la suspensión resultante se le añadió más gota a gota n-hexano (10 veces con respecto a un peso de c28), y se agitó durante 30 minutos. A la suspensión de reacción se le añadió repetidamente gota a gota n-hexano (5 veces con respecto a un peso de c28), y se

agitó durante 30 minutos. El precipitado resultante se filtró, se lavó con n-hexano (5 veces el volumen del filtrado) y luego se secó en un horno de vacío (50 °C, 12 horas) para obtener un cristal blanco (rendimiento: 96.5%).

- 5 Un espectro XRD de los cristales producidos mostró la misma forma cristalina (forma cristalina D) que se muestra en la Fig. 7, y ángulos de difracción ( $2\theta$ ), espaciamentos interplanares ( $d$ ) e intensidades relativas ( $I/I_0 \times 100$ ) de la característica los picos se resumen en la Tabla 11.

10 [Tabla 11]

| $2\theta$ ( $\pm 0.2^\circ$ ) | $d$ (Å) | $I/I_0$ (%) | $2\theta$ ( $\pm 0.2^\circ$ ) | $d$ (Å) | $I/I_0$ (%) |
|-------------------------------|---------|-------------|-------------------------------|---------|-------------|
| 5.5                           | 15.8    | 6.1         | 18.9                          | 4.6     | 31.3        |
| 7.2                           | 12.2    | 17.5        | 20.0                          | 4.4     | 5.2         |
| 15.3                          | 5.7     | 12.7        | 21.1                          | 4.2     | 6.6         |
| 17.2                          | 5.1     | 9.8         | 22.5                          | 3.9     | 3.3         |
| 17.6                          | 5.0     | 9.8         | 25.1                          | 3.5     | 2.9         |

Como se muestra en la Fig. 8, un espectro de DSC permitió confirmar un pico endotérmico de fusión del cristal.

### 15 **Ejemplo Experimental 5: Confirmación de la estabilidad de la forma cristalina**

Usando la forma cristalina producida en (2) del Ejemplo Experimental 4, las pruebas de confirmación de estabilidad en relación con las propiedades, la prueba de identificación, el

contenido de humedad, la rotación específica, las sustancias relacionadas y el contenido se realizaron durante 3 meses bajo condiciones de prueba aceleradas (temperatura:  $40 \pm 2^\circ \text{C}$ , humedad relativa:  $75 \pm 5\%$ ) y a largo plazo (temperatura:  $25 \pm 2^\circ \text{C}$ , humedad relativa:  $60 \pm 5\%$ ), de los mismos. Los resultados de las pruebas de confirmación de estabilidad se muestran en la Tabla 12.

[Tabla 12]

| Ítem                     |    | Criterio                    | Periodo inicial | Aceleradas, en 1 mes | Aceleradas, en 3 meses | A largo plazo, en 3 meses. |
|--------------------------|----|-----------------------------|-----------------|----------------------|------------------------|----------------------------|
| Propiedades              |    | Polvo blanco o blanquecino. | Polvo blanco    | Polvo blanco         | Polvo blanco           | Polvo blanco               |
| Prueba de identificación | LC | Emparejado                  | Emparejado      | Emparejado           | Emparejado             | Emparejado                 |
|                          | IR | Emparejado                  | Emparejado      | Emparejado           | Emparejado             | Emparejado                 |
| XRD                      |    | Emparejado                  | Emparejado      | Emparejado           | Emparejado             | Emparejado                 |

|                                   |                                                             |           |       |        |        |      |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------|-------|--------|--------|------|
| Humedad (%)                       | 0.5<br>o<br>menos                                           | 0.19      | 0.20  | 0.14   | 0.18   | 0.19 |
| Rotación<br>especifica (°)        |                                                             | +37 a +41 | 38.0  | 37.9   | 38.9   | 38.8 |
| Sustancias<br>relacionadas<br>(%) | Otras<br>sustancias<br>relacionadas<br>individuales<br><0.1 | 0.05      | 0.05  | 0.05   | 0.05   | 0.05 |
| Contenido (%)                     | Total de<br>sustancias<br>relacionadas<br>< 1.0             | 0.15      | 0.16  | 0.16   | 0.16   | 0.16 |
|                                   | 98.0 ~<br>102.0                                             | 99.50     | 99.60 | 100.97 | 100.20 |      |

(1) La prueba de propiedades confirmó que no hubo cambios en las propiedades de la forma cristalina en condiciones aceleradas y de largo plazo.

(2) La prueba de identificación se realizó utilizando la espectrofotometría infrarroja y la cromatografía líquida entre los métodos de prueba generales prescritos en la Farmacopea de Corea, y confirmó que la forma cristalina exhibía el mismo  
5 espectro que un producto estándar en ambos métodos de prueba.

<Condiciones analíticas>

- Columna: Capcdell-pak C18 MG (USPL1), 250 x 4.6 mm, 5 µm
- Temperatura: 35°C
- Detector: detector de diodos de luz (PDA) (longitud de onda  
10 de medición: 225 nm)
- Tasa de Flujo: 1.0 mL/min.
- Fase móvil: Tampón/metanol (25:75)
- Tampón: Tampón obtenido disolviendo 1.36 g de dihidrógeno fosfato de potasio en 1,000 mL de agua destilada y luego  
15 ajustando el pH a 3.0 con ácido fosfórico.

(3) En el caso del espectro de XRD, se pudo confirmar que no hubo cambios en la forma cristalina en condiciones aceleradas y de largo plazo.

(4) En el caso de ser medido de acuerdo con el método de  
20 medición de humedad entre los métodos de prueba generales prescritos en la Farmacopea de Corea, la prueba de contenido de humedad podría confirmar los resultados de que la forma cristalina apenas exhibe una propiedad que contiene humedad en condiciones aceleradas y de largo plazo.

(5) La prueba de confirmación de rotación específica podría confirmar la estabilidad estructural de la forma cristalina en condiciones aceleradas y de largo plazo.

(6) La prueba de confirmación de estabilidad en relación con  
5 sustancias relacionadas se realizó mediante el método de cromatografía líquida entre los métodos de prueba generales prescritos en la Farmacopea de Corea. El tiempo analítico de la solución de muestra fue tal que la medición se realizó hasta tres veces el tiempo de mantenimiento de un pico principal.  
10 Las áreas de los picos de la solución estándar (0.05 mg/mL) y la solución de la muestra (1 mg/mL), a excepción de todos los picos que aparecen en la solución de prueba en blanco, se calcularon de acuerdo con una expresión para el cálculo. Como resultado, se pudo confirmar la estabilidad de la forma  
15 cristalina en relación con sustancias relacionadas en condiciones aceleradas y de largo plazo.

- Condiciones analíticas: condiciones analíticas de la cromatografía líquida para el ensayo de confirmación en (2) del Ejemplo Experimental 5

20 - Expresión para el cálculo: otras sustancias relacionadas individuales (%) = (área del pico de cada sustancia relacionada en la muestra de prueba × cantidad utilizada del producto estándar × pureza del producto estándar)/(área del pico del

pico principal de la solución estándar × cantidad utilizada de la muestra) × factor de dilución)

(7) Para la prueba de contenido, se usó una solución de metanol del producto estándar como solución estándar (0.2 mg/mL), y se usó una solución de metanol de la forma cristalina como la solución de muestra (1 mg/mL). La solución de muestra y la solución estándar se analizaron mediante el método de cromatografía líquida en los métodos de prueba generales prescritos en la Farmacopea de Corea, y las áreas de los picos de la solución estándar y la solución de la misma solución se utilizaron para realizar el cálculo mediante la siguiente expresión para el cálculo. Como resultado, se pudo confirmar la estabilidad de la forma cristalina que casi no presenta cambios en el contenido en condiciones aceleradas y de largo plazo.

- Condiciones analíticas: condiciones analíticas de la cromatografía líquida para el ensayo de confirmación en (2) del Ejemplo Experimental 5

- Expresión para el cálculo: Otras sustancias individuales relacionadas (%) = (área de pico del pico principal de la muestra de prueba × cantidad utilizada del producto estándar × pureza del producto estándar)/[área de pico del pico principal de la solución estándar × cantidad utilizada de la muestra × (100 - contenido de humedad de la muestra)]



## REIVINDICACIONES

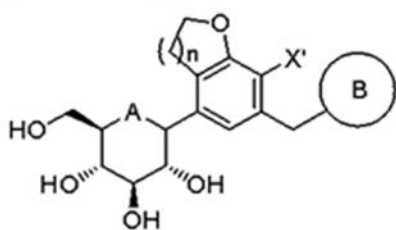
1. Un método para producir un compuesto de la siguiente Fórmula 1a, el método que comprende las etapas de:

5 (1) hacer reaccionar un compuesto de la siguiente Fórmula 2 con un compuesto de la siguiente Fórmula 3 y someter el resultante a una reacción de ciclación, para obtener un compuesto de la siguiente fórmula 4;

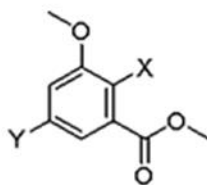
(2) someter el compuesto de Fórmula 4 a aldehydación o  
10 amidación, seguido de hacer reaccionar el resultante con un compuesto de la siguiente Fórmula 5 y realizar una reducción, para obtener un compuesto de la siguiente Fórmula 6; y

(3) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 6 con un compuesto

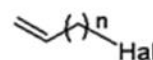
[Formula 1a]



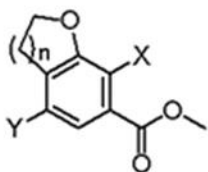
[Formula 2]



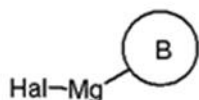
[Formula 3]



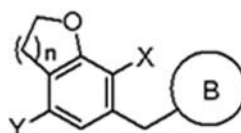
[Formula 4]



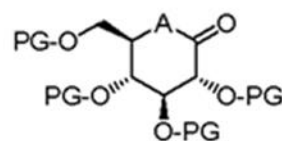
[Formula 5]



[Formula 6]



[Formula 7]



de la siguiente Fórmula 7, y realizar desprotección y  
15 reducción,

en las fórmulas,

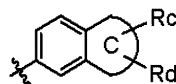
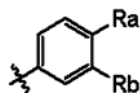
A es oxígeno (O) o azufre (S);

n es 1 o 2;

PG es un grupo protector;

5 X' es halógeno o alquilo C<sub>1-7</sub>;

X, Y y Hal son cada uno independientemente halógeno;



B es (B-1) o (B-2),

10 en donde Ra, Rb, Rc y Rd son cada uno independientemente  
hidrógeno, halógeno, hidroxilo, mercapto, ciano, nitro, amino,  
carboxi, oxo, alquilo C<sub>1-7</sub>, alquiltio C<sub>1-7</sub>, alquenilo C<sub>2-7</sub>,  
alquinilo C<sub>2-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>-alquilo C<sub>1-7</sub>, alquencil C<sub>2-7</sub>-  
alquiloxi C<sub>1-7</sub>, alquencil C<sub>2-7</sub>-alquiloxi C<sub>1-7</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>,  
15 cicloalquiltio C<sub>3-7</sub>, cicloalquenilo C<sub>5-10</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3-10</sub>,  
cicloalquiloxi C<sub>3-10</sub> alcoxi C<sub>1-7</sub>, fenil-alquilo C<sub>1-7</sub>,  
alquiltio-fenilo C<sub>1-7</sub>, fenil-alcoxi C<sub>1-7</sub>, mono o di-alquilamino  
C<sub>1-7</sub>, mono o alquilamino C<sub>1-7</sub>-alquilo C<sub>1-7</sub>, alcanilo C<sub>1-7</sub>,  
alcanilamino C<sub>1-7</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1-7</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1-7</sub>,  
20 carbamoilo, mono o di-alquilcarbamoilo C<sub>1-7</sub>,  
alquilsulfonilamino C<sub>1-7</sub>, fenilsulfonilamino, alquilsulfinilo  
C<sub>1-7</sub>, arilsulfanilo C<sub>6-14</sub>, arilsulfonilo C<sub>6-14</sub>, arilo C<sub>6-14</sub>,  
heteroarilo de 5 a 13 miembros, heterocicloalquilo de 5 a 10

miembros, heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros -alquilo C<sub>1-7</sub>,  
o heterocicloalquil-alcoxi C<sub>1-7</sub> de 5 a 10 miembros;  
un anillo C es cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquenilo C<sub>5-10</sub>, arilo  
C<sub>6-14</sub>, heteroarilo de 5 a 13 miembros, o heterocicloalquilo de  
5 5 a 10 miembros;  
el alquilo, alquenilo, alquinilo y alcoxi están cada uno  
independientemente no sustituidos, o tienen uno o más  
sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno,  
hidroxi, ciano, nitro, amino, mercapto, alquilo C<sub>1-7</sub> y alquinilo  
10 C<sub>2-7</sub>;  
el cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y  
heterocicloalquilo están independientemente no sustituidos, o  
tienen uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que  
consiste en halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, mercapto,  
15 alquilo C<sub>1-4</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> y alcoxi C<sub>1-4</sub>; y  
el heteroarilo y el heterocicloalquilo contienen cada uno  
independientemente uno o más heteroátomos seleccionados del  
grupo que consiste en N, S y O.

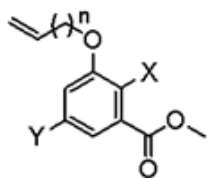
20 2. El método para producir el compuesto de Fórmula 1a de acuerdo  
con la reivindicación 1,  
en donde la etapa (1) incluye las etapas de:

(i) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 2 con el compuesto de Fórmula 3 para obtener un compuesto de la siguiente Fórmula 3a;

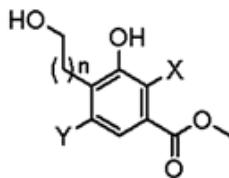
(ii) someter un grupo alilo del compuesto de Fórmula 3a a una  
5 reacción de reorganización y someter el resultante a una reacción de oxidación u ozonización seguida de una reducción, para obtener un compuesto de la siguiente Fórmula 3d; y

(iii) someter el compuesto de Fórmula 3d a una reacción de ciclación, para obtener el compuesto de Fórmula 4,

[Formula 3a]



[Formula 3d]



10

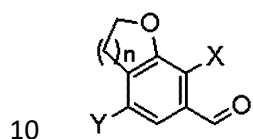
en las fórmulas, n, X e Y son como se definen en la reivindicación 1.

3. El método para producir el compuesto de Fórmula 1a de acuerdo  
15 con la reivindicación 2,

en donde la reacción de ciclación es una reacción de ciclación que usa un reactivo de Vilsmeier, una reacción de ciclación que usa un grupo saliente, una reacción de ciclación que usa un haluro o una reacción de ciclación que usa una reacción de  
20 Mitsunobu.

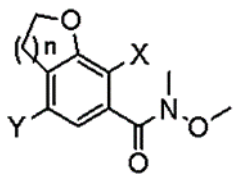
4. El método para producir el compuesto de Fórmula 1a de acuerdo con la reivindicación 1,  
en donde la etapa (2) incluye someter el compuesto de Fórmula 4 a la aldehidación, para obtener un compuesto de la siguiente  
5 Fórmula 4a, y luego reaccionar el compuesto de Fórmula 4a con el compuesto de Fórmula 5,

[Fórmula 4a]



en la fórmula, n, X e Y son como se definen en la reivindicación 1.

15 5. El método para producir el compuesto de Fórmula 1a de acuerdo con la reivindicación 1,  
en donde la etapa (2) incluye someter el compuesto de Fórmula 4 a amidación, para obtener un compuesto de la siguiente  
Fórmula 4b, y luego hacer reaccionar el compuesto de Fórmula  
20 4b con el compuesto de Fórmula 5,  
[Fórmula 4b]



en donde n, X e Y son como se definen en la reivindicación 1.

6. El método para producir el compuesto de Fórmula 1a de acuerdo  
5 con la reivindicación 1,  
en donde el método comprende además una reacción de alquilación  
después de la etapa (3), y X' es alquilo C<sub>1-7</sub>.

7. El método para producir el compuesto de Fórmula 1a de acuerdo  
10 con la reivindicación 1,  
en donde la etapa (3) incluye además aislar solo un compuesto  
en el cual la glucosa está en forma β, después o durante el  
proceso de desprotección y reducción.

15 8. El método para producir el compuesto de Fórmula 1a de acuerdo  
con la reivindicación 1,  
en donde la etapa (3) se lleva a cabo mediante el método que  
comprende las etapas de:

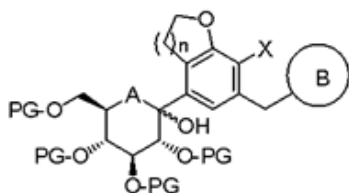
(3a-1) haciendo reaccionar el compuesto de Fórmula 6 con el  
20 compuesto de Fórmula 7 en presencia de cloruro de n-butilitio,  
sec-butilitio, t-butilitio o i-propil-magnesio, para obtener  
un compuesto de la siguiente Fórmula 7a;

(3a-2) someter el compuesto de Fórmula 7a a reacciones de desprotección y metilación en condiciones ácidas en presencia de metanol, para obtener un compuesto de la siguiente Fórmula 7d;

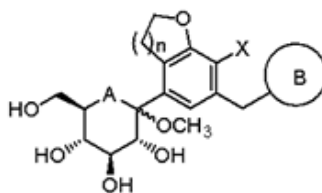
5 (3b) reducir el compuesto de Fórmula 7b para obtener un compuesto de la siguiente Fórmula 7e; y

(3c) introducir un grupo protector en el compuesto de Fórmula 7e, calentar el resultante en alcohol, acetato de etilo o

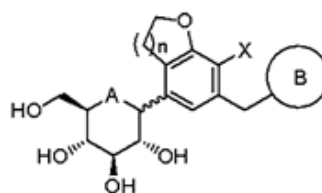
[Formula 7a]



[Formula 7d]



[Formula 7e]



diclorometano, y aislar y desproteger el precipitado

10 resultante, para obtener solo una forma  $\beta$ ,

en las fórmulas, PG es un grupo protector; y A, B, n y X son como se definen en la reivindicación 1.

9. El método para producir el compuesto de Fórmula 1a de acuerdo

15 con la reivindicación 1,

en donde la etapa (3) se lleva a cabo mediante el método que comprende las etapas de:

(3a') hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 6 con el compuesto de Fórmula 7 en presencia de cloruro de n-butilitio,

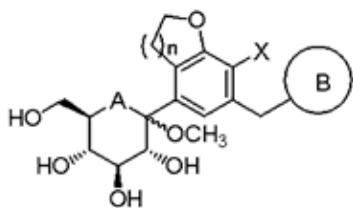
20 sec-butilitio, t-butilitio o i-propilmagnesio, y someter al resultante a reacciones de desprotección y metilación bajo un

ácido condicione en presencia de metanol sin una purificación separada, para obtener un compuesto de la siguiente fórmula 7d;

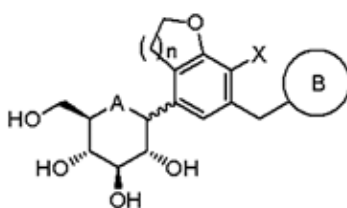
(3b') reducir el compuesto de Fórmula 7d para obtener un  
5 compuesto de la siguiente Fórmula 7e; e

(3c') introducir un grupo protector en el compuesto de Fórmula 7e para aislar solo una forma  $\beta$ , y realizar la desprotección,

[Formula 7d]



[Formula 7e]



en las fórmulas, A, B, n y X son las definidas en la  
10 reivindicación 1.

10. El método para producir el compuesto de Fórmula 1a de acuerdo con la reivindicación 1,  
en donde la etapa (3) se lleva a cabo mediante el método que  
15 comprende las etapas de:

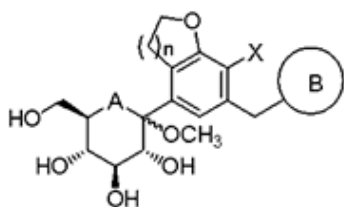
(3a'') hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 6 con el  
compuesto de Fórmula 7 en presencia de cloruro de n-butilitio,  
sec-butilitio, t-butilitio o i-propilmagnesio, y sometiendo  
el resultante a reacciones de desprotección y metilación bajo  
20 una condición ácida en presencia de metanol sin una

purificación separada, para obtener un compuesto de la siguiente fórmula 7d;

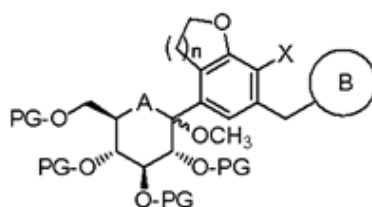
(3b'') introducir un grupo protector en el compuesto de Fórmula 7d para obtener un compuesto de la siguiente Fórmula 7f; y

5 (3c'') aislar solo una forma  $\beta$  del compuesto de Fórmula 7f y realizar la reducción, y luego realizar la desprotección,

[Formula 7d]



[Formula 7f]



en las fórmulas, PG es un grupo protector; y A, B, n y X son como se definen en la reivindicación 1.

10

11. El método para producir el compuesto de Fórmula 1a de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, en donde cada uno del compuesto de Fórmula 7 y n-butillitio se usa en una cantidad de 1.5 a 2.5 equivalentes con respecto a 1 equivalente del

15 compuesto de Fórmula 6.

12. El método para producir el compuesto de Fórmula 1a de acuerdo con la reivindicación 1,

en donde el método comprende además una etapa de realizar la

20 cristalización utilizando un solvente seleccionado del grupo que consiste en tolueno, acetato de etilo, diclorometano, una

mezcla de tetrahidrofurano y diclorometano, y una mezcla de tetrahidrofurano y n-hexano, después de la etapa (3).

13. El método para producir el compuesto de Fórmula 1a de  
5 acuerdo con la reivindicación 1,  
en donde n es 1.

14. El método para producir el compuesto de Fórmula 1a de  
acuerdo con la reivindicación 1,  
10 en donde A es oxígeno;  
n es 1;  
X' es halógeno; y  
B es fenilo que está sin sustituir o sustituido con uno o dos  
sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno,  
15 hidroxilo, ciano, nitro, amino, mercapto, alquilo C<sub>1-7</sub>,  
cicloalquilo C<sub>3-10</sub> y alcoxi C<sub>1-7</sub>.

15. Un método para producir un compuesto de la siguiente  
Fórmula 1b, el método que comprende las etapas de:  
20 (1) hacer reaccionar un compuesto de la siguiente fórmula 2  
con un compuesto de la siguiente fórmula 3 y someter el  
resultante a una reacción de ciclación, para obtener un  
compuesto de la siguiente fórmula 4;

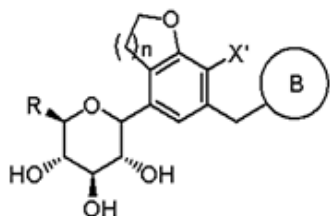
(2) someter el compuesto de Fórmula 4 a aldehydación o amidación, seguido de hacer reaccionar el resultante con el compuesto de Fórmula 5 y realizar una reducción, para obtener un compuesto de la siguiente Fórmula 6;

5 (3) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 6 con un compuesto de la siguiente Fórmula 8 y luego realizar una reducción, para obtener un compuesto de la siguiente Fórmula 9;

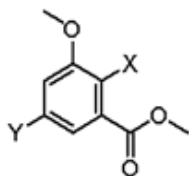
(4) formar un anillo de furanosa del compuesto de Fórmula 9 en un anillo de piranosa en una condición ácida y luego introducir  
10 un grupo protector en el mismo, para obtener un compuesto de la siguiente Fórmula 10; y

(5) tratar el compuesto de Fórmula 10 con tiourea, hacer reaccionar el resultante con haluro de alquilo C<sub>1-7</sub>, y luego realizar una reducción,

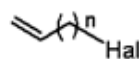
[Formula 1b]



[Formula 2]

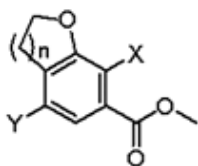


[Formula 3]

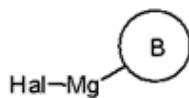


15

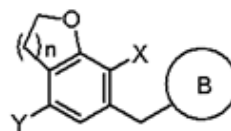
[Formula 4]



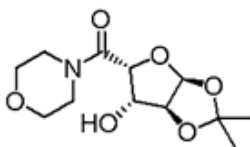
[Formula 5]



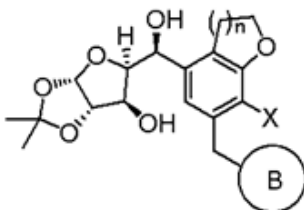
[Formula 6]



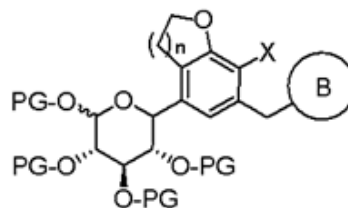
[Formula 8]



[Formula 9]



[Formula 10]



en las fórmulas,

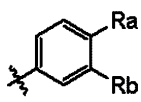
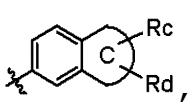
R es alquiltio C<sub>1-7</sub>;

5 n es 1 o 2;

PG es un grupo protector;

X' es halógeno o alquilo C<sub>1-7</sub>;

X, Y y Hal son cada uno independientemente halógeno;

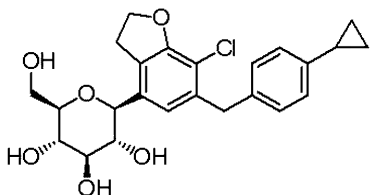
B es (B-1)  o (B-2) ,

10 en donde Ra, Rb, Rc y Rd son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, mercapto, ciano, nitro, amino, carboxi, oxo, alquilo C<sub>1-7</sub>, alquiltio C<sub>1-7</sub>, alqueno C<sub>2-7</sub>, alquino C<sub>2-7</sub>, Alcoxi C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>-alquilo C<sub>1-7</sub>, alqueno C<sub>2-7</sub>-alquilo C<sub>1-7</sub>, alquino C<sub>2-7</sub>-alquilo C<sub>1-7</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquiltio C<sub>3-7</sub>, cicloalqueno C<sub>5-10</sub>, Cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> alcoxi C<sub>1-7</sub>, fenil-alquilo C<sub>1-7</sub>, alquiltio-fenilo C<sub>1-7</sub>, fenil-alcoxi C<sub>1-7</sub>, mono o di-alquilamino

C<sub>1-7</sub>, mono o alquilamino C<sub>1-7</sub>-alquilo C<sub>1-7</sub>, alcanilo C<sub>1-7</sub>,  
alcanilamino C<sub>1-7</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1-7</sub>, alcoxicarbonilo C<sub>1-7</sub>,  
carbamoilo, mono o di-alquilcarbamoilo C<sub>1-7</sub>,  
alquilsulfonilamino C<sub>1-7</sub>, fenilsulfonilamino, Alquilsulfinilo  
5 C<sub>1-7</sub>, arilsulfanilo C<sub>6-14</sub>, arilsulfonilo C<sub>6-14</sub>, arilo C<sub>6-14</sub>,  
heteroarilo de 5 a 13 miembros, heterocicloalquilo de 5 a 10  
miembros, heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros-alquilo C<sub>1-7</sub>, o  
heterocicloalquil-alcoxi C<sub>1-7</sub> de 5 a 10 miembros;  
un anillo C es cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquenilo C<sub>5-10</sub>, arilo  
10 C<sub>6-14</sub>, heteroarilo de 5 a 13 miembros, o heterocicloalquilo de  
5 a 10 miembros;  
el alquilo, alquenilo, alquinilo y alcoxi están cada uno  
independientemente no sustituidos, o tienen uno o más  
sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno,  
15 hidroxilo, ciano, nitro, amino, mercapto, alquilo C<sub>1-7</sub> y alquinilo  
C<sub>2-7</sub>;  
el cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y  
heterocicloalquilo están independientemente no sustituidos, o  
tienen uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que  
20 consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, mercapto,  
alquilo C<sub>1-4</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> y alcoxi C<sub>1-4</sub>; y  
el heteroarilo y el heterocicloalquilo contienen cada uno  
independientemente uno o más heteroátomos seleccionados del  
grupo que consiste en N, S y O.

16. Una forma cristalina de un compuesto de la siguiente fórmula c28.

[Fórmula c28]



5

17. La forma cristalina según la reivindicación 16, en donde la forma cristalina tiene un espectro de difracción de rayos X (XRD) que incluye picos en ángulos de difracción ( $2\theta$ ) de  $6.2^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $7.2^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $8.8^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $17.6^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $19.0^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $22.5^\circ \pm 0.2^\circ$  y  $25.1^\circ \pm 0.2^\circ$  en el caso de ser irradiado usando una fuente de luz Cu- $K_\alpha$ .

18. La forma cristalina según la reivindicación 16, en donde la forma cristalina tiene un espectro de difracción de rayos X (XRD) que incluye picos en ángulos de difracción ( $2\theta$ ) de  $7.0^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $14.9^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $17.7^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $18.8^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $20.6^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $21.8^\circ \pm 0.2^\circ$  y  $23.5^\circ \pm 0.2^\circ$  en el caso de ser irradiado usando una fuente de luz Cu- $K_\alpha$ .

20

19. La forma cristalina según la reivindicación 16, en donde la forma cristalina tiene un espectro de difracción de rayos X

(XRD) que incluye picos en ángulos de difracción ( $2\theta$ ) de  $5.6^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $7.3^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $15.7^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $17.2^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $18.9^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $21.2^\circ \pm 0.2^\circ$  y  $21.9^\circ \pm 0.2^\circ$  en el caso de ser irradiado usando una fuente de luz Cu-K $_{\alpha}$ .

5

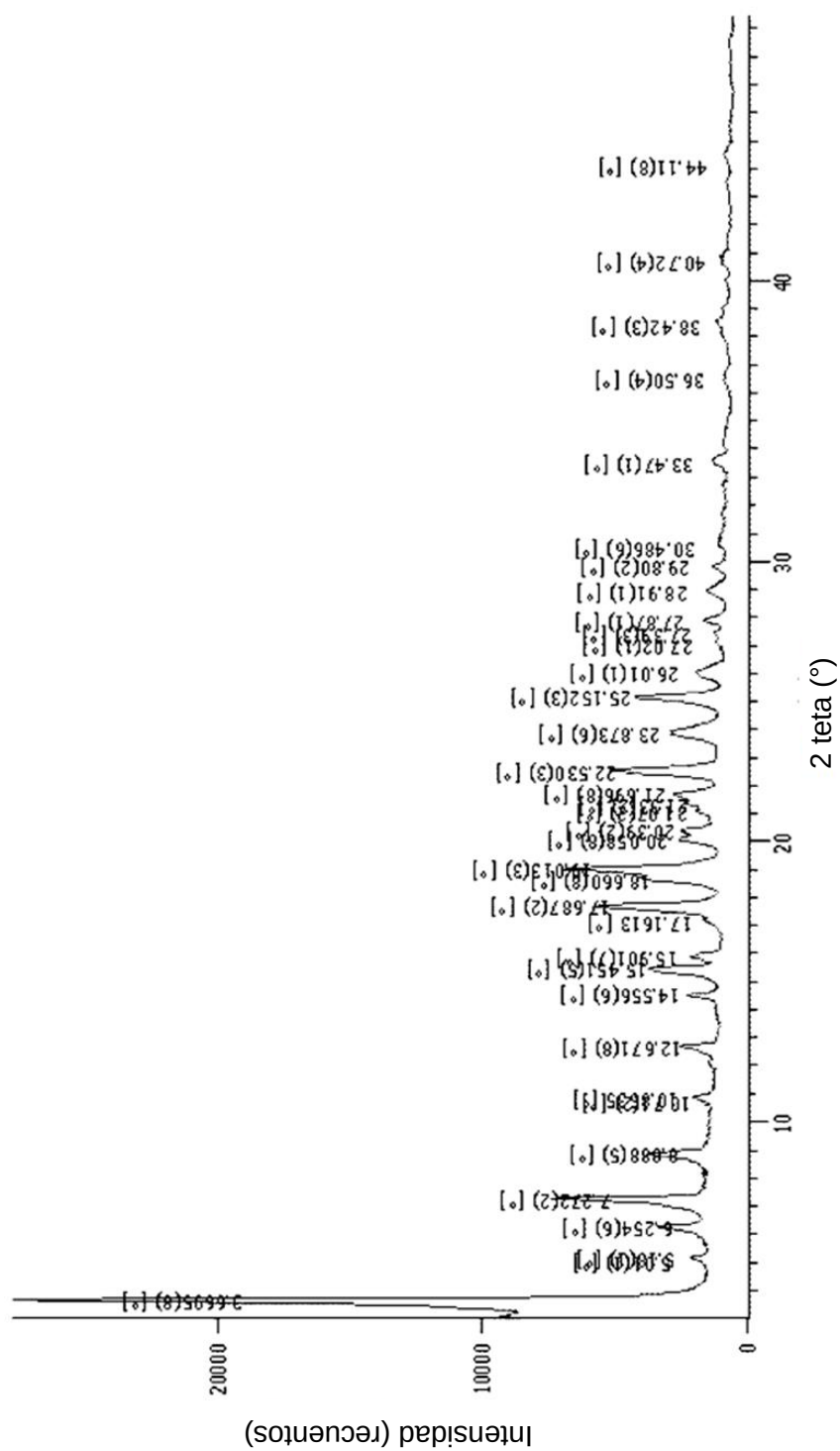
20. La forma cristalina según la reivindicación 16, en donde la forma cristalina tiene un espectro de difracción de rayos X (XRD) que incluye picos en ángulos de difracción ( $2\theta$ ) de  $5.5^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $7.2^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $15.3^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $17.2^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $17.6^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  
10  $18.9^\circ \pm 0.2^\circ$  y  $21.1^\circ \pm 0.2^\circ$  en el caso de ser irradiado usando una fuente de luz Cu-K $_{\alpha}$ .

15

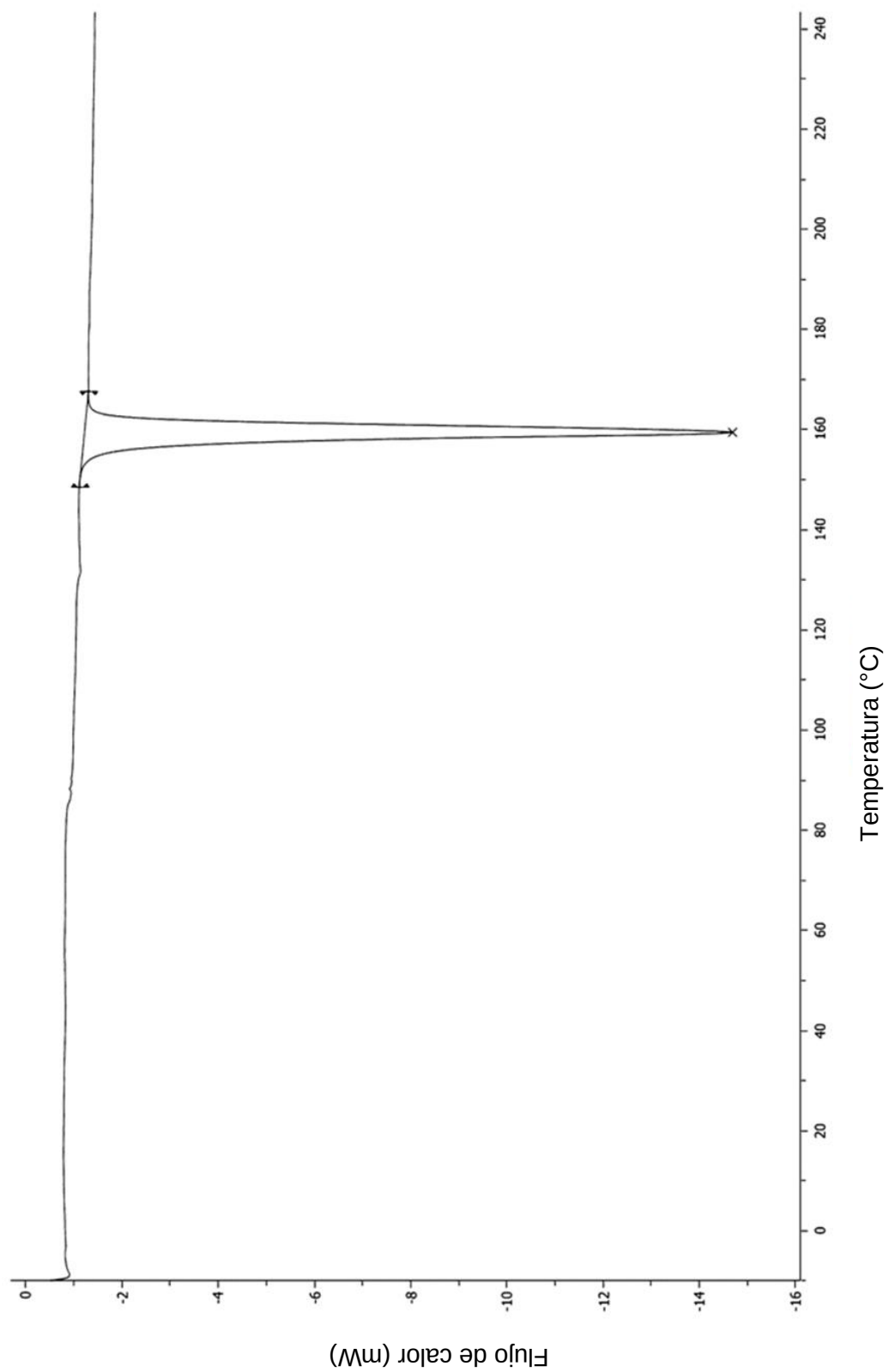
## RESUMEN

La presente invención se refiere a un método mejorado para producir un derivado de difenilmetano que es eficaz como  
5 inhibidor del cotransportador de glucosa dependiente de sodio (SGLT), el método se lleva a cabo por medio de un método de síntesis convergente en el cual cada grupo principal se sintetiza por separado y luego se acopla. Como tal, en comparación con un método de síntesis lineal descrito en  
10 documentos existentes, la ruta de síntesis es compacta y el rendimiento puede aumentarse, y los factores de riesgo inherentes a la ruta de síntesis lineal pueden reducirse. Además, la forma cristalina del compuesto producido de acuerdo con el método tiene excelentes características fisicoquímicas  
15 y, por lo tanto, puede utilizarse de manera efectiva en campos como la fabricación farmacéutica.

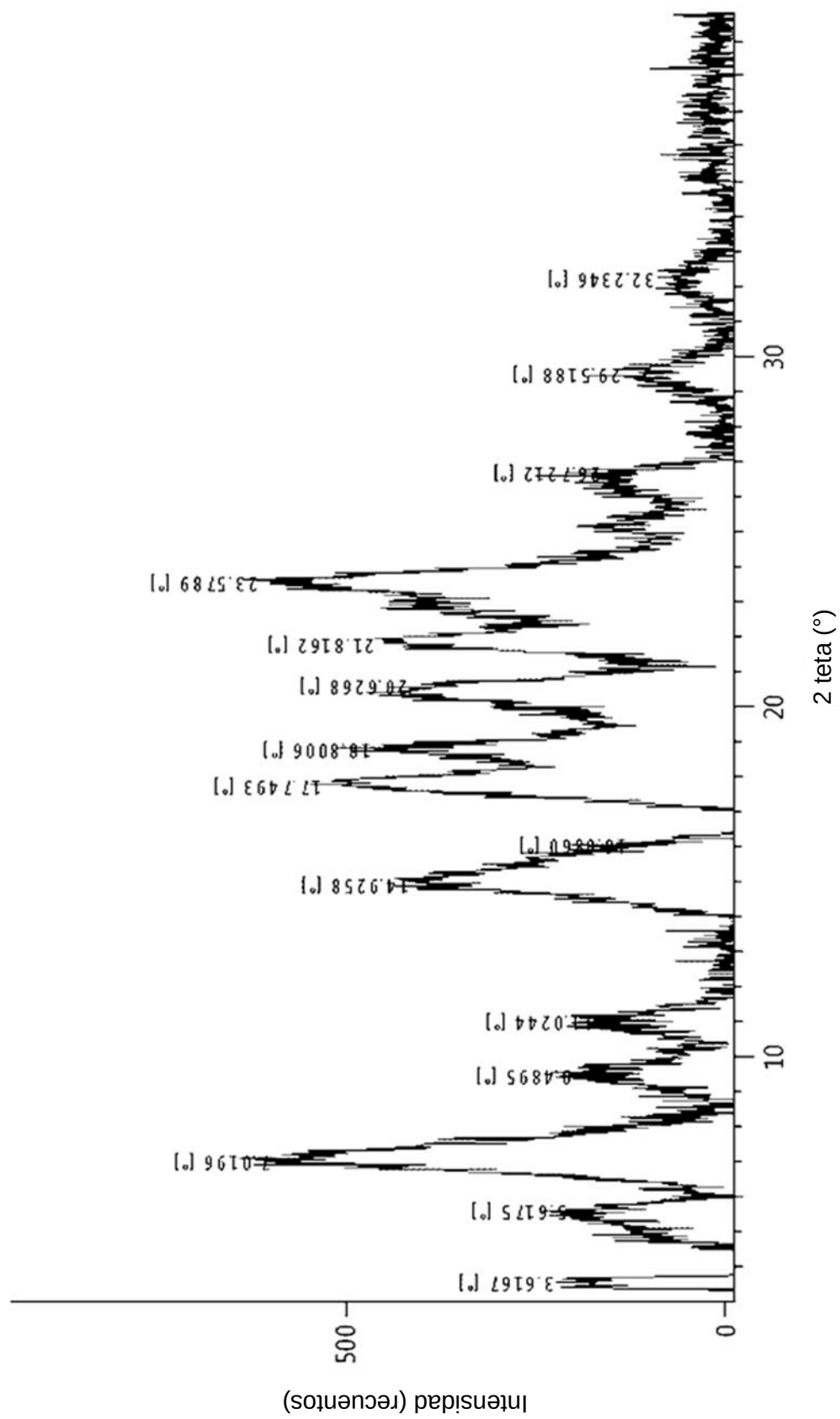
[Fig. 1]



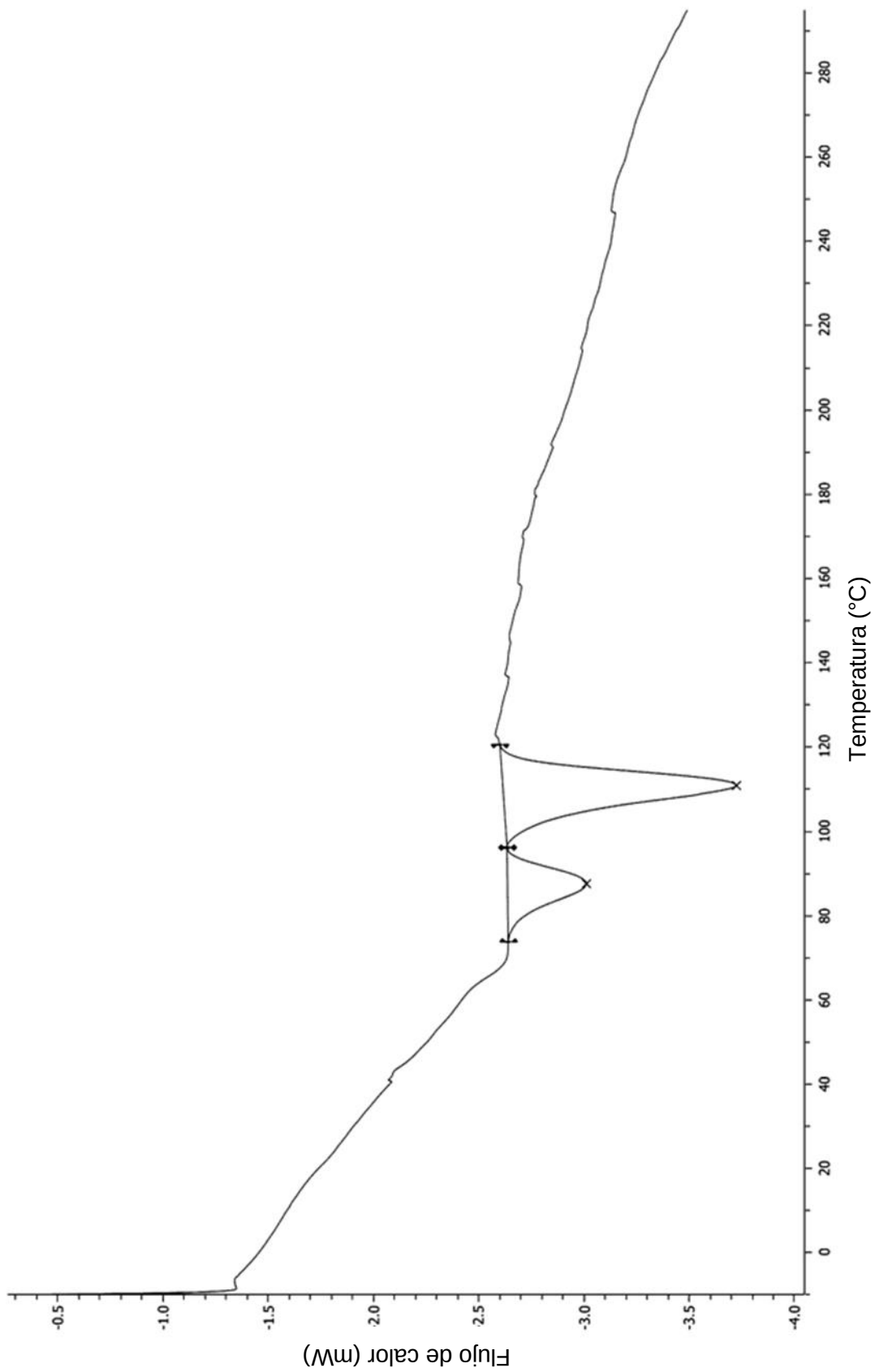
[Fig. 2]



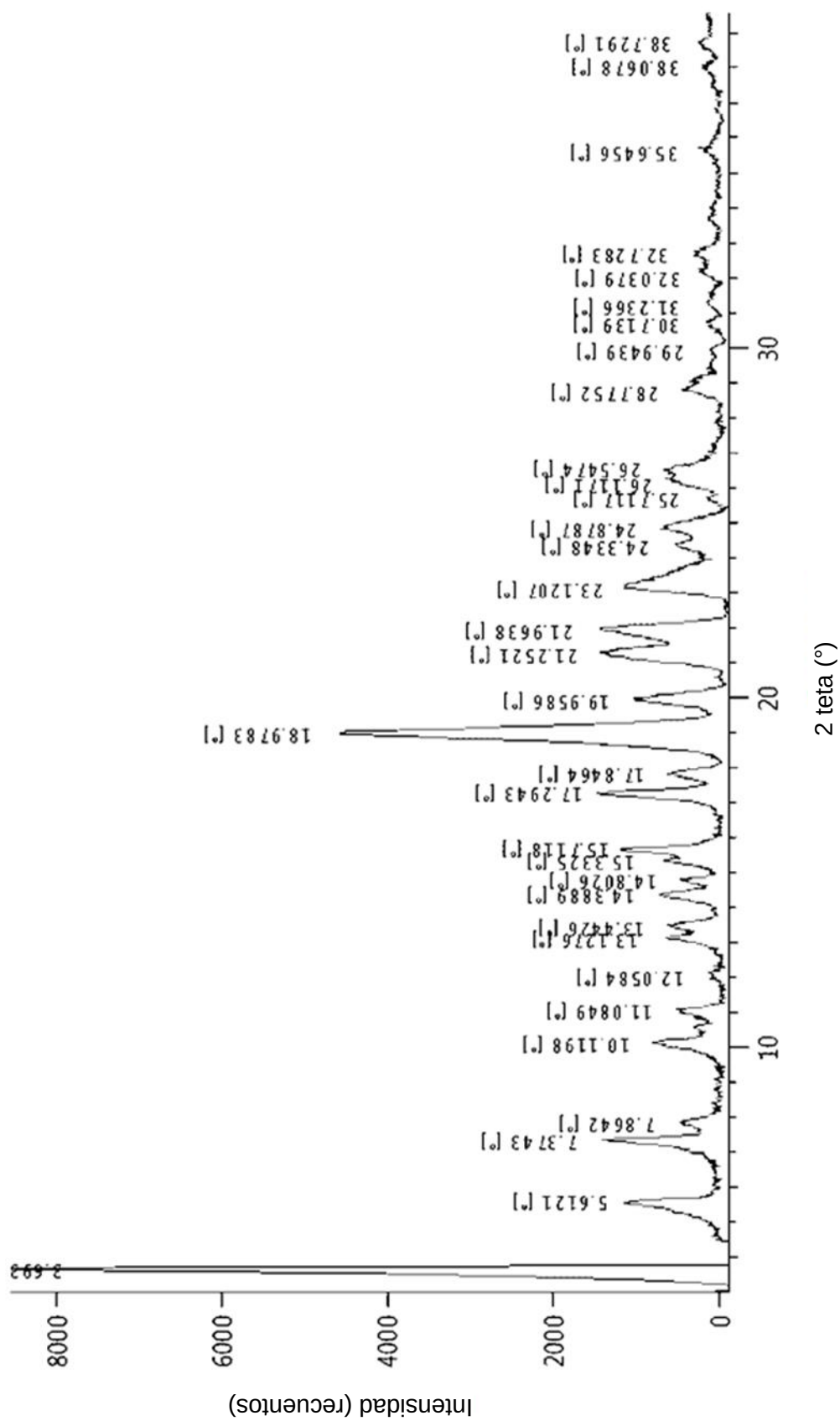
[Fig. 3]



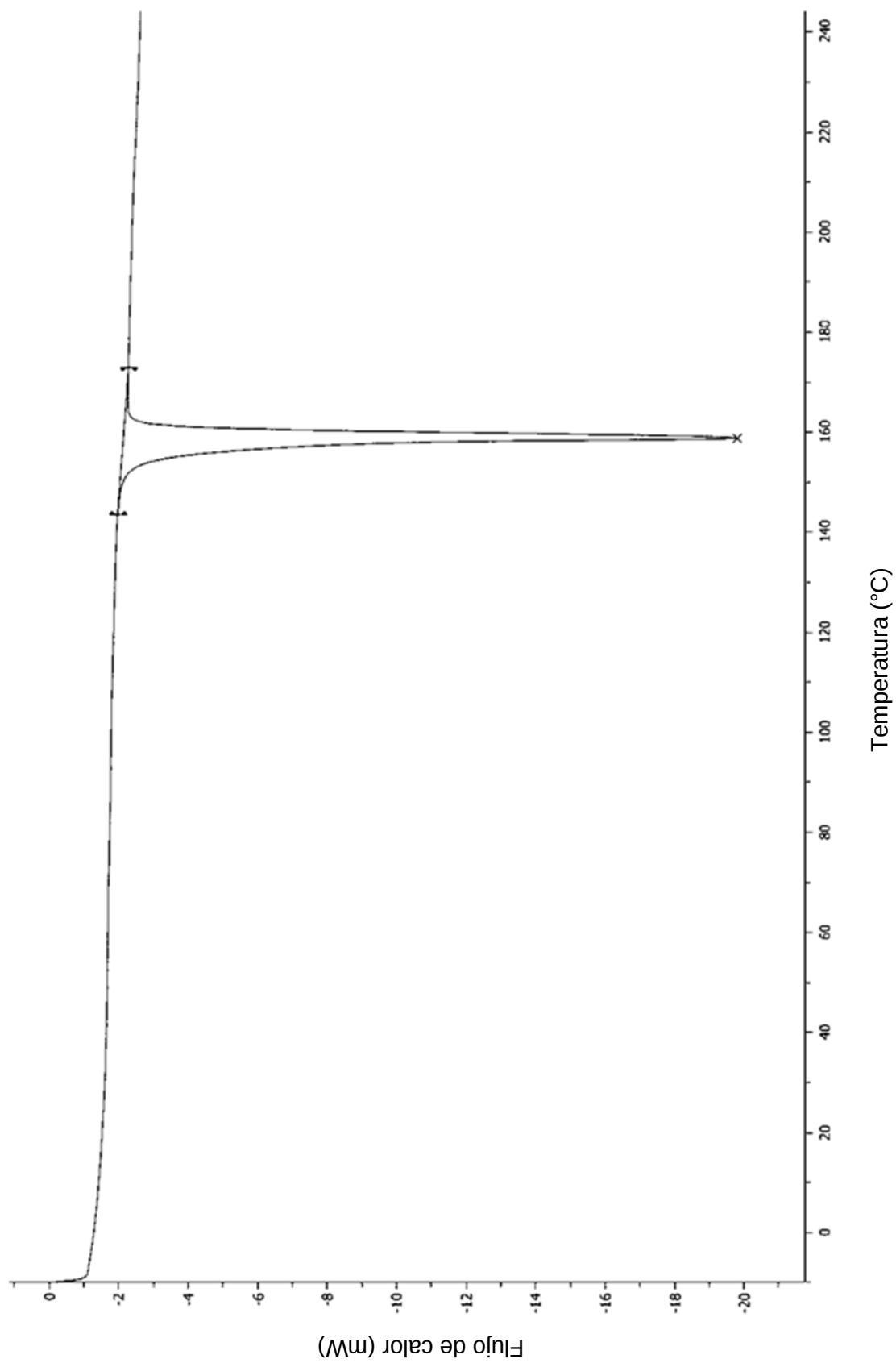
[Fig. 4]



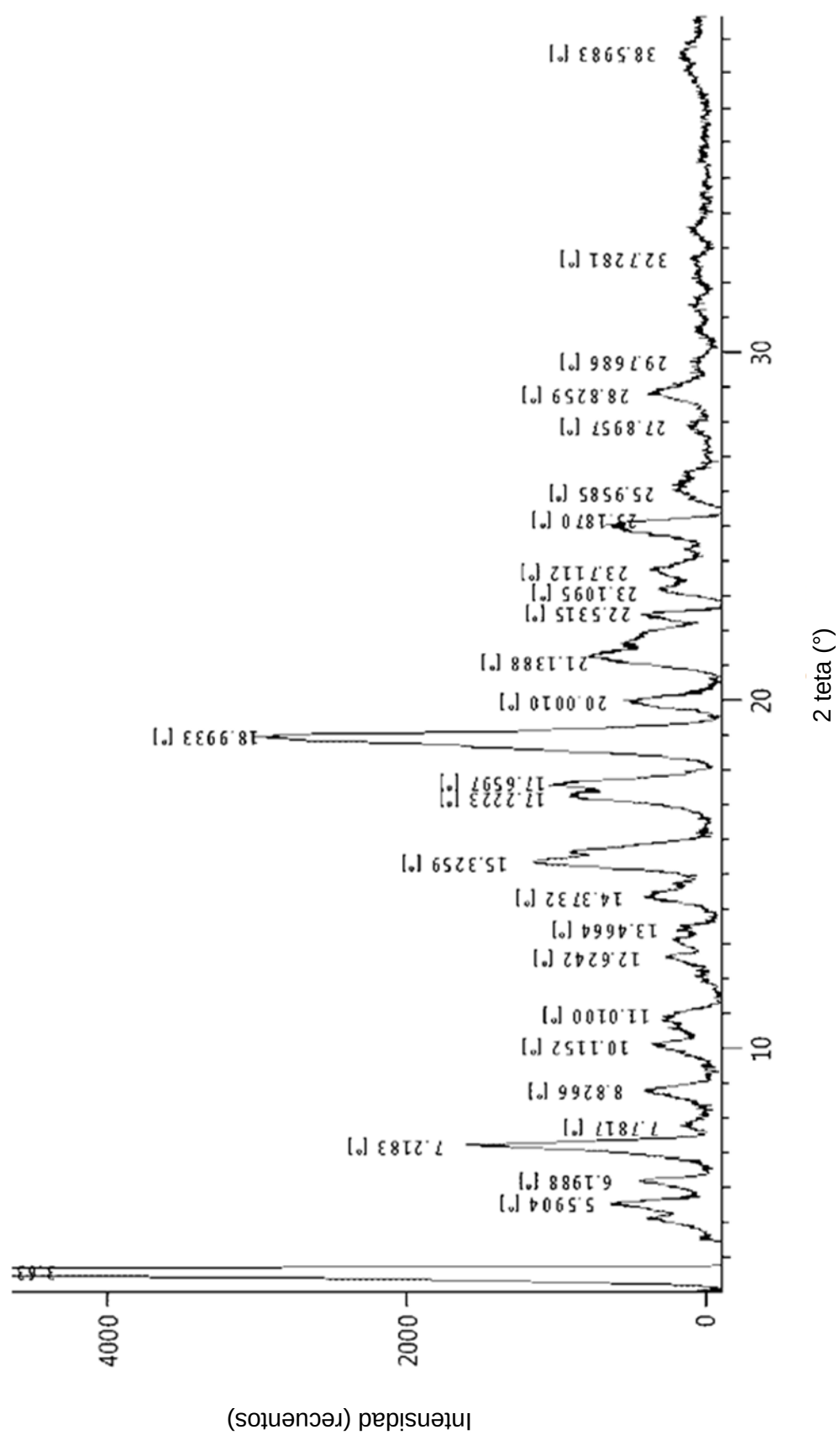
[Fig. 5]



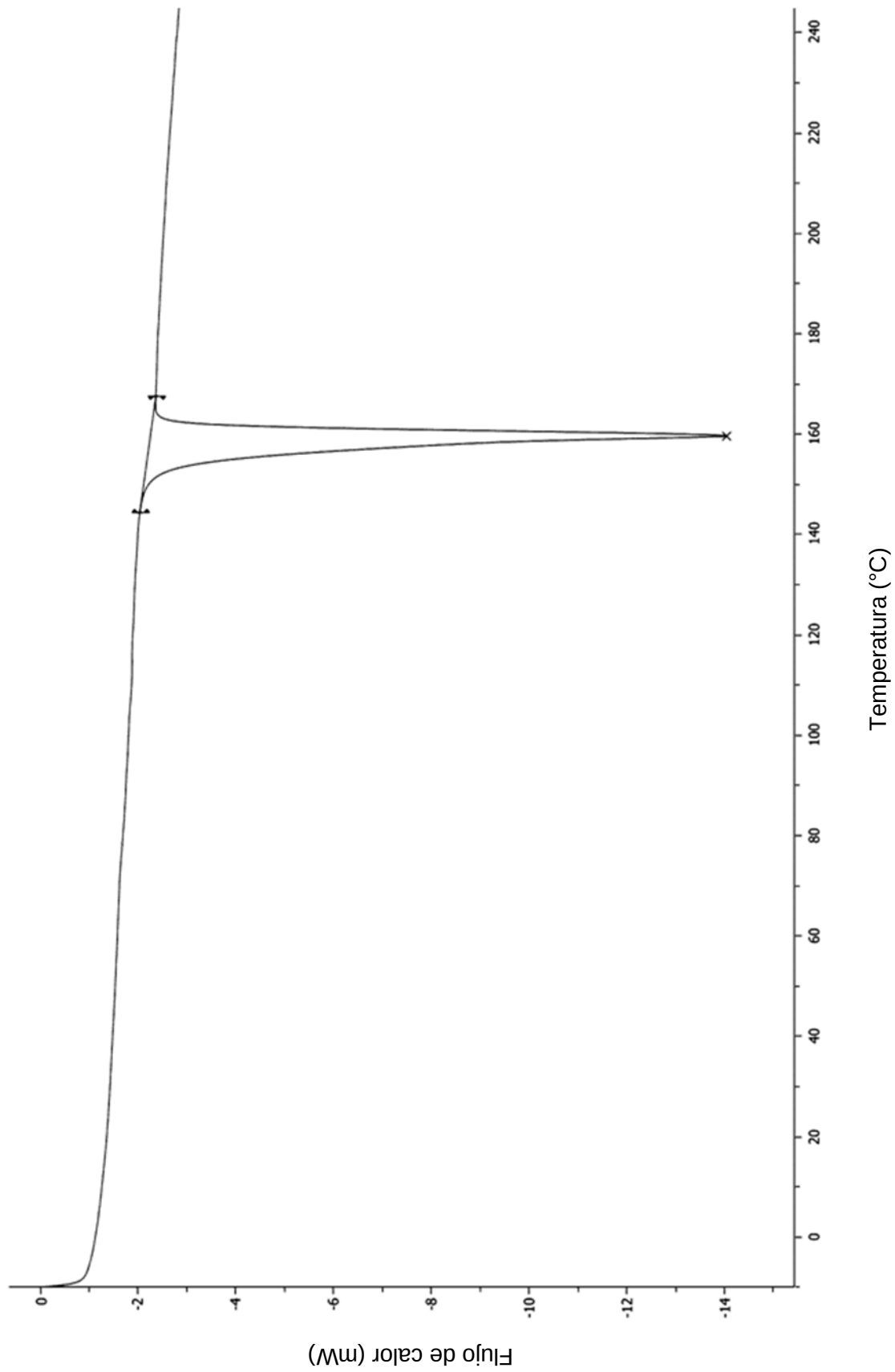
[Fig. 6]



[Fig. 7]



[Fig. 8]





별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto  
is a true copy from the records of the Korean Intellectual  
Property Office.

출 원 번 호 : 10-2016-0075910  
Application Number

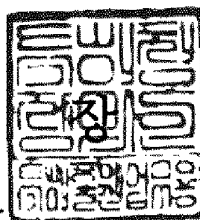
출 원 년 월 일 : 2016년 06월 17일  
Filing Date JUN 17, 2016

출 원 인 : 주식회사 대웅제약 외 1 명  
Applicant(s) DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD., et  
al

2017 년 06 월 27 일

특 허 청

COMMISSIONER



**【서지사항】**

**【서류명】** 특허출원서

**【참조번호】** A2

**【출원구분】** 특허출원

**【출원인】**

**【명칭】** 주식회사 녹십자

**【특허고객번호】** 1-1998-001957-5

**【대리인】**

**【명칭】** 제일특허법인

**【대리인번호】** 9-2010-100081-2

**【지정된변리사】** 김선장, 김철, 최은화

**【포괄위임등록번호】** 2011-003715-4

**【발명의 국문명칭】** 다이페닐메탄 유도체의 제조방법

**【발명의 영문명칭】** METHOD FOR PREPARING DIPHENYLMETHANE DERIVATIVES

**【발명자】**

**【성명】** 최순규

**【성명의 영문표기】** CHOI, Soongyu

**【주민등록번호】** 640109-5XXXXXX

**【우편번호】** 16924

**【주소】** 경기도 용인시 기흥구 이현로30번길 107 (보정동)

**【국적】** KR

**【발명자】**

**【성명】** 서희정  
**【성명의 영문표기】** SEO, Hee Jeong  
**【주민등록번호】** 810716-2XXXXXX  
**【우편번호】** 16924  
**【주소】** 경기도 용인시 기흥구 이현로30번길 107 (보정동)  
**【국적】** KR  
**【발명자】**  
**【성명】** 박은정  
**【성명의 영문표기】** PARK, Eun-Jung  
**【주민등록번호】** 840712-2XXXXXX  
**【우편번호】** 16924  
**【주소】** 경기도 용인시 기흥구 이현로30번길 107 (보정동)  
**【국적】** KR  
**【발명자】**  
**【성명】** 공영규  
**【성명의 영문표기】** KONG, Younggyu  
**【주민등록번호】** 850224-1XXXXXX  
**【우편번호】** 16924  
**【주소】** 경기도 용인시 기흥구 이현로30번길 107 (보정동)  
**【국적】** KR  
**【발명자】**  
**【성명】** 송광섭

**【성명의 영문표기】** SONG, Kwang-Seop  
**【주민등록번호】** 690424-1XXXXXX  
**【우편번호】** 16924  
**【주소】** 경기도 용인시 기흥구 이현로30번길 107 (보정동)  
**【국적】** KR  
**【발명자】**  
**【성명】** 김민주  
**【성명의 영문표기】** KIM, Min Ju  
**【주민등록번호】** 810707-2XXXXXX  
**【우편번호】** 16924  
**【주소】** 경기도 용인시 기흥구 이현로30번길 107 (보정동)  
**【국적】** KR  
**【발명자】**  
**【성명】** 박소옥  
**【성명의 영문표기】** PARK, So Ok  
**【주민등록번호】** 840511-2XXXXXX  
**【우편번호】** 16924  
**【주소】** 경기도 용인시 기흥구 이현로30번길 107 (보정동)  
**【국적】** KR  
**【출원언어】** 국어  
**【심사청구】** 청구

**【취지】** 위와 같이 특허청장에게 제출합니다.

대리인 제일특허법인

(서명 또는 인)

**【수수료】**

|                  |           |           |
|------------------|-----------|-----------|
| <b>【출원료】</b>     | 0 면       | 46,000 원  |
| <b>【가산출원료】</b>   | 104 면     | 0 원       |
| <b>【우선권 주장료】</b> | 0 건       | 0 원       |
| <b>【심사청구료】</b>   | 10 항      | 583,000 원 |
| <b>【합계】</b>      | 629,000 원 |           |

## 【발명의 설명】

### 【발명의 명칭】

다이페닐메탄 유도체의 제조방법 {METHOD FOR PREPARING DIPHENYLMETHANE DERIVATIVES}

### 【기술분야】

【0001】 본 발명은 다이페닐메탄 유도체의 제조방법에 관한 것으로서, 보다 구체적으로 나트륨-의존성 글루코스 공수송체(SGLT)의 억제제로서 유용한 다이페닐메탄 유도체를 제조하는 개선된 방법에 관한 것이다.

### 【발명의 배경이 되는 기술】

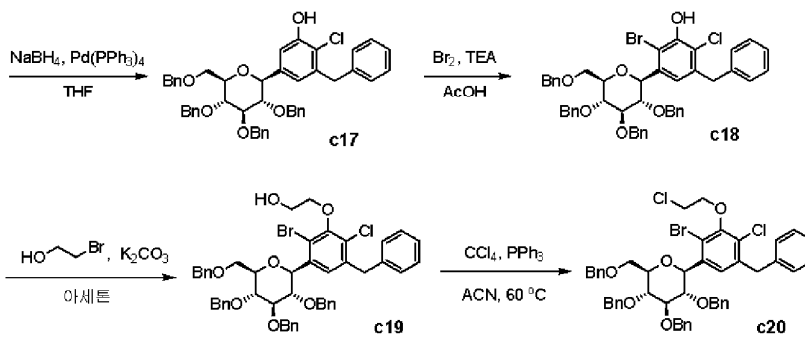
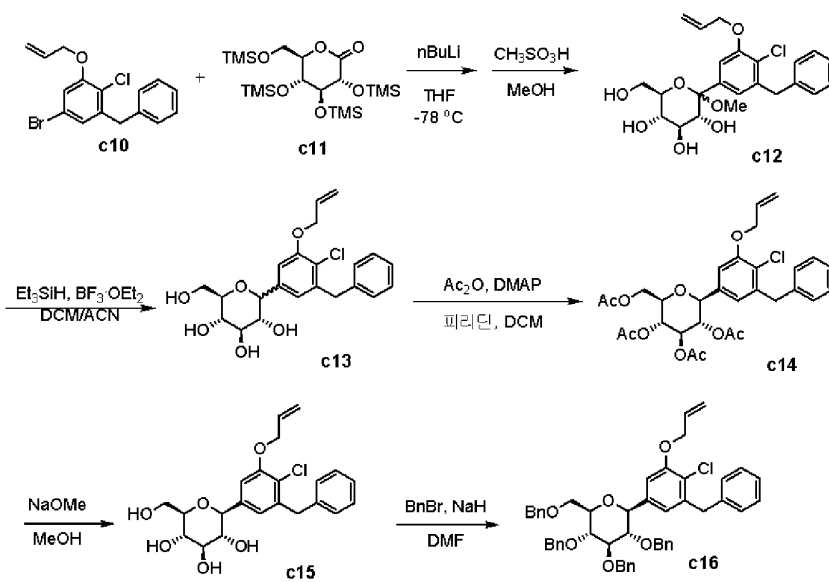
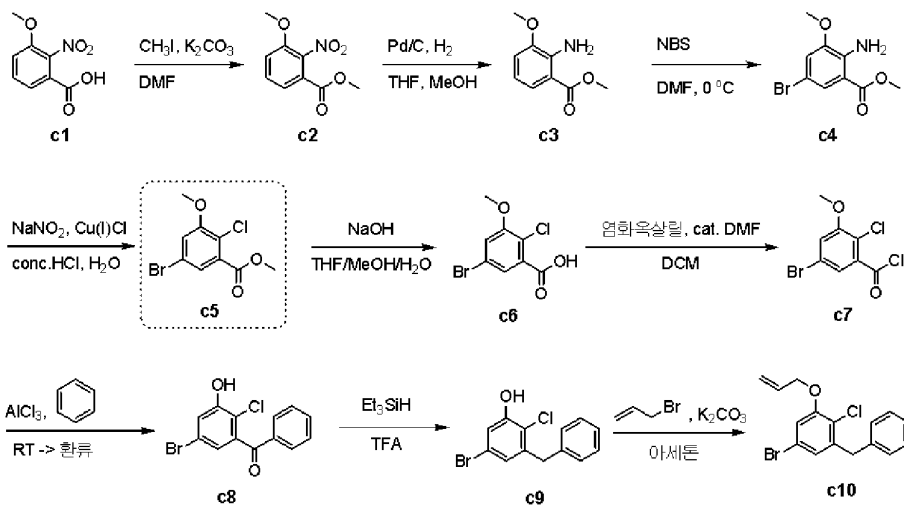
【0002】 나트륨-의존성 글루코스 공수송체(SGLT)는, 농도 경사를 거스르는 글루코스의 수송과 동시에 농도 경사에 따르는  $\text{Na}^+$ 의 수송이 일어나도록 한다. 현재 2개의 중요한 SGLT 아형(isoform)이 클로닝되었고, SGLT1 및 SGLT2로 알려져 있다. SGLT1은 장, 신장 및 심장에 위치하며, 발현을 통해 심장 글루코스 수송을 조절한다. SGLT1은 고친화성의 저용량 수송체이므로, 신장 글루코스 재흡수의 일부 분만을 담당한다. 이와 대조적으로, SGLT2는, 초기 근위 곡뇨세관 내 상피 세포의 아피카(apica) 도메인에 주로 위치하는 저친화성의 고용량 수송체이다. 건강한 개체의 경우, 신장 사구체에서 여과되는 혈장 글루코스 중 99%가 넘게 재흡수되어 총 여과된 글루코스의 1% 미만이 소변으로 배출된다. 신장 글루코스 재흡수의 90%가

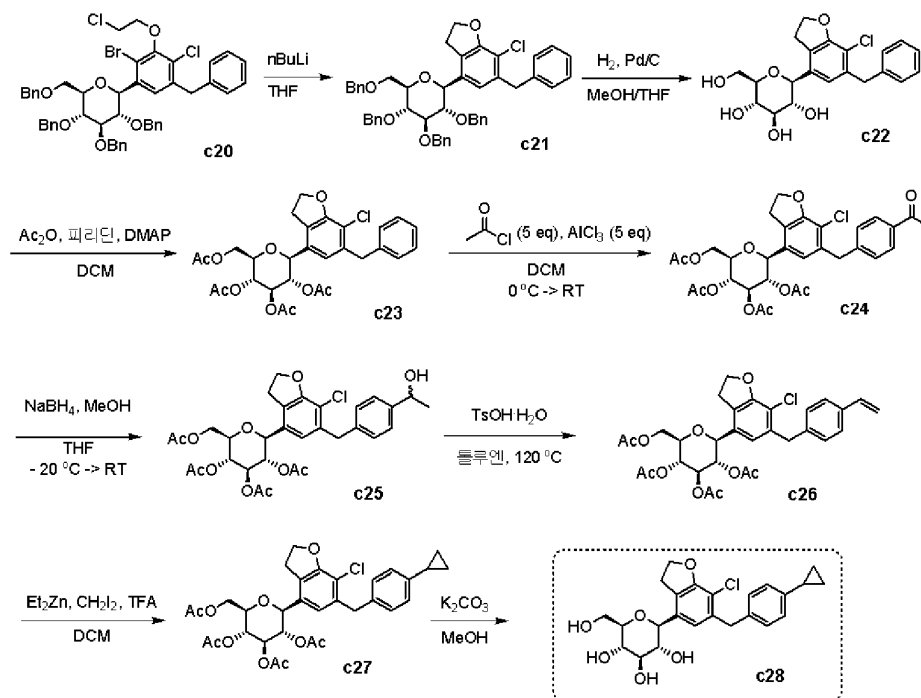
SGLT2에 의해 촉진되고, 나머지 10%가 후기 근위 직세관 내의 SGLT1에 의해 매개되는 것으로 추정된다. SGLT2의 유전적 돌연변이는 탄수화물 대사에 특별한 악영향을 끼치지 않는 않지만 돌연변이에 따라 140 g/일 정도의 증가된 신장 글루코스 분비를 유발한다. 인간 돌연변이 연구에 따르면 SGLT2가 대부분의 신장 글루코스 재흡수를 담당하는 것으로 추정되기 때문에 치료 연구의 대상이 되어 왔다.

【0003】 US 공개특허공보 제2015/0152075호는 SGLT2에 대한 억제 활성을 갖는 다이페닐메탄 잔기를 갖는 화합물 및 이의 제조방법을 개시하고 있다. 상기 문헌은 상기 다이페닐메탄 유도체 화합물이 인간 SGLT2 활성에 대한 억제 효과가 우수하고, SGLT2 억제제로서 잘 알려진 다파글리플로진보다 동물에서 요당 배출을 현저히 감소시켜 당뇨병 치료에 효과적임을 개시하고 있다. 또한, US 공개특허공보 제2014/0274918호는 나트륨-의존성 글루코스 공수송체 1(SGLT1) 및 나트륨-의존성 글루코스 공수송체 2(SGLT2)에 대한 이중 억제제(dual inhibitor)로서 효과적인 다이페닐메탄 유도체를 개시하고 있다.

【0004】 US 공개특허공보 제2015/0152075호의 실시예 172 등은, 아래 반응식 1과 같은 방식으로 다이페닐메탄 화합물 c28을 제조하는 방법을 개시하고 있다.

【0005】 [반응식 1]





【0009】

【0010】 그러나, 상기 종래의 화합물 **c28**의 제조방법에 따르면, 글루코스 (glucose) 그룹과의 커플링 후에 아글리콘(aglycon) 그룹에서 5각 고리를 형성하는 등의 순차 합성(linear synthesis) 방식을 채용하고 있다. 이와 같은 순차 합성의 경우 경로가 복잡하여 최종 수율이 낮을 뿐만 아니라, 글루코스 그룹의 치환기 또는 다이하이드로벤조푸란과 결합되는 사이클로프로필벤질기의 합성이 중도에 잘못 되었거나, 다른 것으로 변경하고자 할 경우, 합성을 처음부터 다시 진행해야 하는 번거로움이 있다. 또한, 화합물 **c28**의 사이클로프로필기를 합성하는 과정도, 합성 경로의 마지막에 시몬-스미스 반응을 통하여 올레핀을 고리화함으로써 수행하므로, 시약(다이에틸징크, 용매) 등의 상태(순도, 무수 등)와 반응 농도에 따라 수율이 크게 변하는 문제점이 있다.

【0011】 이에 본 발명자들은, 상기 종래와 같은 순차 합성 방식이 아닌, 각 주요 그룹별로 별개로 합성한 후 커플링시키는 수렴 합성(convergent synthesis) 방식에 의해 효과적으로 다이페닐메탄 유도체를 제조할 수 있음을 발견하고 본 발명을 완성하였다.

### 【선행기술문헌】

### 【특허문헌】

【0012】 (특허문헌 0001) US 공개특허공보 제2015/0152075호

(특허문헌 0002) US 공개특허공보 제2014/0274918호

### 【발명의 내용】

### 【해결하고자 하는 과제】

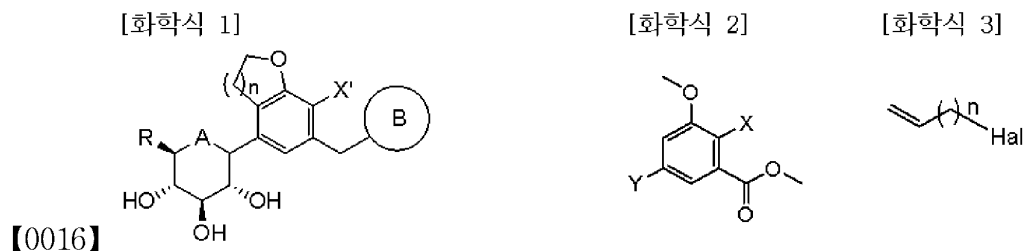
【0013】 따라서, 본 발명의 목적은 SGLT의 억제제로서 유용한 다이페닐메탄 유도체를 제조하는 개선된 방법을 제공하는 것이다.

【0014】

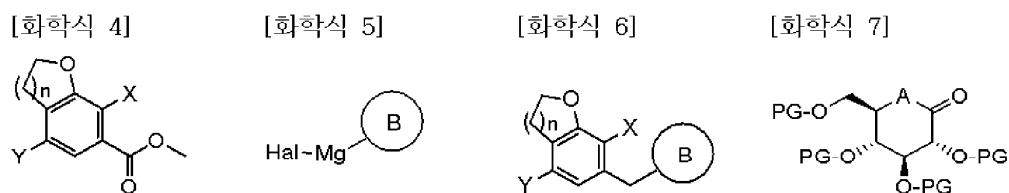
### 【과제의 해결 수단】

【0015】 본 발명의 하나의 양태에 따르면, (1) 하기 화학식 2의 화합물을 하기 화학식 3의 화합물과 반응시키고 고리화 반응시켜 하기 화학식 4의 화합물을 수득하는 단계; (2) 상기 화학식 4의 화합물을 알데하이드화 또는 아마이드화한 뒤 하기 화학식 5의 화합물과 반응시키고 환원시켜 하기 화학식 6의 화합물을 수득하

는 단계; 및 (3) 상기 화학식 6의 화합물을 하기 화학식 7의 화합물과 반응시키고 탈보호 및 환원시키는 단계를 포함하는, 하기 화학식 1의 화합물의 제조방법이 제공된다:



【0017】



【0018】 상기 식에서,

【0019】 A는 산소(O) 또는 황(S)이고;

【0020】 R은 하이드록시메틸이고;

【0021】 n은 1 또는 2이고;

【0022】 PG는 보호기이고;

【0023】 X'는 할로젠 또는 C<sub>1-7</sub>알킬이고;

【0024】 X, Y 및 Hal은 각각 독립적으로 할로젠이고;

【0025】 B는 (B-1) 또는 (B-2) 이 되,

【0026】 이때 Ra, Rb, Rc, 및 Rd는 각각 독립적으로, 수소, 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 시아노, 나이트로, 아미노, 카복시, 옥소, C<sub>1-7</sub>알킬, C<sub>1-7</sub>알킬티오, C<sub>2-7</sub>알케닐, C<sub>2-7</sub>알키닐, C<sub>1-7</sub>알콕시, C<sub>1-7</sub>알콕시-C<sub>1-7</sub>알킬, C<sub>2-7</sub>알케닐-C<sub>1-7</sub>알킬옥시, C<sub>2-7</sub>알키닐-C<sub>1-7</sub>알킬옥시, C<sub>3-10</sub>사이클로알킬, C<sub>3-7</sub>사이클로알킬티오, C<sub>5-10</sub>사이클로알케닐, C<sub>3-10</sub>사이클로알킬옥시, C<sub>3-10</sub>사이클로알킬옥시-C<sub>1-7</sub>알콕시, 페닐-C<sub>1-7</sub>알킬, C<sub>1-7</sub>알킬티오-페닐, 페닐-C<sub>1-7</sub>알콕시, 모노- 또는 다이-C<sub>1-7</sub>알킬아미노, 모노- 또는 다이-C<sub>1-7</sub>알킬아미노-C<sub>1-7</sub>알킬, C<sub>1-7</sub>알카노일, C<sub>1-7</sub>알카노일아미노, C<sub>1-7</sub>알킬카보닐, C<sub>1-7</sub>알콕시카보닐, 카바모일, 모노- 또는 다이-C<sub>1-7</sub>알킬카바모일, C<sub>1-7</sub>알킬설폰아미노, 페닐설폰아미노, C<sub>1-7</sub>알킬설피닐, C<sub>6-14</sub>아릴설파닐, C<sub>6-14</sub>아릴설폰, C<sub>6-14</sub>아릴, 5-13원 헤테로아릴, 5-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-7</sub>알킬, 또는 5-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-7</sub>알콕시이고;

【0027】 고리 C는 C<sub>3-10</sub>사이클로알킬, C<sub>5-10</sub>사이클로알케닐, C<sub>6-14</sub>아릴, 5-13원 헤테로아릴, 또는 5-10원 헤테로사이클로알킬이고;

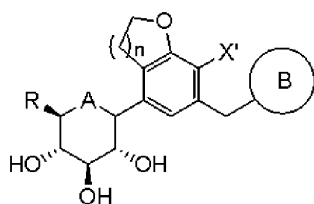
【0028】 상기 알킬, 알케닐, 알키닐 및 알콕시는, 각각 독립적으로, 비치환되거나 또는 할로젠, 하이드록시, 시아노, 나이트로, 아미노, 머캅토, C<sub>1-7</sub>알킬, 및 C<sub>2-7</sub>알키닐로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 갖고;

【0029】 상기 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은, 각각 독립적으로, 비치환되거나 또는 할로젠, 하이드록시, 시아노, 나이트로, 아미노, 머캅토,  $C_{1-4}$ 알킬, 및  $C_{1-4}$ 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 갖고;

【0030】 상기 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 N, S 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 함유한다.

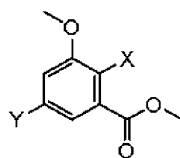
【0031】 본 발명의 다른 양태에 따르면, 본 발명은 (1) 하기 화학식 2의 화합물을 하기 화학식 3의 화합물과 반응시키고 고리화 반응시켜 하기 화학식 4의 화합물을 수득하는 단계; (2) 상기 화학식 4의 화합물을 알데하이드화 또는 아마이드화한 뒤 하기 화학식 5의 화합물과 반응시키고 환원시켜 하기 화학식 6의 화합물을 수득하는 단계; (3) 상기 화학식 6의 화합물을 하기 화학식 8의 화합물과 반응시킨 후 환원시켜 하기 화학식 9의 화합물을 수득하는 단계; (4) 상기 화학식 9의 화합물의 푸라노스 고리를 산성 조건에서 피라노스 고리로 형성한 뒤 보호기를 도입하여 하기 화학식 10의 화합물을 수득하는 단계; 및 (5) 상기 화학식 10의 화합물을 티오우레아로 처리하고  $C_{1-7}$ 알킬할라이드와 반응시킨 뒤 환원시키는 단계를 포함하는, 하기 화학식 1의 화합물의 제조방법을 제공한다:

[화학식 1]

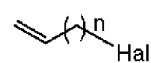


【0032】

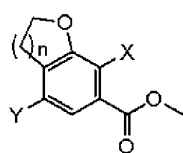
[화학식 2]



[화학식 3]

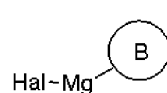


[화학식 4]

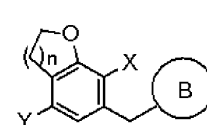


【0033】

[화학식 5]

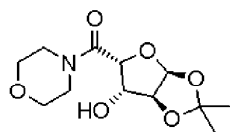


[화학식 6]

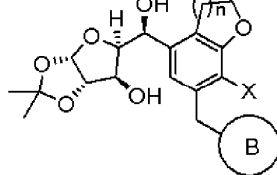


【0034】

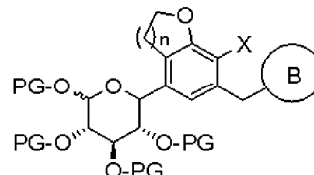
[화학식 8]



[화학식 9]



[화학식 10]



【0035】 상기 식에서,

【0036】 A는 산소(O)이고;

【0037】 R은 C<sub>1-7</sub>알킬티오이며;

【0038】 B, n, PG, X', X, Y 및 Hal은 앞서 정의한 바와 같다.

【0039】

## 【발명의 효과】

【0040】 본 발명의 다이페닐메탄 유도체의 제조방법은, 주요 그룹별로 개별적으로 합성한 뒤 커플링시키는 수렴 합성(convergent synthesis) 방식으로 수행되

므로, 종래문헌에 개시된 순차 합성(linear synthesis) 방식에 비해 합성 경로가 간결하고 수율을 높일 수 있으며, 순차 합성 경로가 내재하고 있는 위험요소(합성 중간에 실패시 처음 경로로 돌아가서 합성을 반복해야 하는 등)를 줄일 수 있어서 재현성이 향상된다.

【0041】 특히, 종래문헌에 개시된 방법에 따르면 글루코스 그룹을 아글리콘 그룹과 커플링한 후에도 아글리콘 그룹의 잔기들을 합성해야 하는 반면, 본 발명에 따르면 글루코스 그룹과 커플링하기 이전에 아글리콘 그룹의 잔기들을 모두 형성할 수 있다. 또한, 아글리콘의 말단기로 결합되는 아릴 그룹도 용이하게 합성될 수 있어서 말단기의 다양한 설계가 가능하다.

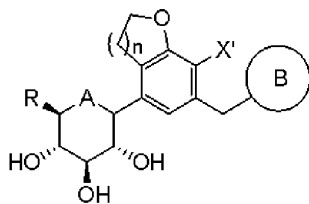
### 【도면의 간단한 설명】

【0042】 도 1 및 2는 실험예 4에서 얻은 결정형의 XRD 스펙트럼을 나타낸 것이다.

### 【발명을 실시하기 위한 구체적인 내용】

【0043】 본 발명은 하기 화학식 1의 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다:

【0044】 [화학식 1]



【0045】

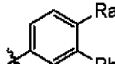
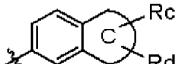
【0046】 상기 식에서,

【0047】 A는 산소(O) 또는 황(S)이고;

【0048】 R은 하이드록시메틸 또는 C<sub>1-7</sub>알킬티오이고;

【0049】 n은 1 또는 2이고;

【0050】 X'는 할로젠(예를 들어 F, Cl, Br 또는 I) 또는 C<sub>1-7</sub>알킬이고;

【0051】 B는 (B-1)  또는 (B-2)  이 되,

【0052】 이때 Ra, Rb, Rc, 및 Rd는 각각 독립적으로, 수소, 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 시아노, 나이트로, 아미노, 카복시, 옥소, C<sub>1-7</sub>알킬, C<sub>1-7</sub>알킬티오, C<sub>2-7</sub>알케닐, C<sub>2-7</sub>알키닐, C<sub>1-7</sub>알콕시, C<sub>1-7</sub>알콕시-C<sub>1-7</sub>알킬, C<sub>2-7</sub>알케닐-C<sub>1-7</sub>알킬옥시, C<sub>2-7</sub>알키닐-C<sub>1-7</sub>알킬옥시, C<sub>3-10</sub>사이클로알킬, C<sub>3-7</sub>사이클로알킬티오, C<sub>5-10</sub>사이클로알케닐, C<sub>3-10</sub>사이클로알킬옥시, C<sub>3-10</sub>사이클로알킬옥시-C<sub>1-7</sub>알콕시, 페닐-C<sub>1-7</sub>알킬, C<sub>1-7</sub>알킬티오-페닐, 페닐-C<sub>1-7</sub>알콕시, 모노- 또는 다이-C<sub>1-7</sub>알킬아미노, 모노- 또는 다이-C<sub>1-7</sub>알킬아미노-C<sub>1-7</sub>알킬, C<sub>1-7</sub>알카노일, C<sub>1-7</sub>알카노일아미노, C<sub>1-7</sub>알킬카보닐,

$C_{1-7}$ 알콕시카보닐, 카바모일, 모노- 또는 다이- $C_{1-7}$ 알킬카바모일,  $C_{1-7}$ 알킬설폰아미노, 페닐설폰아미노,  $C_{1-7}$ 알킬설피닐,  $C_{6-14}$ 아릴설파닐,  $C_{6-14}$ 아릴설폰닐,  $C_{6-14}$ 아릴, 5-13원 헤테로아릴, 5-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-7}$ 알킬, 또는 5-10원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-7}$ 알콕시이고;

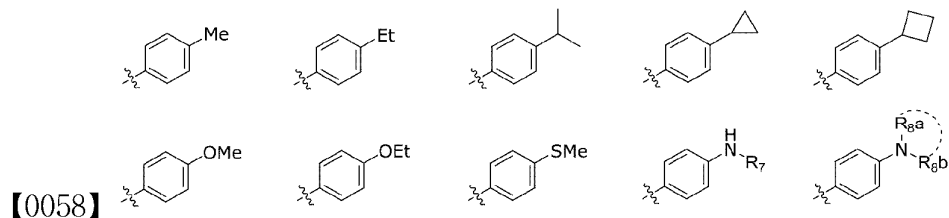
【0053】 고리 C는  $C_{3-10}$ 사이클로알킬,  $C_{5-10}$ 사이클로알케닐,  $C_{6-14}$ 아릴, 5-13원 헤테로아릴, 또는 5-10원 헤테로사이클로알킬이고;

【0054】 상기 알킬, 알케닐, 알키닐 및 알콕시는, 각각 독립적으로, 비치환되거나 또는 할로젠, 하이드록시, 시아노, 나이트로, 아미노, 머캅토,  $C_{1-7}$ 알킬, 및  $C_{2-7}$ 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 갖고;

【0055】 상기 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은, 각각 독립적으로, 비치환되거나 또는 할로젠, 하이드록시, 시아노, 나이트로, 아미노, 머캅토,  $C_{1-4}$ 알킬, 및  $C_{1-4}$ 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 갖고;

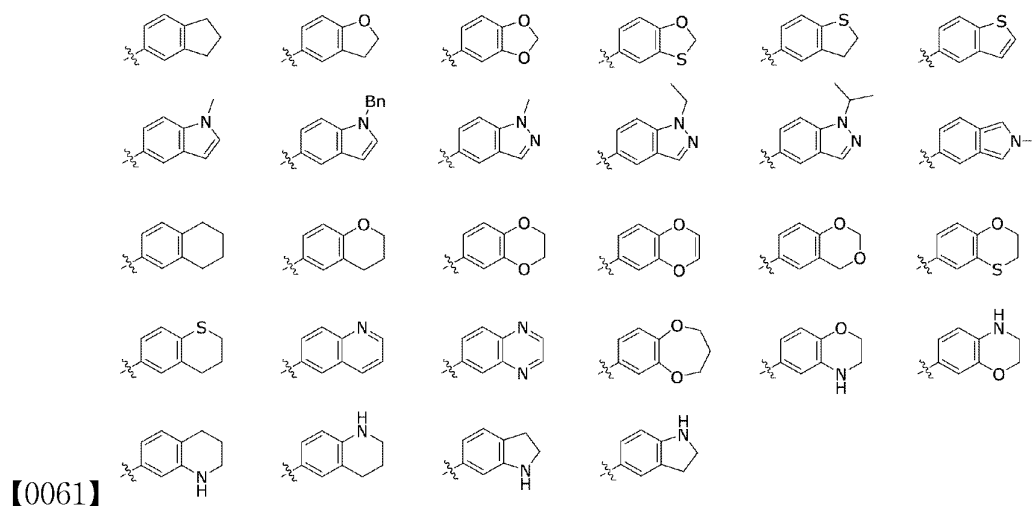
【0056】 상기 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 N, S 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 함유한다.

【0057】구체적인 일례로서, 상기 고리 B-1은 하기로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다:



【0059】상기 식에서,  $R_7$ 은 수소 또는  $C_{1-7}$  알킬이고;  $R_{8a}$  및  $R_{8b}$ 는 각각 독립적으로,  $C_{1-7}$ 알킬이거나, 서로 연결되어 5-10원 헤테로사이클로알킬(N, S 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 함유)을 형성한다.

【0060】구체적인 다른 예로서, 상기 고리 B-2는 하기로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다:



【0062】

【0063】 화학식 1의 화합물의 일례에 따르면, 상기 A가 산소이고; 상기 R이 하이드록시메틸이고; 상기 n이 1 이고; 상기 X'가 할로젠이고; 상기 B가 할로젠, 하이드록시, 시아노, 나이트로, 아미노, 머캅토, C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, 및 C<sub>1-4</sub>알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 페닐일 수 있다.

【0064】 또한 상기 화학식 1의 화합물은 β-형태의 글루코스를 갖는 화합물일 수 있다.

#### 【0065】 화학식 1의 화합물(R=하이드록시메틸)의 제조방법

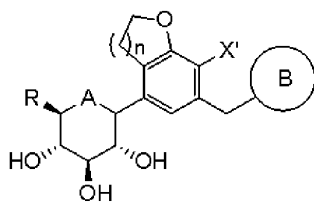
【0066】 본 발명은, 하나의 양태에 따라, 아래 단계를 포함하는 상기 화학식 1의 화합물(R=하이드록시메틸)의 제조방법을 제공한다:

【0067】 (1) 하기 화학식 2의 화합물을 하기 화학식 3의 화합물과 반응시키고 고리화 반응시켜 하기 화학식 4의 화합물을 수득하는 단계;

【0068】 (2) 상기 화학식 4의 화합물을 알데하이드화 또는 아마이드화한 뒤 하기 화학식 5의 화합물과 반응시키고 환원시켜 하기 화학식 6의 화합물을 수득하는 단계; 및

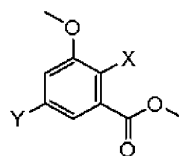
【0069】 (3) 상기 화학식 6의 화합물을 하기 화학식 7의 화합물과 반응시키고 탈보호 및 환원시키는 단계.

[화학식 1]

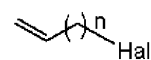


【0070】

[화학식 2]

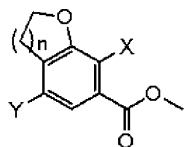


[화학식 3]

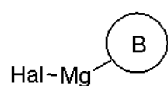


【0071】

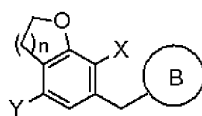
[화학식 4]



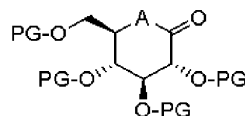
[화학식 5]



[화학식 6]



[화학식 7]



【0072】 상기 식에서,

【0073】 A는 산소(O) 또는 황(S)이고;

【0074】 R은 하이드록시메틸이고;

【0075】 n은 1 또는 2이고;

【0076】 PG는 보호기이고;

【0077】 X'는 할로젠 또는 C<sub>1-7</sub>알킬이고;

【0078】 X, Y 및 Hal은 각각 독립적으로 할로젠이고;

【0079】 B는 앞서 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

【0080】 상기 제조방법에서 출발물질로서 사용되는 상기 화학식 2의 화합물은 선행문헌(US 공개특허공보 제2015/0152075 A1)에 공개된 합성 경로로 제조될 수

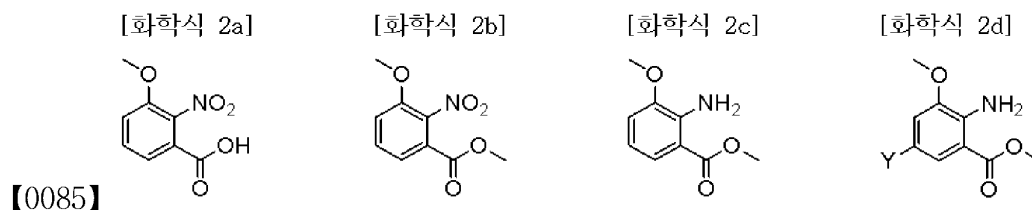
있다. 예를 들어, 상기 화학식 2의 화합물은 아래 단계를 포함하여 제조될 수 있다:

【0081】 (i) 하기 화학식 2a의 카복실산 화합물에 대해 에스터화(esterification) 반응을 수행하여 하기 화학식 2b의 메틸에스터 화합물을 수득하는 단계;

【0082】 (ii) 상기 화학식 2b의 화합물에 대해 수소첨가(hydrogenation) 반응을 수행하여 나이트로기를 환원시켜 하기 화학식 2c의 아민 화합물을 수득하는 단계;

【0083】 (iii) 상기 화학식 2c의 화합물을 할로젠화 시약과 반응시켜 할로젠화된 화학식 2d의 화합물을 수득하는 단계; 및

【0084】 (iv) 상기 화학식 2d의 화합물에 대해 잔트마이어(Sandmeyer) 반응을 수행하는 단계.



【0086】 상기 식에서, Y는 할로젠이다.

【0087】 본 명세서에서 "할로젠"이라 함은 불소(F), 염소(Cl), 브롬(Br), 또는 요오드(I)를 의미한다.

**【0088】 단계 (1)**

**【0089】** 단계 (1)에서는, 상기 화학식 2의 화합물을 상기 화학식 3의 화합물과 반응시키고 고리화 반응시켜 상기 화학식 4의 화합물을 수득한다.

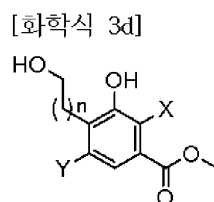
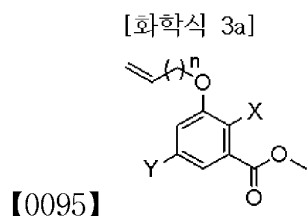
**【0090】** 이에 따라, 글루코스 그룹과 커플링하기 이전에, 또한 아글리콘 그룹의 말단 잔기(즉 고리 B)를 형성하기 이전에, 아글리콘 그룹 내의 산소를 함유한 5각 또는 6각 고리를 미리 형성할 수 있다.

**【0091】** 단계 (1)은, 구체적인 일례로서,

**【0092】** (i) 상기 화학식 2의 화합물과 상기 화학식 3의 화합물을 반응시켜 하기 화학식 3a의 화합물을 수득하는 단계;

**【0093】** (ii) 상기 화학식 3a의 화합물의 알릴기를 자리옮김 반응시키고 산화 또는 오존화 반응 이후 환원시켜 하기 화학식 3d의 화합물을 수득하는 단계; 및

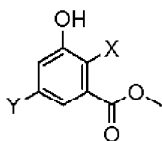
**【0094】** (iii) 상기 화학식 3d의 화합물을 고리화 반응시켜 하기 화학식 4의 화합물을 수득하는 단계를 포함할 수 있다:



【0096】 상기 식에서,  $n$ 은 1 또는 2이고;  $X$  및  $Y$ 는 각각 독립적으로 할로젠이다.

【0097】 상기 단계 (i)에서, 상기 화학식 2의 화합물은 상기 화학식 3의 화합물과 반응하기 전에 탈메틸화(demethylation) 단계를 거칠 수 있다. 예를 들어, 상기 화학식 2의 화합물은 탈메틸화를 거쳐 하기 화학식 2e의 화합물로 수득되고, 상기 화학식 2e의 화합물이 상기 화학식 3의 화합물과 반응될 수 있다:

【0098】 [화학식 2e]



【0099】

【0100】 상기 식에서,  $X$  및  $Y$ 는 각각 독립적으로 할로젠이다.

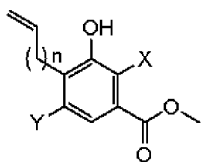
【0101】 상기 단계 (ii)에서의 자리옮김 반응은 예를 들어 클라이젠 자리옮김(claisen rearrangement) 반응으로 수행될 수 있다.

【0102】 상기 자리옮김 반응은 루이스 산(Lewis acid)을 첨가하여 수행될 수 있다. 상기 루이스 산은 다이이소부틸알루미늄 클로라이드, 다이에틸알루미늄 클로라이드, 알루미늄 클로라이드 및 보론 트라이클로라이드로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상이 가능하다.

【0103】 또한, 상기 자리옮김 반응은 무용매 반응으로 수행되거나, 또는 다이에틸아민 중에서 높은 온도(예: 150~170℃)의 가열 조건에서 수행될 수도 있다.

【0104】 상기 화학식 3a의 화합물은 상기 단계 (ii)에서의 자리옮김 반응 후에 하기 화학식 3b의 화합물로 수득될 수 있다:

【0105】 [화학식 3b]



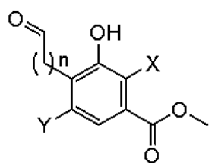
【0106】

【0107】 상기 식에서, n은 1 또는 2이고; X 및 Y는 각각 독립적으로 할로겐이다.

【0108】 상기 단계 (ii)에서의 산화 또는 오존화 반응은, 오스뮴 테트록사이드(osmium tetroxide, OsO<sub>4</sub>), 포타슘 오스메이트(VI) 다이하이드레이트(potassium osmate(VI) dihydrate), 또는 오존(O<sub>3</sub>)을 가하여 수행될 수 있다.

【0109】 상기 화학식 3b의 화합물은 상기 단계 (ii)에서의 산화 또는 오존화 반응 후에 하기 화학식 3c의 화합물로 수득될 수 있다:

【0110】 [화학식 3c]



【0111】

【0112】 상기 식에서,  $n$ 은 1 또는 2이고;  $X$  및  $Y$ 는 각각 독립적으로 할로젠이다.

【0113】 이후, 상기 화학식 3c의 화합물이 환원되어, 상기 화학식 3d의 화합물로 수득될 수 있다.

【0114】 상기 단계 (iii)에서 상기 화학식 3d의 화합물이 고리화 반응을 거쳐 상기 화학식 4의 화합물로 수득될 수 있다. 이와 같은 방식에 따르면, 종래의 선행문헌(US 공개특허공보 제2015/0152075 A1)에 개시된 고리화 방식보다 수율이 향상될 수 있다.

【0115】 상기 고리화 반응은 빌스마이어(Vilsmeier) 시약을 이용한 고리화 반응, 이탈기를 이용한 고리화 반응, 할로젠화물을 이용한 고리화 반응, 또는 미츠노부(Mitsunobu) 반응을 이용한 고리화 반응일 수 있다.

【0116】 일례에 따르면, 상기 고리화 반응은 상기 화학식 3d의 화합물에 빌스마이어(Vilsmeier) 시약을 가하여 수행될 수 있다. 이때의 반응은 0°C 내지 상온의 온도에서 수행될 수 있다. 상기 빌스마이어 시약은 합성 시에 바로 제조하여 사용하는 것이 수율 면에서 바람직하며, 예를 들어 다이메틸폼아미드(DMF)와  $\text{SOCl}_2$  또는  $\text{POCl}_3$ 의 반응에 의해 제조된 것을 사용할 수 있다.

【0117】 다른 예에 따르면, 상기 고리화 반응은 토실(tosyl)기 또는 메실(mesyl)기를 이탈기로 도입하여 수행될 수 있다. 또 다른 예에 따르면, 상기 고리

화 반응은  $I_2$ ,  $PBr_3$  등과 같은 할로젠화물을 이용하여 수행될 수 있다. 또 다른 예에 따르면, 상기 고리화 반응은 DIAD(Diisopropyl azodicarboxylate) 등을 사용한 미츠노부(Mitsunobu) 반응을 통해서도 수행될 수 있다.

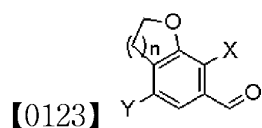
【0118】 이들 반응은 1차 알코올기가 이탈기로 작용할 수 있는 그룹으로 치환되고, 페놀기에 친핵체로 작용하여 고리화 반응이 일어나게 하는 반응이다.

### 【0119】 단계 (2)

【0120】 단계 (2)에서는, 상기 화학식 4의 화합물을 알데하이드화 또는 아마이드화한 후 상기 화학식 5의 화합물과 반응시키고 환원시켜 상기 화학식 6의 화합물을 수득한다.

【0121】 일례로서, 단계 (2)는 상기 화학식 4의 화합물을 알데하이드화하여 상기 화학식 4a의 화합물을 수득한 후, 이를 상기 화학식 5의 화합물과 반응시키는 것을 포함할 수 있다:

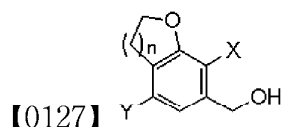
### 【0122】 [화학식 4a]



【0124】 상기 식에서,  $n$ 은 1 또는 2이고;  $X$  및  $Y$ 는 각각 독립적으로 할로겐이다.

【0125】 구체적으로, 상기 알데하이드화 반응은 상기 화학식 4의 화합물을 환원시켜 하기 화학식 4c의 화합물을 얻은 후에 PCC(pyridinium chlorochromate) 또는 마그네슘 다이옥사이드, 설퍼트라이옥사이드 피리딘 착물(sulfur trioxide pyridine complex) 등과 반응시켜 수행될 수 있으며, 그 결과 상기 화학식 4a의 화합물을 수득할 수 있다:

【0126】 [화학식 4c]

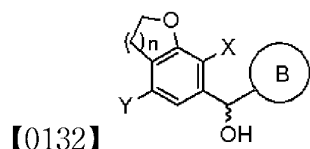


【0128】 상기 식에서,  $n$ 은 1 또는 2이고;  $X$  및  $Y$ 는 각각 독립적으로 할로겐이다.

【0129】 이때 상기 화학식 4의 화합물의 환원 시에  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{LiBH}_4$  등과 같은 환원제가 사용될 수 있다. 또한 환원 시에 용매로서 알콜, 테트라하이드로푸란 (THF), 또는 이들의 혼합물이 사용될 수 있다. 바람직한 일례로서, 상기 환원 시에 에탄올과 THF의 혼합 용매가 사용될 수 있고, 이들의 혼합 부피비는 1:1 내지 1:3일 수 있다. 또한, 상기 환원 시에 루이스 산이 추가로 사용될 수 있고, 사용 가능한 루이스 산의 예로는  $\text{LiCl}$ ,  $\text{CaCl}_2$  등을 들 수 있다.

【0130】 이후, 상기 화학식 4a의 화합물을 상기 화학식 5의 화합물과 반응시켜, 하기 화학식 6a의 화합물을 수득할 수 있다:

【0131】 [화학식 6a]

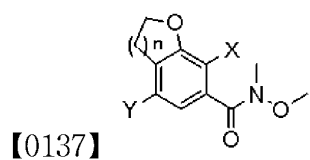


【0133】 상기 식에서, n은 1 또는 2이고, X 및 Y는 각각 독립적으로 할로젠이며, B는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

【0134】 상기 화학식 6a의 화합물을 환원시켜 상기 화학식 6의 화합물을 수득할 수 있다.

【0135】 다른 예로서, 단계 (2)는 상기 화학식 4의 화합물을 아마이드화하여 하기 화학식 4b의 화합물을 수득한 후, 이를 상기 화학식 5의 화합물과 반응시키는 것을 포함할 수 있다:

【0136】 [화학식 4b]

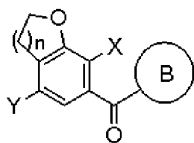


【0138】 상기 식에서, n은 1 또는 2이고; X 및 Y는 각각 독립적으로 할로젠이다.

【0139】 구체적으로, 상기 아마이드화 반응은 상기 화학식 4의 화합물을 가수분해시킨 후에 N,O-다이메틸하이드록시아민 하이드로클로라이드( $\text{MeO(Me)NH} \cdot \text{HCl}$ ) 등과 반응시켜 수행될 수 있으며, 그 결과 상기 화학식 4b와 같은 와인랩 아마이드(Weinreb amide) 형태를 수득할 수 있다.

【0140】 이후, 상기 화학식 4b의 화합물을 상기 화학식 5의 화합물과 반응시켜, 하기 화학식 6b의 화합물을 수득할 수 있다:

【0141】 [화학식 6b]



【0142】

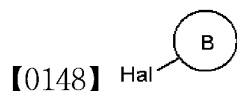
【0143】 상기 식에서, n은 1 또는 2이고; X 및 Y는 각각 독립적으로 할로겐이며, B는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

【0144】 이후 상기 화학식 6b의 화합물을 환원시켜 상기 화학식 6의 화합물을 수득할 수 있다.

【0145】 상기 화학식 5의 화합물은 그리나르(Grignard) 시약일 수 있다.

【0146】 일반적인 그리나르 시약의 제법에 따라, 하기 화학식 5a의 화합물을 금속 마그네슘(Mg)과 반응시켜 상기 화학식 5의 화합물을 제조할 수 있다:

【0147】 [화학식 5a]



【0149】 상기 식에서, B는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같고, Hal은 할로젠이다.

【0150】 이와 같이 본 발명에 따르면, 최종 화합물(화학식 1의 화합물)의 그룹 B를, 아글리콘 그룹과 글루코스 그룹의 커플링 이전에 그리나르 시약 제법에 따라 미리 용이하게 도입할 수 있어서 다양한 유도체화가 가능할 뿐만 아니라 최종 수율도 향상될 수 있다.

【0151】 반면, 선행문헌(US 공개특허공보 제2015/0152075 A1)에 따르면, 최종 화합물의 그룹 B를 완성하기 위하여, 글루코스 그룹과의 커플링 이후 합성 경로의 마지막에 복잡한 합성 과정을 거쳐야 해서, 긴 과정에 의해 반응 수율과 반응 재현성이 크게 변하는 문제점이 있다.

### 【0152】 단계 (3)

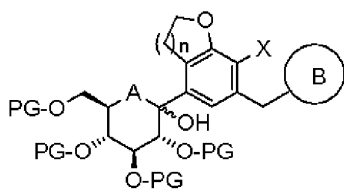
【0153】 단계 (3)에서는, 상기 화학식 6의 화합물을 상기 화학식 7의 화합물과 반응시킨 후, 탈보호 및 환원시킨다.

【0154】 상기 화학식 6의 화합물과 상기 화학식 7의 화합물의 반응은 n-부틸리튬, sec-부틸리튬, t-부틸리튬, i-프로필마그네슘클로라이드(i-PrMgCl) 등의 존

재하에서 수행될 수 있다.

【0155】 상기 화학식 6의 화합물을 상기 화학식 7의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 7a의 화합물을 수득할 수 있다:

【0156】 [화학식 7a]



【0157】

【0158】 상기 식에서, A는 산소 또는 황이고; n은 1 또는 2이고; X는 할로젠이고; PG는 보호기이며; B는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

【0159】 상기 보호기는 예를 들어 트라이메틸실릴기(TMS), 벤질기, 또는 아세틸기일 수 있다.

【0160】 이후, 상기 화학식 7a의 화합물을 탈보호하여 상기 화학식 1의 화합물을 수득할 수 있다. 예를 들어, 상기 보호기가 트라이메틸실릴(TMS)일 경우, 상기 화학식 7a의 화합물에 메탄설폰산( $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ ), 또는 트라이메틸실릴 트라이플루오로메탄설포네이트(TMSOTf)을 가하여 탈보호를 수행하여, 상기 화학식 1의 화합물을 수득할 수 있다. 또한, 이때 용매로서 디클로로메탄( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 및 아세토니트릴( $\text{CH}_3\text{CN}$ )을 조합하여 사용하는 것이 좋다.

【0161】 또한 상기 탈보호 이후 환원을 추가로 수행하여 상기 화학식 1의 화합물을 수득할 수도 있다.

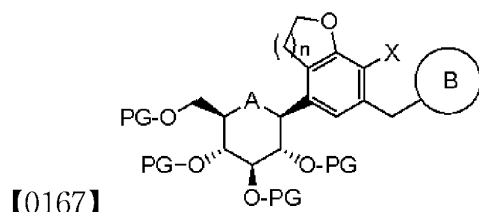
#### 【0162】 정제 단계

【0163】 이상의 단계를 거쳐 수득한 화학식 1의 화합물은, 글루코스의  $\alpha$ -형태와  $\beta$ -형태가 혼합된 화합물일 수 있다. 따라서, 이 중 원하는  $\alpha$ - 또는  $\beta$ -형태만을 수득하기 위하여 추가적인 분리 단계를 수행할 수 있다.

【0164】 예를 들어, 본 발명의 단계 (3) 이후에, 상기 화학식 1의 화합물에 보호기를 도입한 후 알콜, 에틸아세테이트, 또는 다이클로로메탄 중에서 가열하여 생성되는 침전물을 분리한 뒤 탈보호시켜,  $\beta$ -형태만을 수득할 수 있다.

【0165】 구체적으로, 상기 화학식 1의 화합물의 글루코스의 하이드록시기를 아세틸기 등으로 보호시킨 후,  $C_{1-6}$ 알콜 용매(에탄올 또는 이소프로판올 등) 중에서 가열 및 교반시켜 생성되는 침전물을 분리함으로써,  $\beta$ -형태의 하기 화학식 7b의 화합물만을 얻을 수 있다:

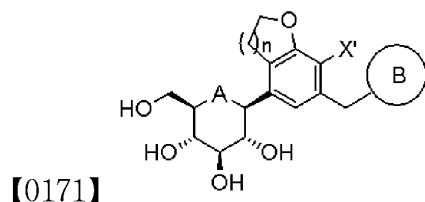
#### 【0166】 [화학식 7b]



【0168】 상기 식에서, A는 산소 또는 황이고; n은 1 또는 2이고; X는 할로젠 이고; PG는 보호기이며; B는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

【0169】 이후 상기 화학식 7b의 화합물을 탈보호시켜, 상기 화학식 1의 화합물의  $\beta$ -형태만을 최종 수득할 수 있으며, 이는 하기 화학식 7c로 표현될 수 있다:

【0170】 [화학식 7c]



【0172】 상기 식에서, A, B, n 및 X'는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

### 【0173】 알킬화 단계

【0174】 본 발명에 따르면, 상기 단계 (3) 이후에 알킬화 반응을 추가로 포함할 수 있고, 그 결과 상기 화학식 1에서 X'가 C<sub>1-7</sub>알킬일 수 있다.

【0175】 예를 들면, 상기 단계 (4) 이후의 생성물을 메틸보론산과 반응시켜 X'가 메틸로 치환된 화학식 1의 화합물을 얻을 수 있다.

**【0176】 화학식 1의 화합물 ( $R=C_{1-7}$ 알킬티오, A=산소) 제조방법**

【0177】 본 발명은, 다른 양태에 따라, 아래 단계를 포함하는 상기 화학식 1의 화합물( $R=C_{1-7}$ 알킬티오, A=산소)의 제조방법을 제공한다.

【0178】 (1) 하기 화학식 2의 화합물을 하기 화학식 3의 화합물과 반응시키고 고리화 반응시켜 하기 화학식 4의 화합물을 수득하는 단계;

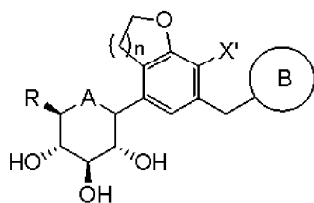
【0179】 (2) 상기 화학식 4의 화합물을 알데하이드화 또는 아마이드화한 뒤 하기 화학식 5의 화합물과 반응시키고 환원시켜 하기 화학식 6의 화합물을 수득하는 단계;

【0180】 (3) 상기 화학식 6의 화합물을 하기 화학식 8의 화합물과 반응시킨 후 환원시켜 하기 화학식 9의 화합물을 수득하는 단계;

【0181】 (4) 상기 화학식 9의 화합물의 푸라노스 고리를 산성 조건에서 피라노스 고리로 형성한 뒤 보호기를 도입하여 하기 화학식 10의 화합물을 수득하는 단계; 및

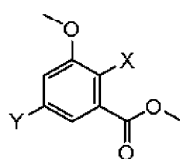
【0182】 (5) 상기 화학식 10의 화합물을 티오우레아로 처리하고 C<sub>1-7</sub>알킬할라이드와 반응시킨 뒤 환원시키는 단계.

[화학식 1]

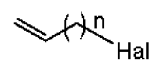


【0183】

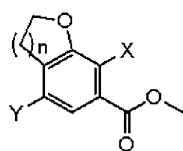
[화학식 2]



[화학식 3]

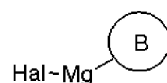


[화학식 4]

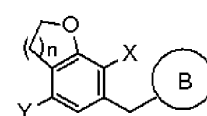


【0184】

[화학식 5]

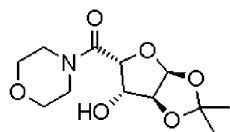


[화학식 6]

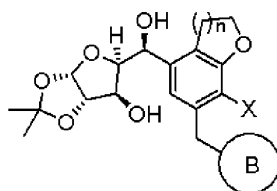


【0185】

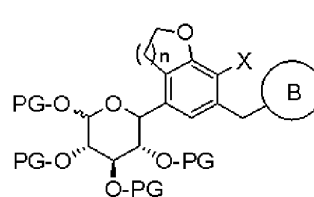
[화학식 8]



[화학식 9]



[화학식 10]



【0186】 상기 식에서,

【0187】 A는 산소(O)이고;

【0188】 R은 C<sub>1-7</sub>알킬티오이고;

【0189】 n은 1 또는 2이고;

【0190】 PG는 보호기이고;

【0191】 X'는 할로젠 또는 C<sub>1-7</sub>알킬이고;

【0192】 X, Y 및 Hal은 각각 독립적으로 할로젠이고;

【0193】 B는 앞서 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

【0194】 상기 단계들 중, 단계 (1) 및 (2)는 앞서의 화학식 1의 화합물(R=하이드록시메틸)의 제조방법의 단계 (1) 및 (2)와 동일하게 수행할 수 있다.

【0195】 이하에서는 단계 (3) 내지 (5)에 대해 구체적으로 설명한다.

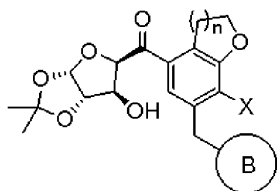
### 【0196】 단계 (3)

【0197】 단계 (3)에서는 상기 화학식 6의 화합물을 상기 화학식 8의 화합물과 반응시켜 상기 화학식 9의 화합물을 수득한다.

【0198】 상기 화학식 8의 화합물은 공지된 방법, 예를 들어 WO 2009/014970호에 개시된 방법에 따라 제조될 수 있다. 구체적으로, 상기 화학식 8의 화합물은 L-자일로스로부터 출발하여 WO 2009/014970호에 개시된 방법에 따라 제조될 수 있다.

【0199】 일례에 따르면, 상기 화학식 6의 화합물을 상기 화학식 8의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 9a의 화합물을 수득할 수 있다.

### 【0200】 [화학식 9a]



【0201】

【0202】 상기 식에서, B, n 및 X는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

【0203】 이후 상기 화학식 9a의 화합물을 환원시켜 화학식 9의 화합물을 얻을 수 있다.

【0204】 단계 (4)

【0205】 단계 (4)에서는, 상기 화학식 9의 화합물의 푸라노스 고리를 산성 조건에서 피라노스 고리로 형성한 뒤 보호기를 도입하여 상기 화학식 10의 화합물을 수득한다. 본 단계를 통해 글루코스 그룹을 이루는 피라노스 고리를 완성할 수 있다.

【0206】 상기 보호기는 예를 들어 아세틸기일 수 있다.

【0207】 단계 (5)

【0208】 단계 (5)에서는, 상기 화학식 10의 화합물을 티오우레아로 처리하고 C<sub>1-7</sub>알킬할라이드와 반응시킨 뒤 환원시킨다. 본 단계를 통해 최종 화합물(화학식 1

의 화합물)에 알킬티오기가 도입될 수 있다.

【0209】 상기  $C_{1-7}$ 알킬할라이드는 예를 들어  $C_{1-7}$ 알킬아이오다이드일 수 있다.

【0210】 또한, 상기 단계 (5) 이후에 알킬화 반응을 추가로 포함할 수 있고, 그 결과 X'가  $C_{1-7}$ 알킬인 화학식 1의 화합물을 얻을 수 있다.

【0211】 이하 본 발명을 실시예에 의해 보다 구체적으로 설명한다. 단 하기 실시예들은 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐, 본 발명의 범위가 이들 실시예로 한정되는 것은 아니다.

【0212】 이하의 실시예에 기재된 약어들의 의미는 아래와 같다.

【0213】 - AcOH: 아세트산

【0214】 - ACN: 아세토니트릴

【0215】 -  $Ac_2O$ : 아세트산 무수물

【0216】 -  $BF_3 \cdot OEt_2$ : 보론 트라이플루오라이드 에테레이트

【0217】 - DIPEA: N,N-다이이소프로필에틸아민

【0218】 - DCM: 다이클로로메탄

【0219】 - DMAP: 4-다이메틸아미노피리딘

【0220】 - DMF: N,N-다이메틸폼아미드

【0221】 - EtOAc: 에틸 아세테이트

【0222】 - EtOH: 에탄올

【0223】 - Et<sub>3</sub>SiH: 트라이에틸실란

【0224】 - HBTU: 2-(1H-벤조트라이아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트

【0225】 - Hex: 헥산

【0226】 - i-PrOH: 이소프로필알콜

【0227】 - MeI: 아이오도메탄

【0228】 - MeOH: 메탄올

【0229】 - MsCl: 메실 클로라이드

【0230】 - NaOMe: 나트륨 메톡사이드

【0231】 - NBS: N-브로모석신이미드

【0232】 - PCC: 피리디늄 클로로크로메이트

【0233】 - Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>: 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)

【0234】 - TEA: 트라이에틸아민

【0235】 - TEMPO: 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)옥사디닐

【0236】 - THF: 테트라하이드로푸란

【0237】 - TMSOTf: 트라이메틸실릴 트라이플루오로메탄설포네이트

【0238】 - RT 또는 rt: 실온

【0239】 비교예 1: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-클로로-6-(4-사이클로프로필벤질)-2,3-다이하이드로벤조푸란-4-일)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이올의 합성

【0240】 US 공개특허공보 제2015/0152075호에 개시된 방법대로 표제 화합물을 제조하였다. 이하 비교예 1의 구체적인 합성 단계를 앞서 배경기술에 기재된 반응식 1을 참조하여 설명한다.

【0241】 단계 1: 메틸-3-메톡시-2-나이트로벤조에이트(화합물 c2)

【0242】 실온에서 DMF(126 mL) 중의 3-메톡시-2-나이트로벤조산(25.0 g, 126 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(35.0 g, 253 mmol)의 혼합물에 MeI(15.8 mL, 253 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이후 혼합물에 물(200 mL)을 부은 다음 5℃에서 30분 동안 교반하였다. 침전된 고체를 여과시켜 취합하고, 물 및 헥산으로 세척하였다. 고체를 감압하에 건조시켜 미정제(crude)의 표제 화합물(26.2 g, 98%)를 백색 고체로 수득하였다.

【0243】  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.60(dd,  $J$  = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.50(t,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.26(dd,  $J$  = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 3.39(s, 3H), 3.99(s, 3H);  
 $[\text{M}+\text{Na}]^+$  235.

**【0244】 단계 2: 메틸-2-아미노-3-메틸벤조에이트(화합물 c3)**

【0245】 THF(400 mL) 및 MeOH(200 mL) 중의 메틸 3-메톡시-2-나이트로벤조에이트(26.2 g, 124 mmol) 및 Pd/C(10 중량%, 6.0 g)의 현탁액을 실온에서  $\text{H}_2$ 의 대기하에 18시간 동안 교반하였다. EtOAc(300 mL)를 혼합물에 첨가하고 셀라이트(Celite) 패드를 통해 여과시켰다. 여액을 진공하에 농축하여 미정제의 표제 화합물(22.4 g, 99%)을 무색 오일로 수득하였다.

【0246】  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.47(dd,  $J$  = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 6.85(dd,  $J$  = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 6.85(t,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 6.00(brs, 2H), 3.87(s, 3H);  
 $[\text{M}+\text{H}]^+$  182.

**【0247】 단계 3: 메틸 2-아미노-5-브로모-3-메톡시벤조에이트(화합물 c4)**

【0248】 0℃에서 DMF(250 mL) 중의 메틸 2-아미노-3-메톡시벤조에이트(22.4 g, 123 mmol)의 용액에 N-브로모숙신이미드(21.9 g, 123 mmol)를 조금씩 첨가하였

다. 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물에 물을 첨가하고 EtOAc(500 mL x 2)로 추출하였다. 유기층을 합하여 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(27.5 g, 86%)을 백색 고체로 수득하였다.

【0249】 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.60(d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.90(d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.03(brs, 2H), 3.87(s, 3H); [M+H]<sup>+</sup> 260.

#### 【0250】 단계 4: 메틸 5-브로모-2-클로로-3-메톡시벤조에이트(화합물 c5)

【0251】 0℃에서 H<sub>2</sub>O(70 mL) 및 진한 HCl(70 mL) 중의 메틸 2-아미노-5-브로모-3-메톡시벤조에이트(27.0 g, 103 mmol)의 용액에, H<sub>2</sub>O(50 mL) 중의 NaNO<sub>2</sub>(21.5 g, 311 mmol)의 용액을 적가하였다. 1시간 동안 교반한 후에, 진한 HCl(80 mL) 중의 Cu(I)Cl의 용액을 0℃에서 반응 혼합물에 적가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 이후 혼합물에 물(300 mL)을 첨가하고 EtOAc(500 mL)로 추출하였다. 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 미정제의 표제 화합물을 고진공하에 건조시키고, 정제 없이 백색 고체로서 다음 단계에 사용하였다(29.0 g, 100%).

【0252】  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.49(d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.16(d,  $J = 2.4$

Hz, 1H), 3.93(s, 36H), 3.92(s, 3H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  278.

【0253】 단계 5: 5-브로모-2-클로로-3-메톡시벤조산(화합물 c6)

【0254】 0℃에서 THF(100 mL),  $\text{H}_2\text{O}$ (100 mL) 및 MeOH(100 mL) 중의 메틸 5-브로모-2-클로로-3-메톡시벤조에이트(25.0 g, 89.4 mmol)의 용액에 5 N NaOH 수용액을 적가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 진한 HCl을 혼합물에 첨가하여 산성화시키고, 혼합물을 EtOAc(500 mL x 2)로 추출하였다. 유기층을 합하여  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하여 미정제의 표제 화합물(22.6 g, 96%)을 오렌지색 고체로 수득하였다.

【0255】  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.55(s, 1H), 7.13(s, 1H), 3.89(s, 3H);

$[\text{M}+\text{H}]^+$  265.

【0256】 단계 6: 5-브로모-2-클로로-3-메톡시벤조일 클로라이드(화합물 c7)

【0257】 실온에서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (100 mL) 중의 5-브로모-2-클로로-3-메톡시벤조산(6.0 g, 22.6 mmol)의 현탁액에 염화옥살릴(2.4 mL, 27.1 mmol) 및 촉매량의 DMF를

첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공하에 증발시키고 고진공하에 건조시켜 미정제의 표제 화합물을 얻었다.

【0258】  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.49(d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.16(d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 3.93(s, 3H), 3.92(s, 3H).

【0259】 단계 7: (5-브로모-2-클로로-3-하이드록시페닐)(페닐)메탄올(화합물 c8)

【0260】 미정제의 5-브로모-2-클로로-3-메톡시벤조일 클로라이드를 벤젠(100 mL)으로 용해시키고 0℃로 냉각시켰다. 0℃에서 반응 혼합물에  $\text{AlCl}_3$ (6.9 g, 52.0 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 15시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 진공하에 증발시켰다. 잔사를 0℃로 냉각시키고 1 N HCl 수용액을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc(150 mL x 1)로 추출하였다. 유기층을  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(7.33 g, 정량적 수율)을 수득하였다.

【0261】  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.85-7.82(m, 2H), 7.70-7.64(m, 1H), 7.55-7.49(m, 2H), 7.37(d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.13(d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 5.94(s, 1H).

**【0262】 단계 8: 3-벤질-5-브로모-2-클로로페놀(화합물 c9)**

**【0263】** 0℃에서 트라이플루오로아세트산(3 mL) 중의 (5-브로모-2-클로로-3-하이드록시페닐)(페닐)메탄올(362 mg, 1.16 mmol)의 혼합물에 트라이에틸실란(0.37 mL, 2.32 mmol) 및 촉매성 트리플산을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물에 0℃에서 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액을 가하여 반응을 종결시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 미정제의 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(바이오티지 아이솔레라(Biotage Isolera)<sup>TM</sup> 플래시 정제 시스템(FLASH Purification System), EtOAc/Hex)로 정제하여 표제 화합물(267 mg, 77%)을 수득하였다.

**【0264】** <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37-7.32(m, 2H), 7.30-7.27(m, 1H), 7.22-7.19(m, 2H), 7.13(d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.92(d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.07(s, 2H).  
[M+H]<sup>+</sup> 297.

**【0265】 단계 9: 1-(알릴옥시)-3-벤질-5-브로모-2-클로로벤젠(화합물 c10)**

**【0266】** 실온에서 아세톤(35 mL) 중의 3-벤질-5-브로모-2-클로로페놀(1.72 g, 5.78 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.6 g, 11.56 mmol)의 혼합물에 알릴 브로마이드(0.73 mL, 8.67 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 65℃에서 12시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과시켜 무기 물질을 제거하였다. 여액을 진공하에 농축하였다.

미정제의 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(Biotage Isolera™ FLASH Purification System, EtOAc/Hex)로 정제하여 표제 화합물(1.96 g, 100%)을 수득하였다.

【0267】 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.32-7.27(m, 2H), 7.25-7.22(m, 1H), 7.21-7.17(m, 2H), 6.92(d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.92(d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.10-6.00(m, 1H), 5.48(dq, J = 17.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 5.33(dq, J = 12.4, 1.6 Hz, 1H), 4.59(dt, J = 4.4 Hz, 1.6 Hz, 2H), 4.08(s, 2H). [M+H]<sup>+</sup> 337.

【0268】 단계 10: (3R,4S,5S,6R)-2-(3-(알릴옥시)-5-벤질-4-클로로페닐)-6-(하이드록시메틸)-2-메톡시테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이올(화합물 **c12**)

【0269】 -78℃에서 질소 대기하에 테트라하이드로푸란(5.5 mL)/톨루엔(11 mL) 중의 1-(알릴옥시)-3-벤질-5-브로모-2-클로로벤젠(1.96 g, 5.82 mmol)의 용액에 n-부틸리튬(헥산 중 2.5 M, 2.6 mL, 6.41 mmol)을 적가하였다. 1시간 동안 교반한 후에, -78℃에서 테트라하이드로푸란(6.6 mL) 중의 (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-트리스(((트라이메틸실릴)옥시))-6-(((트라이메틸실릴)옥시)메틸)테트라하이드로-2H-피란-2-온(화합물 **c11**; 3.54 g, 7.58 mmol)의 용액을 20분 동안 캐놀러에 의해 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 3시간 동안 교반하였다. 0℃에서 MeOH(15 mL) 중의 CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H(0.6 mL, 9.25 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 18시간에

걸쳐 실온으로 승온시킨 다음, 0℃에서 포화 NaHCO<sub>3</sub>을 가하여 반응을 종결시켰다.

혼합물을 감압하에 증발시켜 휘발물질을 제거하였다. 수성 잔사를 EtOAc(100 mL x 2)로 추출하였다. 유기층을 합하여 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에 농축하여 미정제의 표제 화합물을 황색 고체로 수득하였다. [M+Na]<sup>+</sup> 473.

**【0270】** 단계 11: (3R,4R,5S,6R)-2-(3-(알릴옥시)-5-벤질-4-클로로페닐)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이올(화합물 **c13**)

**【0271】** 0℃에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(30 mL) 및 CH<sub>3</sub>CN(30 mL) 중의 (3R,4S,5S,6R)-2-(3-(알릴옥시)-5-벤질-4-클로로페닐)-6-(하이드록시메틸)-2-메톡시테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이올(2.55 g, 5.65 mmol)의 혼합물에 Et<sub>3</sub>SiH(1.82 mL, 11.3 mmol) 및 BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O(1.07 mL, 8.48 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물에 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액을 가하여 반응을 종결시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 미정제의 표제 화합물을 더 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

**【0272】** 단계 12: (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(아세톡시메틸)-6-(3-(알릴옥시)-5-벤질-4-클로로페닐)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이일 트리아세테이트(화합물 **c14**)

**【0273】** 실온에서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (12 mL) 중의 (3R,4R,5S,6R)-2-(3-(알릴옥시)-5-벤질-4-클로로페닐)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이올(**c13**)의 혼합물에  $\text{Ac}_2\text{O}$  (4.7 mL, 49.72 mmol), 피리딘 (4.0 mL, 49.45 mmol) 및 DMAP (35 mg, 0.28 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1 N HCl 용액으로 세척하였다. 유기층을  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고 여과하고 진공하에 농축하였다. 미정제의 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(Biotage Isolera™ FLASH Purification System, EtOAc/Hex)로 정제하여 표제 화합물 (1.55 g, 47%)를 수득하였다.

**【0274】**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.31-7.27(m, 2H), 7.22-7.21(m, 1H), 7.19-7.16(m, 2H), 7.09(d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 6.88(d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 6.12-6.03(m, 1H), 5.47(dq,  $J$  = 17.6 Hz, 2.0 Hz, 1H), 5.35(t,  $J$  = 9.6 Hz, 1H), 5.30(dq,  $J$  = 10.4, 1.6 Hz, 1H), 5.12(t,  $J$  = 9.6 Hz, 1H), 5.06(t,  $J$  = 9.6 Hz, 1H), 4.66-4.62(m, 3H), 4.13-4.03(m, 5H), 2.04(s, 3H), 2.03(s, 3H), 1.95(s, 3H), 1.70(s, 3H);  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  611.

【0275】 단계 13: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(알릴옥시)-5-벤질-4-클로로페닐)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이올(화합물 c15)

【0276】 실온에서 MeOH(50 mL) 중의 (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(아세톡시메틸)-6-(3-(알릴옥시)-5-벤질-4-클로로페닐)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이일 트리아아세테이트(1.55 g, 2.63 mmol)의 혼합물에 NaOMe(MeOH 중의 25 중량%, 2.34 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 빙초산으로 중화시켰다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 세척하였다. 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 미정제의 생성물을 더 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다. [M+Na]<sup>+</sup> 443.

【0277】 단계 14: (2S,3S,4R,5R,6R)-2-(3-(알릴옥시)-5-벤질-4-클로로페닐)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-((벤질옥시)메틸)테트라하이드로-2H-피란(화합물 c16)

【0278】 0℃에서 DMF(26 mL) 중의 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(알릴옥시)-5-벤질-4-클로로페닐)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이올의 혼합물에 NaH(비네탈오일 중 60% 분산액, 842 mg, 21.0 mmol)를 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 0℃에서 반응 혼합물에 벤질 브로마이드(2.5 mL, 21.0 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물에 물을 가하여 반응을 종결시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건

조시킴과 여과하고 진공하에 농축하였다. 미정제의 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(Biotage Isolera™ FLASH Purification System, EtOAc/Hex)로 정제하여 표제 화합물(1.80 g, 88%)을 수득하였다.

【0279】  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36-7.31(m, 13H), 7.26-7.19(m, 10H), 6.91(d,  $J$  = 1.6 Hz, 2H), 6.91(d,  $J$  = 14.8, 2.0 Hz, 2H), 6.10-6.00(m, 1H), 5.46(dq,  $J$  = 17.2, 1.6 Hz, 1H), 5.31(dq,  $J$  = 10.8, 1.6 Hz, 1H), 4.94(ABq,  $J_{AB}$  = 15.2 Hz, 2H), 4.90(d,  $J$  = 10.8 Hz, 1H), 4.70-4.64(m, 2H), 4.57(d,  $J$  = 12.4 Hz, 1H), 4.52-4.49(m, 2H), 4.46(d,  $J$  = 10.8 Hz, 1H), 4.23-4.16(m, 2H), 4.08(d,  $J$  = 15.2 Hz, 1H), 3.89(d,  $J$  = 10.8 Hz, 1H), 3.84-3.75(m, 4H), 3.61-3.57(m, 1H), 3.48-3.44(m, 1H);  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  803.

【0280】 단계 15: 3-벤질-2-클로로-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-((벤질옥시)메틸)테트라하이드로-2H-피란-2-일)페놀(화합물 c17)

【0281】 실온에서 THF(25 mL) 중의 ((2S,3S,4R,5R,6R)-2-(3-(알릴옥시)-5-벤질-4-클로로페닐)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-((벤질옥시)메틸)테트라하이드로-2H-피란(1.80 g, 2.30 mmol)의 혼합물에  $\text{NaBH}_4$ (700 mg, 18.4 mmol) 및  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (266 mg, 0.23 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물에 포화  $\text{NaHCO}_3$  용액을 가하여 반응을 종결시키고 EtOAc로

추출하였다. 유기층을  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다.

미정제의 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(Biotage Isolera™ FLASH Purification System, EtOAc/Hex)로 정제하여 표제 화합물(1.62 g, 95%)을 수득하였다.

【0282】  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37-7.31(m, 13H), 7.27-7.21(m, 8H), 7.18-7.16(m, 2H), 7.08(d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.98(dd,  $J = 7.6, 2.0$  Hz, 2H), 6.89(d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 4.93(ABq,  $J_{\text{AB}} = 16.0$  Hz, 2H), 4.89(d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 4.67(d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 4.64(d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 4.57(d,  $J = 12.4$  Hz, 1H), 4.46(d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 4.19-4.12(m, 2H), 4.03(d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 3.95(d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 3.82-3.75(m, 4H), 3.61-3.57(m, 1H), 3.49-3.45(m, 1H);  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  763.

【0283】 단계 16: 3-벤질-6-브로모-2-클로로-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-((벤질옥시)메틸)테트라하이드로-2H-피란-2-일)페놀(화합물 c18)

【0284】 0℃에서 AcOH(11 mL) 중의 3-벤질-2-클로로-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-((벤질옥시)메틸)테트라하이드로-2H-피란-2-일)페놀(1.62 g, 2.18 mmol)의 혼합물에 트라이에틸아민(0.46 mL, 3.27 mmol) 및 브롬(0.11 mL, 2.18 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다.

생성된 혼합물에 포화  $\text{NaHCO}_3$  용액을 가하여 반응을 종결시키고  $\text{EtOAc}$ 로 추출하였다. 유기층을  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다.

미정제의 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(Biotage Isolera™ FLASH Purification System,  $\text{EtOAc/Hex}$ )로 정제하여 표제 화합물(1.04 g, 58%)을 수득하였다.

【0285】  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  841.

【0286】 단계 17: 3-(3-벤질-6-브로모-2-클로로-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-((벤질옥시)메틸)테트라하이드로-2H-피란-2-일)페녹시)프로판-1-올(화합물 **c19**)

【0287】 실온에서 아세톤(13 mL) 중의 3-벤질-6-브로모-2-클로로-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-((벤질옥시)메틸)테트라하이드로-2H-피란-2-일)페놀(1.04 g, 1.27 mmol) 및  $\text{K}_2\text{CO}_3$ (0.35 g, 2.54 mmol)의 혼합물에 2-브로모에탄올(0.14 mL, 1.90 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을  $50^\circ\text{C}$ 에서 12시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과시켜 무기 물질을 제거하였다. 여액을 진공하에 농축하였다. 미정제의 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(Biotage Isolera™ FLASH Purification System,  $\text{EtOAc/Hex}$ )로 정제하여 화합물 **c19**(1.10 g, 100%)를 수득하였다.

【0288】  $[M+Na]^+$  899.

【0289】 단계 18: (2S,3S,4R,5R,6R)-2-(5-벤질-2-브로모-4-클로로-3-(2-클로로에톡시)페닐-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-((벤질옥시)메틸)테트라하이드로-2H-피란(화합물 c20)

【0290】 실온에서  $CH_3CN$ (12 mL) 중의 3-(3-벤질-6-브로모-2-클로로-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-((벤질옥시)메틸)테트라하이드로-2H-피란-2-일)페녹시)프로판-1-올(1.09 g, 1.25 mmol) 및 트라이페닐포스핀(1.64 g, 6.28 mmol)의 혼합물에 사염화탄소(12 mL, 134 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 55℃에서 12시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 증발시켜 용매를 제거하였다. 미정제의 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(Biotage Isolera™ FLASH Purification System, EtOAc/Hex)로 정제하여 표제 화합물(0.61 g, 55%)을 수득하였다.

【0291】  $[M+Na]^+$  903.

【0292】 단계 19: 6-벤질-7-클로로-4-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-((벤질옥시)메틸)테트라하이드로-2H-피란-2-일)-2,3-다이하이드로벤조푸란(화합물 c21)

【0293】 -78℃에서 THF(114 mL) 중의 (2S,3S,4R,5R,6R)-2-(5-벤질-2-브로모-4-클로로-3-(2-클로로에톡시)페닐)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-((벤질옥시)메틸)테트라하이드로-2H-피란(10.02 g, 11.4 mmol)의 혼합물에 n-부틸리튬(헥산 중 2.5 M, 6.8 mL, 17.0 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물에 1 N HCl 용액(100 mL)을 가하여 반응을 종결시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 미정제의 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(Biotage Isolera™ FLASH Purification System, EtOAc/Hex)로 정제하여 표제 화합물(6.9 g, 69%)을 수득하였다.

【0294】  $[M+Na]^+$  789.

【0295】 단계 20: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(6-벤질-7-클로로-2,3-다이하이드로벤조푸란-4-일)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이올(화합물 c22)

【0296】 MeOH(220 mL)/THF(220 mL) 중의 6-벤질-7-클로로-4-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-((벤질옥시)메틸)테트라하이드로-2H-피란-2-일)-2,3-다이하이드로벤조푸란(6.0 g, 7.82 mmol) 및 Pd/C(0.35 g, 2.54 mmol)의 혼합물을 실온에서 H<sub>2</sub> 하에 5시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시켜 무기 물질을 제거하였다. 여액을 진공하에 농축하여 표제

화합물(정량적 양)를 수득하였다. 미정제의 생성물을 더 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

【0297】  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.28-7.14(m, 5H), 6.89(s, 1H), 4.65(t, J = 8.6 Hz, 2H), 4.17(d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.07(ABq,  $\Delta v_{\text{AB}}$  = 18.0 Hz,  $J_{\text{AB}}$  = 15.0 Hz, 2H), 3.90(dd, J = 11.8, 1.4 Hz, 1H), 3.72-3.67(m, 1H), 3.53-3.42(m, 3H), 3.40-3.37(m, 2H);  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  507.

【0298】 단계 21: (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(아세톡시메틸)-6-(6-벤질-7-클로로-2,3-다이하이드로벤조푸란-4-일)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이일 트라이아세테이트(화합물 **c23**)

【0299】 실온에서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (78 mL) 중의 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(6-벤질-7-클로로-2,3-다이하이드로벤조푸란-4-일)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이올의 혼합물에  $\text{Ac}_2\text{O}$ (5.9 mL, 62.6 mmol), 피리딘(5.0 mL, 62.6 mmol) 및 DMAP(48 mg, 0.39 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc로 희석하고 1 N HCl 용액으로 세척하였다. 유기층을  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 미정제의 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(Biotage Isolera<sup>TM</sup> FLASH Purification

System, EtOAc/Hex)로 정제하여 표제 화합물(4.54 g, 100%)을 수득하였다.

【0300】  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.32-7.28(m, 2H), 7.25-7.18(m, 3H), 6.59(s, 1H), 5.30(t,  $J$  = 9.2 Hz, 2H), 5.19(t,  $J$  = 9.6 Hz, 1H), 4.77-4.68(m, 2H), 4.35-4.32(m, 1H), 4.31-4.26(m, 1H), 4.21-4.14(m, 1H), 4.11(m, 1H), 4.02(d,  $J$  = 15.6 Hz, 1H), 3.83-3.79(m, 1H), 3.42(td,  $J$  = 8.8, 1.6 Hz, 2H), 2.10(s, 3H), 2.09(s, 3H), 2.03(s, 3H), 1.70(s, 3H);  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  597.

【0301】 단계 22: (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(아세톡시메틸)-6-(6-(4-아세틸벤질)-7-클로로-2,3-다이하이드로벤조푸란-4-일)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이일 트라이아세테이트(화합물 **c24**)

【0302】 0℃에서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (78 mL) 중의 (2S,3R,4R,5S,6S)-2-(아세톡시메틸)-6-(6-벤질-7-클로로-2,3-다이하이드로벤조푸란-4-일)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이일 트라이아세테이트(3.75 g, 6.52 mmol)의 혼합물에 염화 아세틸(3.71 mL, 52.16 mmol) 및 염화알루미늄(6.95 mg, 52.16 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물에 얼음물을 가하여 반응을 종결시키고  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 추출하였다. 유기층을  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 미정제의 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(Biotage Isolera<sup>TM</sup> FLASH Purification System, EtOAc/Hex)로 정제하여 표제 화합

물(3.73 g, 93%)을 수득하였다.

【0303】  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.92-7.89(m, 2H), 7.29-7.28(m, 2H), 6.63(s, 1H), 5.34-5.31(m, 1H), 5.24-5.18(m, 2H), 4.78-4.68(m, 2H), 4.37-4.27(m, 2H), 4.19-4.16(m, 1H), 4.16-4.08(m, 2H), 3.84-3.77(m, 1H), 3.45-3.40(m, 2H), 2.61(s, 3H), 2.10(s, 3H), 2.09(s, 3H), 2.03(s, 3H), 1.70(s, 3H);  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  639.

【0304】 단계 23: (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(아세톡시메틸)-6-(7-클로로-6-(4-(1-하이드록시에틸)벤질)-2,3-다이하이드로벤조푸란-4-일)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이일 트라이아세테이트(화합물 c25)

【0305】 -20℃에서 THF(7 mL) 중의 (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(아세톡시메틸)-6-(6-(4-아세틸벤질)-7-클로로-2,3-다이하이드로벤조푸란-4-일)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이일 트라이아세테이트(1.0 g, 1.62 mmol)의 혼합물에 붕수소화나트륨(0.12 g, 3.24 mmol)을 적가한 다음, MeOH(0.24 mL)를 혼합물에 적가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물에 포화  $\text{NaHCO}_3$ 을 가하여 반응을 종결시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 미정제의 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(Biotage Isolera<sup>TM</sup> FLASH Purification System, EtOAc/Hex)로 정제하여 표제 화합

물(0.52 g, 52%)을 수득하였다.

【0306】  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.29-7.27(m, 2H), 7.15-7.12(m, 2H), 6.54(d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 5.29-5.26(m, 1H), 5.18-5.13(m, 2H), 4.89-4.84(m, 2H), 4.71-4.66(m, 2H), 4.32-4.29(m, 1H), 4.27-4.22(m, 1H), 4.15-4.11(m, 1H), 4.04-3.96(m, 2H), 3.80-3.75(m, 1H), 3.40-3.35(m, 2H), 2.06(s, 3H), 2.05(s, 3H), 1.99(s, 3H), 1.68(s, 3H), 1.47(d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H);  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  641.

【0307】 단계 24: (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(아세톡시메틸)-6-(7-클로로-6-(4-비닐벤질)-2,3-다이하이드로벤조푸란-4-일)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이일 트라이아세테이트(화합물 c26)

【0308】 120℃에서 톨루엔(10 mL) 중의 (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(아세톡시메틸)-6-(7-클로로-6-(4-(1-하이드록시에틸)벤질)-2,3-다이하이드로벤조푸란-4-일)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이일 트라이아세테이트(520 mg, 0.84 mmol) 및 p-톨루엔설폰산 모노하이드레이트(16 mg, 0.084 mmol)의 혼합물을 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc로 희석하고 물로 세척하였다. 유기층을  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 미정제의 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(Biotage Isolera™ FLASH Purification System, EtOAc/Hex)로 정제하여 표제 화합물(407 mg, 81%)을 수득하였다.

【0309】  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.32-7.30(m, 2H), 7.12-7.10(m, 2H), 6.71-6.63(m, 1H), 6.55(s, 1H), 5.71-5.66(m, 1H), 5.29-5.25(m, 1H), 5.25-5.13(m, 3H), 4.71-4.66(m, 2H), 4.33-4.29(m, 1H), 4.28-4.22(m, 1H), 4.15-4.11(m, 1H), 4.08-3.96(m, 2H), 3.79-3.75(m, 1H), 3.41-3.35(m, 2H), 2.60(s, 3H), 2.05(s, 3H), 1.99(s, 3H), 1.68(s, 3H);  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  623.

【0310】 단계 25: (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(아세톡시메틸)-6-(7-클로로-6-(4-사이클로프로필벤질)-2,3-다이하이드로벤조푸란-4-일)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이일 트리아세테이트(화합물 c27)

【0311】 0℃에서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3 mL) 중의 다이에틸아연(톨루엔 중 1.1 M, 1.74 mL, 1.91 mmol)의 용액에  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1.5 mL) 중의 트라이플루오로아세트산(0.15 mL, 1.91 mmol)을 적가하였다. 1시간 후에, 0℃에서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1.5 mL) 중의 다이요오도메탄(0.16 mL, 1.91 mmol)을 혼합물에 적가하였다. 1시간 후에, 0℃에서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3 mL) 중의 (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(아세톡시메틸)-6-(7-클로로-6-(4-비닐벤질)-2,3-다이하이드로벤조푸란-4-일)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이일 트리아세테이트(460 mg, 0.77 mmol)를 상기 혼합물에 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을  $\text{NH}_4\text{Cl}$  용액으로 포화시키고 EtOAc로

추출하였다. 유기층을  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다.

미정제의 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(Biotage Isolera™ FLASH Purification System, EtOAc/Hex)로 정제하여 표제 화합물(285 mg, 60%)을 수득하였다.

【0312】  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.04-7.02(m, 2H), 6.98-6.95(m, 2H), 6.53(s, 1H), 5.29-5.24(m, 1H), 5.18-5.12(m, 2H), 4.71-4.65(m, 2H), 4.31-4.26(m, 1H), 4.25-4.22(m, 1H), 4.15-4.11(m, 1H), 4.05-3.91(m, 2H), 3.79-3.74(m, 1H), 3.40-3.35(m, 2H), 2.60(s, 3H), 2.05(s, 3H), 1.99(s, 3H), 1.88-1.81(m, 1H), 1.66(s, 3H), 0.94-0.89(m, 2H), 0.66-0.61(m, 2H);  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  637.

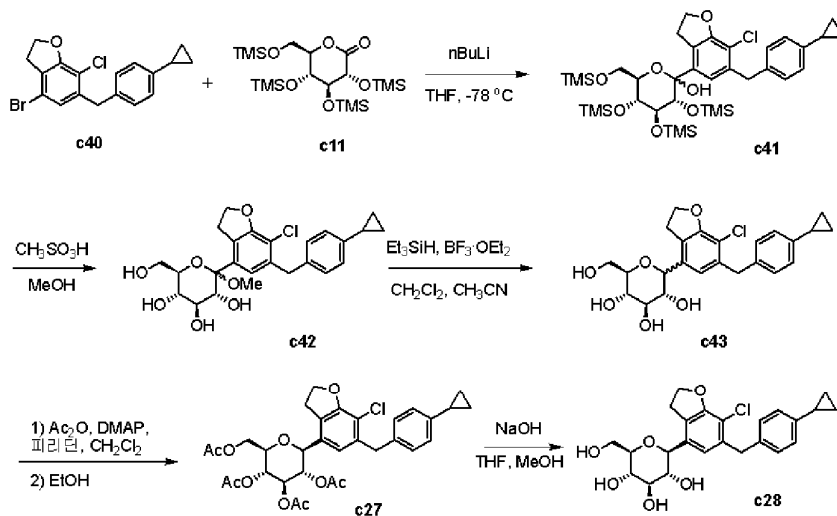
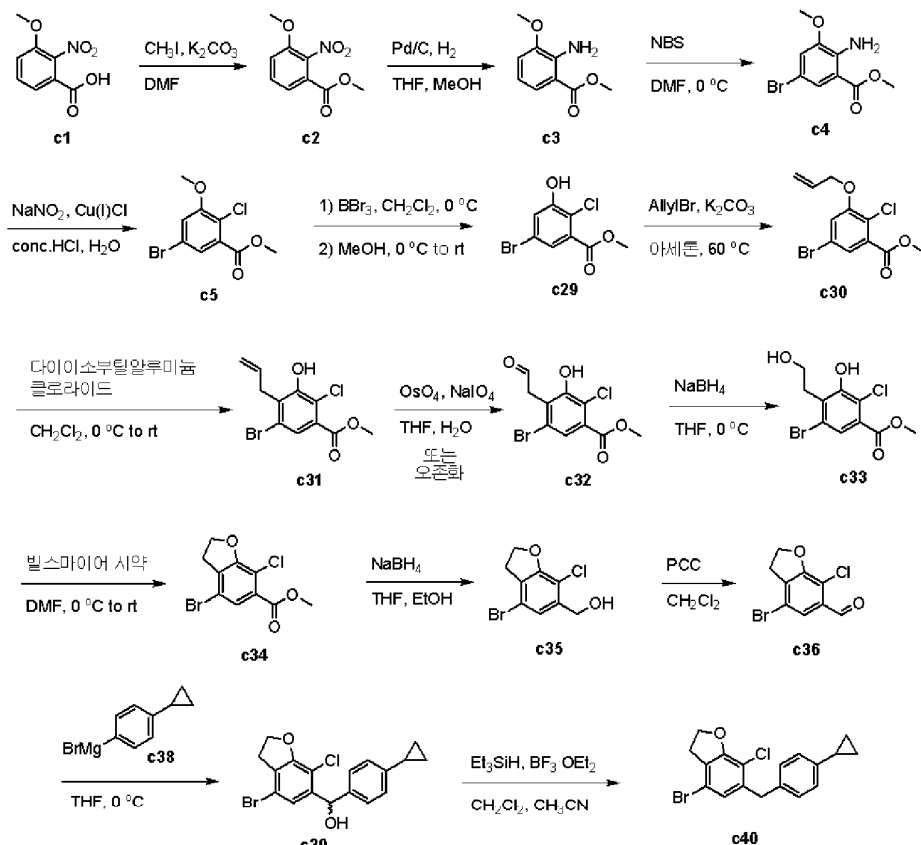
【0313】 단계 26: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-클로로-6-(4-사이클로프로필벤질)-2,3-다이하이드로벤조푸란-4-일)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이올(화합물 c28)

【0314】 MeOH(20 mL) 중의 (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(아세톡시메틸)-6-(7-클로로-6-(4-사이클로프로필벤질)-2,3-다이하이드로벤조푸란-4-일)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이올 트리아세테이트(298 mg, 0.48 mmol) 및  $\text{K}_2\text{CO}_3$ (536 mg, 3.88 mmol)의 혼합물을 12시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과시켜 무기 물질을 제거하였다. 여액을 진공하에 농축하였다. 미정제의 생성물을 예비

HPLC(Gilson system, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O)로 정제하여 표제 화합물(101 mg, 47%)을 수득하였다. 또한, 이상의 단계 1~26의 합성 경로에 따른 비교예 1의 최종 화합물의 총 수율은 약 1% 이하로 계산되었다.

【0315】 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.02(d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.92(d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.81(s, 1H), 4.59(t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.11(d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.96(ABq, Δv<sub>AB</sub> = 19.0 Hz, J<sub>AB</sub> = 15.2 Hz, 2H), 3.87-3.84(m, 1H), 3.67-3.63(m, 1H), 3.47-3.37(m, 3H), 3.35-3.33(m, 3H), 1.85-1.79(m, 1H), 0.91-0.86(m, 2H), 0.61-0.57(m, 2H); [M+Na]<sup>+</sup> 469.

**【0316】 실시예 1: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-클로로-6-(4-사이클로프로필벤질)-2,3-다이하이드로벤조푸란-4-일)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이올의 합성**



**【0320】 단계 1: 메틸 5-브로모-2-클로로-3-하이드록시벤조에이트(화합물 c29)**

**【0321】** 0℃에서 질소 대기하에 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(300 mL) 중의 메틸 5-브로모-2-클로로-3-메톡시벤조에이트(화합물 c5; 30.0 g, 107.3 mmol)의 용액에 BBr<sub>3</sub>(25.9 mL, 268.3 mmol)를 서서히 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 서서히 승온하고 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 0℃의 MeOH(100 mL)을 가하여 반응을 종결시켰다. 혼합물을 감압하에 증발시켜 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>를 제거한 후, MeOH(150 mL)를 상기 혼합물에 공급하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축하여 표제 화합물을 수득하였다(29.4 g, 110.8 mmol, 103%).

**【0322】** <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.60(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.36(d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.00(s, 1H), 3.94(s, 1H); [M+H]<sup>+</sup> 265.

**【0323】 단계 2: 메틸 3-(알릴옥시)-5-브로모-2-클로로벤조에이트(화합물 c30)**

**【0324】** 실온에서 아세톤(700 mL) 중의 메틸 5-브로모-2-클로로-3-하이드록시벤조에이트(38.2 g, 143.9 mmol)의 용액에 브롬화알릴(14.9 mL, 172.7 mmol) 및

$K_2CO_3$ (29.8 g, 215.9 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 셀라이트를 통해 불용성 염을 여과시킨 후, 여액을 감압하에 증발시키고, 잔사를 EtOAc(500 mL)에 용해시켰다. 유기 용액을 염수로 세척하고,  $MgSO_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하여 표제 화합물을 수득하였다(44.1 g, 144.3 mmol, 100%). 미정제의 잔사를 더 정제하지 않고 다음 단계에 계속 사용하였다.

【0325】  $^1H$  NMR(400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.49(d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 7.16(d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 6.09–6.00(m, 1H), 5.48(dd,  $J$  = 17.2 Hz, 1.2 Hz, 1H), 5.35(dd,  $J$  = 10.6 Hz, 1.4 Hz, 1H), 4.63–4.61(m 2H), 3.93(s, 3H);  $[M+H]^+$  305.

【0326】 단계 3: 메틸 4-알릴-5-브로모-2-클로로-3-하이드록시벤조에이트(화합물 c31)

【0327】 0℃에서 질소 대기하에  $CH_2Cl_2$ (150 mL) 중의 메틸 3-(알릴옥시)-5-브로모-2-클로로벤조에이트(10.0 g, 32.7 mmol)의 용액에 다이이소부틸알루미늄 클로라이드(헥산 중 25%, 64.0 mL)를 적가(0.5 내지 1시간)하였다. 혼합물을 실온으로 서서히 승온하고, 실온에서 12시간 동안 더 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고 1 M HCl(50 mL)을 가하여 반응을 종결시킨 후, EtOAc(150 mL x 2)로 추출

하였다. 유기층을 합하여  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하여 표제 화합물을 수득하였다(9.9 g, 32.3 mmol, 99%). 미정제의 잔사를 더 정제하지 않고 다음 단계에 계속 사용하였다.

【0328】  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.23(s, 1H), 6.20(s, 1H), 5.96-5.86(m, 1H), 5.11-5.07(m, 2H), 3.92(s, 3H), 3.65(dt,  $J = 5.4$  Hz, 1.4 Hz, 2H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  305.

【0329】 단계

4:

메틸

5-브로모-2-클로로-3-하이드록시-4-(2-하이드록시에틸)벤조에이트(화합물 c33)

【0330】 방법 A) 알데하이드의 환원을 통한 합성

【0331】  $0^\circ\text{C}$ 에서 THF/ $\text{H}_2\text{O}$ (100 mL/100 mL) 중의 메틸 4-알릴-5-브로모-2-클로로-3-하이드록시벤조에이트(9.9 g, 32.3 mmol)의 혼합물에  $\text{NaIO}_4$ (20.8 g, 97.0 mmol) 및  $\text{OsO}_4$ (82 mg, 0.32 mmol)를 첨가하였다.  $0^\circ\text{C}$ 에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온으로 승온하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하여 불용성 물질을 제거하였다. 여액을  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (100 mL)의 포화 용액에 붓고, 혼합물을  $\text{EtOAc}$ (200 mL x 2)로 추출하였다. 유기층을  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하여 메틸 5-브로모-2-클로로-3-하이드록시-4-(2-옥소에틸)벤

조에이트(화합물 **c32**)을 수득하였다(9.0 g, 29.4 mmol, 91%). 미정제의 잔사를 더 정제하지 않고 다음 단계에 계속 사용하였다.  $[M+H]^+$  307.

【0332】 0℃에서 질소 대기하에 THF(200 mL) 중의 메틸 5-브로모-2-클로로-3-하이드록시-4-(2-옥소에틸)벤조에이트(20.1 g, 65.3 mmol)의 용액에 NaBH<sub>4</sub>(2.72 g, 71.8 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물에 포화 NH<sub>4</sub>Cl(100 mL)을 가하여 반응을 종결시키고 EtOAc(100 mL x 2)로 추출하였다. 유기층을 합하여 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다(19.9 g). EtOAc(20 mL) 중의 잔사의 현탁액에 헥산(10 내지 20 mL)을 첨가하였다. 생성된 침전물을 여과시켜 취합하고 헥산(50 mL)으로 세척하였다. 침전물을 고진공하에 건조시켜 표제 화합물(14.3 g, 72%)을 수득하였다.

【0333】 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.68(s, 1H), 7.35 (s, 1H), 3.97-3.93(m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.21 (t, J = 6.2 Hz, 2H);  $[M+H]^+$  309.

【0334】 방법 B) 오존화 이후 환원을 통한 합성

【0335】 -78℃에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH(150 mL/35 mL) 중의 메틸 4-알릴-5-브로모-2-클로로-3-하이드록시벤조에이트(10.2 g, 33.4 mmol, 80% 순도)에 오존 가스를 4시간 동안 버블링시켰다(용액이 황색에서 연녹색으로 변함). 오존 첨가를 중단한 후, 녹색이 탈색될 때까지 반응 용액에 질소를 퍼징하였다(용액이 황색으로 변함).

-78℃에서 붕수소화나트륨(2.5 g, 66.8 mmol)을 조금씩 첨가하였다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 실온으로 승온하고, 농축하고, EtOAc에 현탁하고 농축하였다. 잔사에 1 N HCl 수용액(200 mL)을 첨가하고 30분 동안 교반하였다. 침전물을 여과시켜 취합하였다(정량적, 80% 순도). 침전물을 EtOAc에 현탁하고 교반하였다. 생성된 혼합물에 헥산을 서서히 첨가하였다. 여과에 의해 표제 화합물을 수득하였다(7.9 g, 76.4%, 92% 순도).

【0336】 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, MeOD) δ 7.57(s, 1H), 3.93(s, 3H), 3.76(t, J = 7.24 Hz, 2H), 3.20(t, J = 7.28 Hz, 2H); [M+H]<sup>+</sup> 309.

【0337】 단계 5: 메틸 4-브로모-7-클로로-2,3-다이하이드로벤조푸란-6-카복실레이트(화합물 c34)

【0338】 빌스마이어(Vilsmeier) 시약의 제조: 실온에서 N,N-다이메틸폼아미드(7.9 mL, 102.2 mmol)의 용액에 SOCl<sub>2</sub>(7.5 mL, 102.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공하에 농축하여 흡습성 백색 고체를 수득하였다.

【0339】 0℃에서 DMF(100 mL) 중의 빌스마이어 시약(13.08 g, 102.2 mmol)의 혼합물에 DMF(130 mL) 중의 메틸 5-브로모-2-클로로-3-하이드록시-4-(2-하이드록시에틸)벤조에이트(21.08 g, 68.10 mmol)를 서서히 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동

안 0℃에서 15℃까지 교반하였다(점차적으로 승온시킴). 반응 혼합물에 0℃의 DMF(38 mL) 중의 트라이에틸아민(38 mL, 272.4 mmol)을 가하여 반응을 종결시켰다. 10분 동안 교반한 후, 0℃에서 혼합물을 물(1400 mL)에 붓고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 여과시켜 취합하고, 물로 세척하고, 건조시키고, 진공하에 농축하여 표제 화합물(13.0 g, 44.6 mmol, 65%)을 연황색 고체로 수득하였다.

【0340】  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.53(s, 1H), 4.75(t,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 3.91(s, 3H), 3.33(t,  $J$  = 8.8 Hz, 2H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  291.

【0341】 단계 6: (4-브로모-7-클로로-2,3-다이하이드로벤조푸란-6-일)메탄올 (화합물 c35)

【0342】 실온에서 THF/EtOH(150 mL/75 mL) 중의 메틸 4-브로모-7-클로로-2,3-다이하이드로벤조푸란-6-카복실레이트(13.0 g, 44.7 mmol)의 혼합물에 붕수소화나트륨(5.07 g, 133.98 mmol)을 서서히 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물에 0℃의 포화  $\text{NH}_4\text{Cl}$ 을 가하여 반응을 종결시키고 EtOAc(수성 pH ~7.0)로 추출하였다. 유기층을  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하여 표제 화합물(11.7 g, 44.4 mmol, 99%)를 백색 고체로 수득하였다. 미정제의 생성물을 더 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

【0343】  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.15(s, 1H), 4.73(m, 4H), 3.29(t, J = 8.8

Hz, 2H), 1.91(t, J = 6.4 Hz, 1H);  $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$  245.

【0344】 단계 7: 4-브로모-7-클로로-2,3-다이하이드로벤조푸란-6-카브알데하이드(화합물 c36)

【0345】 실온에서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (450 mL) 중의 (4-브로모-7-클로로-2,3-다이하이드로벤조푸란-6-일)메탄올(11.7 g, 44.4 mmol)의 용액에 PCC(14.4 g, 66.6 mmol, 피리딘 클로로크로메이트)를 서서히 첨가하였다. 8시간 동안 교반한 후, 실리카-겔 패드를 사용하여 침전물을 여과시키고  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 세척하였다. 여액을 진공하에 농축하여 표제 화합물(10.4 g, 39.8 mmol, 90%)을 백색 고체로 수득하였다. 미정제의 생성물을 더 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

【0346】  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.33(s, 1H), 7.59(s, 1H), 4.79(t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.35(t, J = 8.8 Hz, 2H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  261.

【0347】 단계 8: (4-브로모-7-클로로-2,3-다이하이드로벤조푸란-6-일)(4-사이클로프로필페닐)메탄올(화합물 c39)

【0348】 (4-사이클로프로필페닐)마그네슘 브로마이드(화합물 **c38**)의 제조:  
 마그네슘(조각, 1.1 g, 46.6 mmol)을 함유하는 250 mL 3목-플라스크를 화염-건조시켰다. 질소 대기하에 플라스크에 응축기 및 첨가 깔때기를 장착하였다. 무수 THF(32.4 mL) 중의 4-사이클로프로필페닐 브로마이드(PepTech, USA)(6.0 mL, 42.4 mmol)를 첨가 깔때기로 옮겼다. 약 5 mL의 4-사이클로프로필페닐 브로마이드 용액을 사용하여 그리나르(Grignard) 반응을 개시하였다. 남은 브로마이드 용액을 실온에서 4시간 동안 첨가하였다. 생성된 용액을 다음 단계에 바로 사용하였다.

【0349】 0℃에서 질소 대기하에 무수 THF(170 mL) 중의 4-브로모-7-클로로-2,3-다이하이드로벤조푸란-6-카르보알데하이드(4.6 g, 17.6 mmol)의 용액에 (4-사이클로프로필페닐)마그네슘 브로마이드(화합물 **c38**)의 새로 제조한 용액(THF 중의 0.85 M 30.0 mL, 26.4 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물(100 mL)을 가하여 반응을 종결시키고 EtOAc(100 mL)로 추출하였다. 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과하고, 진공하에 농축하여 미정제의 표제 화합물을 수득하였다(7.6 g, 20.0 mmol, 114%). 미정제의 잔사를 더 정제하지 않고 다음 단계에 계속 사용하였다.  $[M-H_2O]^+$  361.

【0350】 단계 9: 4-브로모-7-클로로-6-(4-사이클로프로필벤질)-2,3-다이하이드로벤조푸란(화합물 **c40**)

【0351】 -20℃에서 질소 대기하에  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$ (100 mL/100 mL) 중의 (4-브로모-7-클로로-2,3-다이하이드로벤조푸란-6-일)(4-사이클로프로필페닐)메탄올(7.6 g, 20.0 mmol)의 용액에 트라이에틸실란(4.6 mL, 40 mmol) 및 삼플루오르화 붕소 다이에틸 에테레이트(3.8 mL, 30 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 점차적으로 승온하고, 실온에서 50분 동안 더 교반하였다. 반응 혼합물에 포화  $\text{NaHCO}_3$  용액(200 mL)을 서서히 첨가하여 반응을 종결시키고, EtOAc(100 mL)로 추출하였다. 유기층을  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(4.4 g, 12.1 mmol, 2 단계 85%)을 수득하였다.

【0352】  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.07(d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 6.99(d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 6.80(s, 1H), 4.70(t,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 3.97(s, 2H), 3.26(t,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 1.88-1.84(m, 1H), 0.95-0.90(m, 2H), 0.68-0.64(m, 2H).

【0353】 단계 10: (3R,4S,5R,6R)-2-(7-클로로-6-(4-사이클로프로필벤질)-2,3-다이하이드로벤조푸란-4-일)-3,4,5-트리스(트라이메틸실릴옥시)-6-((트라이메틸실릴옥시)메틸)테트라하이드로-2H-피란-2-올(화합물 c41)

【0354】 -78℃에서 질소 대기하에 테트라하이드로푸란(80 mL) 중의 4-브로모-7-클로로-6-(4-사이클로프로필벤질)-2,3-다이하이드로벤조푸란(5.16 g, 14.2

mmol)의 용액에 n-부틸리튬(헥산 중 2.5 M, 7.38 mL, 18.4 mmol)을 적가하였다.

동일 온도에서 40 내지 60분 동안 교반한 후에(황색 용액), 테트라하이드로푸란(20 mL) 중의

(3R,4S,5R,6R)-3,4,5-트리스((트라이메틸실릴)옥시)-6-(((트라이메틸실릴)옥시)메틸)테트라하이드로-2H-피란-2-온(화합물 **c11**; 8.6 g, 18.4 mmol)의 (-78℃에서) 미리-냉각시킨 용액을 20분 동안 캐놀러에 의해 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 동일 온도에서 2 내지 3시간 동안 교반하였다(황색 용액).

【0355】 반응 혼합물에 -78℃에서 1% 아세트산(20 mL)을 가하여 반응을 종결시킨 다음, 감압하에 증발시켜 휘발물질을 제거하였다. 수성 잔사를 EtOAc(150 mL x 2)로 추출하였다. 유기층을 합하여 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에 농축하여 미정제의 표제 화합물(11.8 g, 정량적)을 연황색 오일로 수득하였다. 미정제의 잔사를 더 정제하지 않고 다음 단계에 계속 사용하였다.

【0356】 단계 11: (3R,4S,5S,6R)-2-(7-클로로-6-(4-사이클로프로필벤질)-2,3-다이하이드로벤조푸란-4-일)-6-(하이드록시메틸)-2-메톡시테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이올(화합물 **c42**)

【0357】 0℃에서 MeOH(150 mL) 중의 미정제의 잔사 (3R,4S,5R,6R)-2-(7-클로로-6-(4-사이클로프로필벤질)-2,3-다이하이드로벤조푸란-4-일)-3,4,5-트리스(트라이메틸실릴옥시)-6-(((트라이메틸실릴옥시)메틸)테트라하이드로-2H-피란-2-올; 11.8

g)에  $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$  (1.5 mL, 23.5 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 18시간 동안 실온으로 승온시킨 다음, 0℃의 포화  $\text{NaHCO}_3$ 을 가하여 반응을 종결시켰다. 혼합물을 감압하에 증발시켜 휘발물질을 제거하였다. 수성 잔사를  $\text{EtOAc}$ (100 mL x 2)로 추출하였다. 유기층을 합하여  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하여 미정제의 표제 화합물(6.0 g, 88%, 2 단계)을 황색 고체로 수득하였다.  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  499 및  $[\text{M}-\text{OMe}]^+$  445.

**【0358】** 단계 12: (3R,4R,5S,6R)-2-(7-클로로-6-(4-사이클로프로필벤질)-2,3-다이하이드로벤조푸란-4-일)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이올(화합물 c43)

**【0359】** -50 내지 -45℃에서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$ (v:v=1:1, 120 mL) 중의 (3R,4S,5S,6R)-2-(7-클로로-6-(4-사이클로프로필벤질)-2,3-다이하이드로벤조푸란-4-일)-6-(하이드록시메틸)-2-메톡시테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이올(6.0 g, 12.6 mmol)의 교반된 용액에  $\text{Et}_3\text{SiH}$ (6.0 mL, 37.8 mmol)를 첨가한 후 -50 내지 -45℃에서  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (3.2 mL, 25.2 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 3 내지 3.5시간 동안 -10 내지 0℃까지 승온시킨 후 포화  $\text{NaHCO}_3$ (130 mL)을 가하여 반응을 종결시켰다. 혼합물을 감압하에 증발시켜 휘발물질을 제거하고 생성된 잔사를

EtOAc(150 mL x 2)로 추출하였다. 유기층을 합하여  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하여 미정제의 표제 화합물(5.8 g, 12.9 mmol, 102%)을 황색 고체로 수득하였다.  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  469.

**【0360】** 단계 13: (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(아세톡시메틸)-6-(7-클로로-6-(4-사이클로프로필벤질)-2,3-다이하이드로벤조푸란-4-일)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이일 트리아세테이트(화합물 c27)

**【0361】** 실온에서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (120 mL) 중의 (3R,4R,5S,6R)-2-(7-클로로-6-(4-사이클로프로필벤질)-2,3-다이하이드로벤조푸란-4-일)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이올(5.8 g, 12.9 mmol)의 용액에 DMAP(1.9 g, 15.5 mmol) 및  $\text{Ac}_2\text{O}$ (9.7 mL, 103.76 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 18시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물에 물(120 mL)을 가하여 반응을 종결시켰다. 생성된 혼합물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (100 mL x 2)로 추출하였다. 1 M HCl 및 염수로 세척한 후, 유기층을 합하여  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 증발시켰다(7.0 g, 미정제). EtOH(45 mL)에 슬러리화된 잔사를 80℃에서 1시간 동안 가열 환류시켰다. 혼합물을 18시간 동안 교반하면서 실온으로 냉각시켰다. 생성된 침전물을 여과시키고, EtOH로 세척하고, 진공하에 농축하여 표제 화합물(4.7 g, 7.6 mmol, 59%)을 백색 고체로 수득하였다.

【0362】  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.04-7.02(m, 2H), 6.98-6.95(m, 2H), 6.53(s, 2H), 5.29-5.24(m, 1H), 5.18-5.12(m, 2H), 4.71-4.65(m, 2H), 4.31-4.26(m, 1H), 4.25-4.22(m, 1H), 4.15-4.11(m, 1H), 4.15-4.11(m, 1H), 4.05-3.91(m, 2H), 3.79-3.74(m, 1H), 3.40-3.35(m, 2H), 2.60(s, 3H), 2.05(s, 3H), 1.99(s, 3H), 1.88-1.81(m, 1H), 1.66(s, 3H), 0.94-0.89(m, 2H), 0.66-0.61(m, 2H);  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  637.

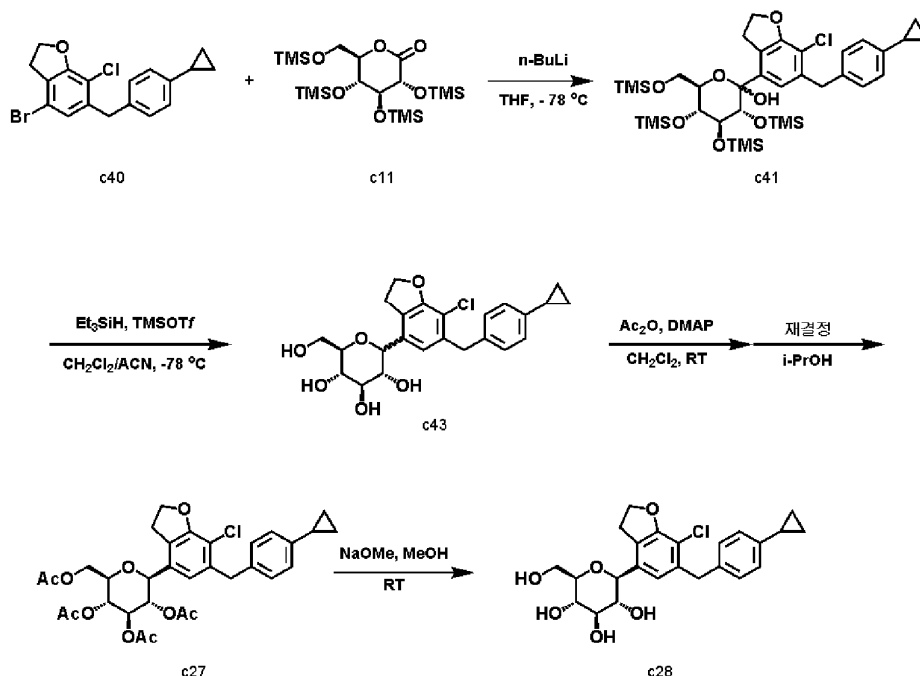
【0363】 단계 14: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-클로로-6-(4-사이클로프로필벤질)-2,3-다이하이드로벤조푸란-4-일)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이올(화합물 c28)

【0364】 THF/MeOH(5.4 mL/10.8 mL; 0.15 M) 중의 (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(아세톡시메틸)-6-(7-클로로-6-(4-사이클로프로필벤질)-2,3-다이하이드로벤조푸란-4-일)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이일 트라이아세테이트(1.5 g, 2.44 mmol)의 용액에 4 M NaOH 수용액(2.8 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 용액을 0℃로 냉각시킨 후 1 N HCl로 중화시켰다. 반응 용액을 EtOAc 및 물로 희석하였다. 유기층을 분리하고, 수성층을 EtOAc로 2회 추출하였다. 유기층을 합하여  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하여 미정제(crude)의 표제 화합물을 수득하였다.

【0365】 상기 미정제의 표제 화합물에 톨루엔(8 mL)을 가하여 현탁액을 만들고, 40℃에서 30분 동안 가열(점성 용액 → 투명 용액 → 백색 고체 생성)한 뒤, 실온으로 냉각하였다. 슬러리를 여과 깔때기에서 여과시키고, 케이크를 2 케이크 부피의 톨루엔으로 세척하였다. 습윤 케이크를 진공하에 건조시켜 1.0 g(2.24 mmol; 정량적)의 표제 화합물을 수득하였다. 또한, 이상의 단계 1~14의 합성 경로에 따른 실시예 1의 최종 화합물의 총 수율은 약 12%로 계산되었다.

【0366】  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.02(d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 6.92(d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 6.81(s, 1H), 4.59(t,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 4.11(d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 3.96(ABq,  $\Delta v_{\text{AB}}$  = 19.0 Hz,  $J_{\text{AB}}$  = 15.2 Hz, 2H), 3.87-3.84(m, 1H), 3.67-3.63(m, 1H), 3.47-3.37(m, 3H), 3.35-3.33(m, 3H), 1.85-1.79(m, 1H), 0.91-0.86(m, 2H), 0.61-0.57(m, 2H);  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  469.

【0367】 실시예 2: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-클로로-6-(4-사이클로프로필벤질)-2,3-다이하이드로벤조푸란-4-일)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이올의 합성



【0368】

【0369】

【0370】 단계 1: (3R,4S,5R,6R)-2-(7-클로로-6-(4-사이클로프로필벤질)-2,3-다이하이드로벤조푸란-4-일)-3,4,5-트리스(트라이메틸실릴옥시)-6-((트라이메틸실릴옥시)메틸)테트라하이드로-2H-피란-2-올(화합물 **c41**)

【0371】 -78℃에서 질소 대기하에 테트라하이드로푸란(140mL) 중의 4-브로모-7-클로로-6-(4-사이클로프로필벤질)-2,3-다이하이드로벤조푸란(화합물 **c40**, 5.00 g, 13.8 mmol)의 용액에 n-부틸리튬(헥산 중 2.5 M, 8.28 mL, 20.7 mmol)을 적가하였다. 동일 온도에서 5분 동안 교반한 후에, 테트라하이드로푸란 중의 TMS-보호된 락톤(화합물 **c11**; 7.70 g, 16.6 mmol)의 용액을 30분 동안 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 동일 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 0℃의 포화  $\text{NH}_4\text{Cl}$  수용액(300 mL)을 가하여 반응을 종결시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하여 미정제의 표제 화합물 (10.3 g, 정량적)을 노란색 오일로 수득하였다. 미정제의 잔사를 더 정제하지 않고 다음 단계에 계속 사용하였다.

【0372】 단계 2: (3R,4R,5S,6R)-2-(7-클로로-6-(4-사이클로프로필벤질)-2,3-다이하이드로벤조푸란-4-일)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이올(화합물 c43)

【0373】 -78℃에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(70 mL) 및 CH<sub>3</sub>CN(70 mL) 중의 미정제의 (3R,4S,5R,6R)-2-(7-클로로-6-(4-사이클로프로필벤질)-2,3-다이하이드로벤조푸란-4-일)-3,4,5-트리스(트라이메틸실릴옥시)-6-((트라이메틸실릴옥시)메틸)테트라하이드로-2H-피란-2-올(10.3 g)에 트라이에틸실란(8.8 mL, 55.2 mmol) 및 TMSOTf(10 mL, 55.2 mmol)를 첨가하였다. -78℃에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물에 0℃의 물(200 mL)을 가하여 반응을 종결시키고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(300 mL)로 추출하였다. 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하여 미정제의 표제 화합물 (6.3 g, 정량적)을 노란색 고체로 수득하였다. 미정제의 잔사를 더 정제하지 않고 다음 단계에 계속 사용하였다.

**【0374】** 단계 3: (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(아세톡시메틸)-6-(7-클로로-6-(4-사이클로프로필벤질)-2,3-다이하이드로벤조푸란-4-일)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이일 트리아세테이트(화합물 **c27**)

**【0375】** 실온에서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (140 mL) 중의 (3R,4R,5S,6R)-2-(7-클로로-6-(4-사이클로프로필벤질)-2,3-다이하이드로벤조푸란-4-일)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이올 (6.3 g, 13.8 mmol)의 용액에 DMAP (0.84 g, 6.9 mmol) 및  $\text{Ac}_2\text{O}$  (13.0 mL, 13.8 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 18시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물에 물 (120 mL)을 가하여 반응을 종결시키고 DCM (200 mL)으로 추출하였다. 유기층을  $\text{NaHCO}_3$  수용액 (100 mL)로 세척하고  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시킨 뒤, 여과하고 진공하에 농축하였다. 이소프로필알콜 (20 mL)에 슬러리화된 잔사를  $80^\circ\text{C}$ 에서 10분 동안 가열하고 실온으로 냉각시킨 뒤, 생성된 침전물을 여과하고 진공하에 농축하여  $\beta$ -형태의 표제 화합물 (4.52 g, 7.35 mmol, 53%)을 백색 고체로 수득하였다.

**【0376】**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.04–7.02 (m, 2H), 6.98–6.95 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 5.29–5.24 (m, 1H), 5.18–5.12 (m, 2H), 4.71–4.65 (m, 2H), 4.31–4.26 (m, 1H), 4.25–4.22 (m, 1H), 4.15–4.11 (m, 1H), 4.05–3.91 (m, 2H), 3.79–3.74 (m, 1H), 3.40–3.35 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.88–1.81 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 0.94–0.89 (m, 2H), 0.66–0.61 (m, 2H);  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  637.

**【0377】 단계 4:** (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-클로로-6-(4-사이클로프로필벤질)-2,3-다이하이드로벤조푸란-4-일)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이올(화합물 c28)

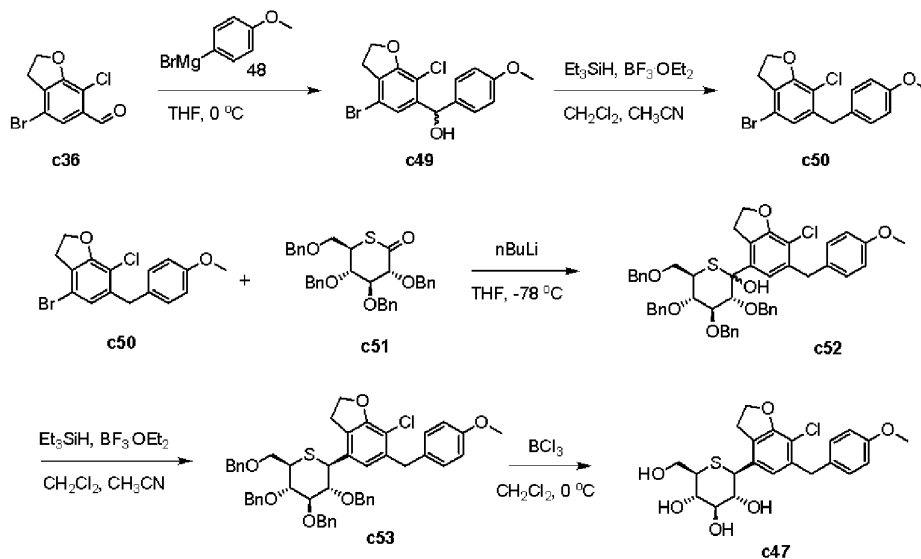
**【0378】** MeOH(70 mL) 중의 (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(아세톡시메틸)-6-(7-클로로-6-(4-사이클로프로필벤질)-2,3-다이하이드로벤조푸란-4-일)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이일 트리아세테이트(4.52 g, 7.35 mmol)의 용액에 NaOMe(25 중량%, 0.35 mL)를 첨가하였다. 실온에서 18시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 진공하에 농축하고, 물(200 mL)로 희석하고, EtOAc(300 mL)로 추출하였다. 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 잔사를 톨루엔 중에서 재결정화시켜 정제하여 β-형태의 표제 화합물(3.16 g, 96%)을 노란색 고체로 수득하였다.

**【0379】** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.02 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 4.59 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.11 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.96 (ABq, Δ<sub>v</sub> AB = 19.0 Hz, JAB = 15.2 Hz, 2H), 3.87-3.84 (m, 1H), 3.67-3.63 (m, 1H), 3.47-3.37 (m, 3H), 3.35-3.33 (m, 3H), 1.85-1.79 (m, 1H), 0.91-0.86 (m, 2H), 0.61-0.57 (m, 2H); [M+Na]<sup>+</sup> 469.

**【0380】 실시예 3:** (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-클로로-6-(4-메톡시벤질)-2,3-다

이하이드로벤조푸란-4-일)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-티오피란-

3,4,5-트라이올의 합성



【0381】

【0382】

【0383】 단계 1: (3R,4S,5S,6R)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-((벤질옥시)메틸)-2-(7-클로로-6-(4-메톡시벤질)-2,3-다이하이드로벤조푸란-4-일)테트라하이드로-2H-티오피란-2-올(화합물 c52)

【0384】 4-브로모-7-클로로-2,3-다이하이드로벤조푸란-6-카르보알데하이드(화합물 c36)을 출발물질로 상기 실시예 1의 단계 8의 합성 절차를 반복하되, 그리나르 시약으로서 (4-메톡시페닐)마그네슘 브로마이드(화합물 48)을 사용하여 (4-브로모-7-클로로-2,3-다이하이드로벤조푸란-6-일)(4-메톡시페닐)메탄올(화합물 c49)을 제조하였다. 이후 (4-브로모-7-클로로-2,3-다이하이드로벤조푸란-6-일)(4-메톡시페닐)메탄올(화합물 c49)을 출발물질로 상기 실시예 1의 단계 9의 합성 절차를 반

복하여 4-브로모-7-클로로-6-(4-메톡시벤질)-2,3-다이하이드로벤조푸란(화합물 c50)을 제조하였다.

【0385】 -78℃에서 질소 대기하에 테트라하이드로푸란(8 mL) 중의 4-브로모-7-클로로-6-(4-메톡시벤질)-2,3-다이하이드로벤조푸란(화합물 c50, 859 mg, 2.43 mmol)의 용액에 n-부틸리튬(헥산 중 2.5 M, 1.3 mL, 3.24 mmol)을 적가하고, 혼합물을 동일 온도에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 테트라하이드로푸란(4 mL) 중의 (3R,4S,5S,6R)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-((벤질옥시)메틸)테트라하이드로-2H-티오피란-2-온(화합물 c51, 898 mg, 1.62 mmol, 상기 화합물은 문헌 [H. Driguez and B. Henrissat, Tetrahedron Lett. 1981, 22, 5061-5062; Kakinuma, H., et al., J. Med. Chem. 2010, 53, 3247-3261]을 참조하여 합성되었음)의 용액을 적가하고, 혼합물을 동일 온도에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 염화암모늄 용액을 첨가하여 반응을 종결시켰다. 첨가가 완료된 후, 용액은 점차적으로 실온으로 상승되었다. 유기층을 분리하고, 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 합하여 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하여 미정제의 화합물 (3R,4S,5S,6R)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-((벤질옥시)메틸)-2-(7-클로로-6-(4-메톡시벤질)-2,3-다이하이드로벤조푸란-4-일)테트라하이드로-2H-티오피란-2-올(정량적 수율)을 수득하였다.

【0386】 단계 2: 7-클로로-6-(4-메톡시벤질)-4-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-((벤질옥시)메틸)테트라하이드로-2H-티오피란-2-일)-2,3-다이하

이드로벤조푸란(화합물 c53)

【0387】 다이클로로메탄(16 mL) 중의 락톨(c52)의 -20℃에서 교반된 용액에 트라이에틸실란(1.6 mL, 9.72 mmol)에 이어 삼플루오르화 붕소 다이에틸 에테레이트(0.8 mL, 6.48 mmol)를, 반응 온도가 -20 내지 0℃로 유지되도록 하는 속도로 첨가하였다. 용액을 1.5시간에 걸쳐 0℃로 승온시킨 후 포화 중탄산나트륨 용액을 첨가하여 반응을 종결시켰다. 감압하에 유기 휘발물질을 제거한 후, 잔사를 에틸 아세테이트와 물에 분배시켰다. 수성층을 에틸 아세테이트로 추출한 후, 유기층을 합하여 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 미정제의 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(실리카겔, 3 내지 25%, 헥산 중 에틸 아세테이트)로 정제하여 미정제의 화합물 7-클로로-6-(4-메톡시벤질)-4-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-((벤질옥시)메틸)테트라하이드로-2H-티오피란-2-일)-2,3-다이하이드로벤조푸란(603 mg, 46%, 2 단계)을 백색 고체로 수득하였다.  $[M+Na]^+$  835.

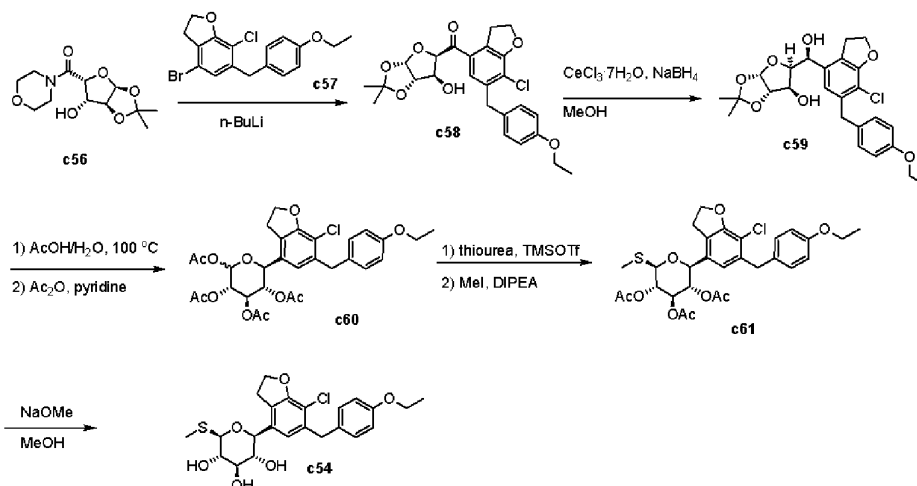
【0388】 단계 3: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-클로로-6-(4-메톡시벤질)-2,3-다이하이드로벤조푸란-4-일)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-티오피란-3,4,5-트라이올(화합물 c47)

【0389】 0℃에서 다이클로로메탄(8 mL) 중의 7-클로로-6-(4-메톡시벤질)-4-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-((벤질옥시)메틸)테트라하이드로-

2H-티오피란-2-일)-2,3-다이하이드로벤조푸란(**c53**, 570 mg, 0.70 mmol)의 용액에  $\text{BCl}_3$ (다이클로로메탄 중 1.0 M, 2.8 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응을 메탄올로 종결시킨 후, 용매를 감압하에 증발시켰다. 역상 예비 HPLC(Gilson, SunFire™ Prep, 물 중의 5 내지 50% 아세트니트릴 농도변화)로 정제하여 표제 화합물(18 mg, 6%)을 백색 고체로 수득하였다.

【0390】  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.07(d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 6.79(d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 6.76(s, 1H), 4.63(td,  $J$  = 8.0, 1.6 Hz, 2H), 3.95(s, 2H), 3.92(d,  $J$  = 3.6 Hz, 1H), 3.79-3.75(m, 3H), 3.74(s, 3H), 3.71(d,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 3.56(dd,  $J$  = 10.0, 8.8 Hz, 1H), 3.42-3.35(m, 2H), 3.24-3.20(m, 1H), 3.01-2.96(m, 1H), 0.90(t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H);  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  475.

【0391】 실시예 4: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-클로로-6-(4-에톡시벤질)-2,3-다이하이드로벤조푸란-4-일)-6-(메틸티오)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이올의 제조



【0392】

【0393】

【0394】 단계 1: ((3aS,5S,6R,6aS)-5-(하이드록시메틸)-2,2-다이메틸테트라하이드로푸로[3,2-d][1,3]다이옥솔-6-올

【0395】 실온에서 아세톤(190 mL) 중의 L-(-)-자일로스(19.15 g, 127.5 mmol) 및  $\text{MgSO}_4$ (30.72 g, 255.0 mmol)의 현탁액에 진한  $\text{H}_2\text{SO}_4$ (1.9 mL)를 첨가하였다. 12 시간 후에, 반응 혼합물(모든 L-(-)-자일로스가 소비되었음)을 여과시키고, 취합된 고체를 아세톤(1회 세척당 20 mL)으로 2회 세척하였다. 황색 여액을 교반하면서  $\text{NH}_4\text{OH}$  용액으로 pH 약 9로 중화시켰다. 현탁된 고체를 여과시켜 제거하였다. 여액을 농축하여 비스-아세토나이드 중간체를 황색 오일로 수득하였다. 황색 오일을 물(5 mL)에 현탁한 다음, 물 중의 1 N  $\text{HCl}$  용액으로 pH를 9에서 2로 조정하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 pH가 약 7이 될때까지 물 중의 25%(w/w)  $\text{K}_3\text{PO}_4$ 를 첨가하여 중화시켰다. 혼합물을

EtOAc로 추출하였다. 유기층을  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 미정제의 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(12.63 g, 52%)을 황색 오일로 수득하였다.

【0396】  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  5.88(d,  $J$  = 4.0 Hz, 1H), 4.47(d,  $J$  = 4.0 Hz, 1H), 4.18-4.14(m, 1H), 4.11(d,  $J$  = 2.8 Hz, 1H), 3.83-3.71(m, 2H), 1.45(s, 3H), 1.29(s, 3H).

【0397】 단계 2: (3aS,5R,6S,6aS)-6-하이드록시-2,2-다이에틸테트라하이드로푸로[3,2-d][1,3]다이옥솔-5-카복실산

【0398】 실온에서 아세톤/물(120 mL/40 mL) 중의 ((3aS,5S,6R,6aS)-5-(하이드록시메틸)-2,2-다이에틸테트라하이드로푸로[3,2-d][1,3]다이옥솔-6-올(14.6 g, 76.7 mmol),  $\text{NaHCO}_3$ (19.3 g, 230.3 mmol) 및 NaBr(1.6 g, 15.4 mmol)의 용액에 TEMPO(0.24 g, 1.5 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃로 냉각한 다음, 트라이클로로이소시아누르산(17.8 g, 76.7 mmol)을 조금씩 첨가하였다. 현탁액을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 메탄올(2.0 mL)을 첨가하고 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과시키고, 아세톤(2회, 세척당 20 mL)으로 세척하였다. 유기 용매를 진공하에 제거하고, 수성층을 EtOAc로 추출하고, 유기층을 진공하에 농축하였다. 아세톤을 첨가하고 혼합물을 여과시켰다. 여액을 농축

하여 목적하는 산(9.0 g, 58%)을 연황색 고체로 수득하였다.

【0399】 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 5.98(d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.71(d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.51(d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.36(d, J = 3.6 Hz, 1H), 1.45(s, 3H), 1.31(s, 3H).

【0400】 단계 3: ((3aS,5R,6S,6aS)-6-하이드록시-2,2-다이메틸테트라하이드로푸로[3,2-d][1,3]다이옥솔-5-일)(모폴리노)메타논(화합물 c56)

【0401】 실온에서 테트라하이드로푸란 중의 (3aS,5R,6S,6aS)-6-하이드록시-2,2-다이메틸테트라하이드로푸로[3,2-d][1,3]다이옥솔-5-카복실산(9.0 g, 44.2 mmol) 및 HBTU(25.1 g, 66.3 mmol, N,N,N',N'-테트라메틸-O-(1H-벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트)의 현탁액에 4-메틸모폴린(7.3 mL, 66.3 mmol)을 첨가하였다. 1 시간 후에, 모폴린(5.8 mL, 66.3 mmol)을 실온에서 혼합물에 첨가하였다. 12 시간 후에, 생성 혼합물을 여과시키고, 여과 케이크를 테트라하이드로푸란으로 세척하였다. 여액을 진공하에 농축시키고, 미정제의 물질을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(5.8 g, 48%)을 황색 고체로 수득하였다.

【0402】 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6.01(d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.10(s, 1H), 4.59(d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.57(d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.47(d, J = 2.4 Hz, 1H),

3.85-3.62(m, 6H), 3.53-3.49(m, 2H), 1.49(s, 3H), 1.33(s, 3H).  $[M+H]^+$  274.

**【0403】 단계 4:** (7-클로로-6-(4-에톡시벤질)-2,3-다이하이드로벤조푸란-4-일)((3aS,5R,6S,6aS)-6-하이드록시-2,2-다이메틸테트라하이드로푸로[2,3-d][1,3]다이옥솔-5-일)메타논(화합물 c58)

**【0404】** -78℃에서 THF(17.5 mL) 중의 4-브로모-7-클로로-6-(4-에톡시벤질)-2,3-다이하이드로벤조푸란(화합물 c57, 0.7 g, 1.90 mmol)의 용액에 n-BuLi(헥산 중 2.5 M 용액, 0.9 mL, 2.28 mmol)를 첨가하였다. 1 시간 후에, -78℃에서 THF(8.0 mL) 중의 ((3aS,5R,6S,6aS)-6-하이드록시-2,2-다이메틸테트라하이드로푸로[3,2-d][1,3]다이옥솔-5-일)(모폴리노)메타논(화합물 c56, 0.17 g, 0.63 mmol)을 혼합물에 적가하였다. 4 시간 후에, 생성된 혼합물에 포화 NH<sub>4</sub>Cl 용액을 가하여 반응을 종결시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 미정제의 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(Biotage Isolera™ FLASH Purification System)로 정제하여 표제 화합물(0.13 g, 43%)을 수득하였다;  $[M+H]^+$  475.

**【0405】 단계 5:** (3aS,5S,6R,6aS)-5-((S)-(7-클로로-6-(4-에톡시벤질)-2,3-다이하이드로벤조푸란-4-일)(하이드록시)메틸)-2,2-다이메틸테트라하이드로푸

로[2,3-d][1,3]다이옥솔-6-올(화합물 c59)

【0406】 메탄올(18 mL) 중의 (7-클로로-6-(4-에톡시벤질)-2,3-다이하이드로 벤조푸란-4-일)((3aS,5R,6S,6aS)-6-하이드록시-2,2-다이메틸테트라하이드로프로[2,3-d][1,3]다이옥솔-5-일)메타논(0.13 g, 0.27 mmol)의 용액에  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (0.12 g, 0.32 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 모든 고체가 용해될 때까지 교반하였다. 이어서, 혼합물을  $-78^\circ\text{C}$ 로 냉각시키고,  $\text{NaBH}_4$ (0.012 g, 0.32 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 혼합물을  $-78^\circ\text{C}$ 에서 2시간 동안 교반하고,  $0^\circ\text{C}$ 로 서서히 승온하고, 포화  $\text{NH}_4\text{Cl}$  용액을 가하여 반응을 종결시켰다. 혼합물을 감압하에 농축하여  $\text{CH}_3\text{OH}$ 를 제거한 다음,  $\text{EtOAc}$ 로 추출하고 포화  $\text{NaCl}$  용액으로 세척하였다. 유기층을  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 미정제의 표제 화합물을 고진공하에 건조시키고, 정제 없이 백색 고체로서 다음 단계에 사용하였다. (0.13 g, crude);  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  499.

【0407】 단계 6: (3S,4R,5S,6S)-6-(7-클로로-6-(4-에톡시벤질)-2,3-다이하이드로 벤조푸란-4-일)테트라하이드로-2H-피란-2,3,4,5-테트라일 테트라아세테이트(화합물 c60)

【0408】  $\text{AcOH}$ /물(4.0/2.5 mL) 중의 (3aS,5S,6R,6aS)-5-((S)-(7-클로로-6-(4-에톡시벤질)-2,3-다이하이드로 벤조푸란-4-일)(하이드록시)메틸)-2,2-다이메틸테트

라하이드로푸로[2,3-d][1,3]다이옥솔-6-올(0.13 g, 0.27 mmol)의 용액을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 냉각시키고 감압하에 농축하였다. 미정제의 오일을 0℃에서 피리딘(0.7 mL) 중의 아세트산 무수물(0.2 mL, 2.16 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 8시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물에 물을 가하여 반응을 종결시키고, EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하였다. 유기층을  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.16 g, 96%)을 백색 고체로 수득하였다;  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  627.

**【0409】** 단계 7: (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(7-클로로-6-(4-에톡시벤질)-2,3-다이하이드로벤조푸란-4-일)-6-(메틸티오)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이일 트리아세테이트(화합물 **c61**)

**【0410】** 1,4-다이옥산(3.1 mL) 중의 (3S,4R,5S,6S)-6-(7-클로로-6-(4-에톡시벤질)-2,3-다이하이드로벤조푸란-4-일)테트라하이드로-2H-피란-2,3,4,5-테트라일 테트라아세테이트(160 mg, 0.26 mmol) 및 티오우레아(39 mg, 0.52 mmol)의 용액에 TMSOTf(70  $\mu\text{L}$ , 0.39 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 4시간 동안 80℃로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 MeI(40  $\mu\text{L}$ , 0.65 mmol) 및 DIPEA(452  $\mu\text{L}$ , 2.60 mmol)를 첨가하고 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc로 희석하고 물로 세척하였다. 유기층을  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에

농축하였다. 미정제의 표제 화합물을 고진공하에 건조시키고, 정제 없이 백색 고체로서 다음 단계에 사용하였다. (150 mg, 48%);  $[M+Na]^+$  615.

**【0411】** 단계 8: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-클로로-6-(4-에톡시벤질)-2,3-다이하이드로벤조푸란-4-일)-6-(메틸티오)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이올(화합물 c54)

**【0412】** 실온에서  $CH_3OH$ (0.7 mL) 중의 (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(7-클로로-6-(4-에톡시벤질)-2,3-다이하이드로벤조푸란-4-일)-6-(메틸티오)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이일 트라이아세테이트(150 mg, 0.25 mmol)의 현탁액에 NaOMe (촉매량,  $CH_3OH$  중의 25% 용액)를 첨가하였다. 20 시간 후에, 생성된 혼합물을 진공하에 농축하였다. 미정제의 생성물을 EtOAc로 희석하고 막을 통해 여과시켰다. 미정제의 생성물을 예비 HPLC(Gilson system,  $CH_3CN/H_2O$ )로 정제하여 표제 화합물 (41 mg, 35%)을 수득하였다.

**【0413】**  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.09(d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 6.80(d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 6.68(s, 1H), 4.69-4.64 (m, 2H), 4.35(d,  $J$  = 10.0 Hz, 1H), 4.20(d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 4.02-3.88(m, 4H), 3.67-3.65(m, 2H), 3.61-3.58(m, 1H), 3.56-3.52(m, 1H), 3.42-3.40(m, 2H), 3.29-3.27 (m, 2H), 2.17(s, 3H), 1.40(t,  $J$  =

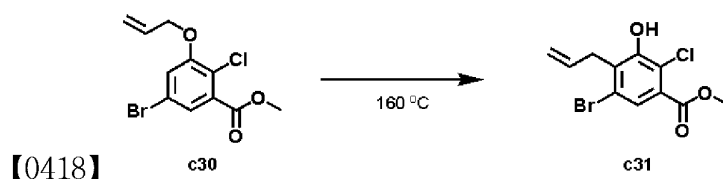
7.0 Hz, 3H) ;[M+Na]<sup>+</sup> 489.

**【0414】** 실시예 5: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-클로로-6-(4-에틸벤질)-2,3-다이하이드로벤조푸란-4-일)-6-(메틸티오)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이올의 제조

**【0415】** 상기 실시예 4의 합성 절차를 반복하되, 단계 4에서 4-브로모-7-클로로-6-(4-에톡시벤질)-2,3-다이하이드로벤조푸란 대신 4-브로모-7-클로로-6-(4-에틸벤질)-2,3-다이하이드로벤조푸란을 이용하여, 표제 화합물을 수득하였다.

**【0416】** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.10-7.90(m, 4H), 6.71(s, 1H), 4.68-4.62(m, 2H), 4.33(d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.18(d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.07-4.00(m, 2H), 3.63-3.57(m, 3H), 3.52-3.49(m, 1H), 3.39-3.37(m, 2H), 3.27-3.25(m, 2H), 2.60(q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.15(s, 3H), 1.20(t, J = 7.6 Hz, 3H) ;[M+Na]<sup>+</sup> 473.

**【0417】** 실험예 1: 자리옮김 반응 조건에 따른 수율 평가



【0419】

【0420】 (1) 아민계 용매를 사용하거나 또는 용매 없이 반응

【0421】 출발물질로서 메틸 3-(알릴옥시)-5-브로모-2-클로로벤조에이트(화합물 **c30**)를 160℃에서 자리옮김 반응시켜 메틸 4-알릴-5-브로모-2-클로로-3-하이드록시벤조에이트(화합물 **c31**)를 수득하고 수율을 계산하였다.

【0422】 이때 출발물질의 양과 반응 조건을 하기 표 1에 기재된 바와 같이 조절하고, 반응 용매로서 5M 다이에틸아민(DEA)을 사용하거나 또는 용매 없이 반응시켰다.

【0423】 그 결과, 수율이 최대 67%에서 더 이상 높아지지 않았다.

【0424】 【표 1】

| 시험<br>번호 | 출발물질<br>정제여부 | 출발물질<br>양 (g) | 반응 용매    | 반응<br>온도(℃) | 반응<br>시간(h) | 생성물<br>양 (g) | 수율<br>(%) |
|----------|--------------|---------------|----------|-------------|-------------|--------------|-----------|
| 1        | 미정제          | 5             | DEA (5M) | 160         | 6           | 2.0          | 40        |
| 2        | 미정제          | 11.2          | DEA (5M) | 160         | 13          | 6.4          | 57        |
| 3        | 미정제          | 10.6          | DEA (5M) | 160         | 18          | 7.1          | 67        |
| 4        | 미정제          | 5.4           | DEA (5M) | 160         | 24          | 3.4          | 63        |
| 5        | 미정제          | 10            | DEA (5M) | 160         | 13          | 5.7          | 57        |
| 6        | 미정제          | 1             | -        | 160         | 6           | 0.2          | 20        |
| 7        | 미정제          | 10            | -        | 160         | 5           | 2.9          | 29        |
| 8        | 미정제          | 10            | -        | 160         | 13          | 5.8          | 58        |
| 9        | 미정제          | 18.6          | -        | 160         | 12.5        | 11.1         | 60        |
| 10       | 미정제          | 13.6          | -        | 160         | 12          | 8.7          | 64        |
| 11       | 미정제          | 10            | -        | 160         | 18          | 6.1          | 61        |
| 12       | 정제           | 10.5          | -        | 160         | 12.5        | 4.8          | 46        |
| 13       | 정제           | 9.9           | -        | 160         | 18          | 3.3          | 33        |

【0425】

【0426】 (2) 루이스 산을 첨가하여 반응

【0427】출발물질로서 메틸 3-(알릴옥시)-5-브로모-2-클로로벤조에이트(화합물 c30)를 용매에 녹이고 자리옮김 반응시킨 뒤, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 4-알릴-5-브로모-2-클로로-3-하이드록시벤조에이트(화합물 c31)를 수득하고 수율을 계산하였다.

【0428】이때 반응 용매 및 온도를 루이스 산을 하기 표 2에 기재된 바와 같이 조절하고, 루이스 산을 첨가 또는 미첨가하여 반응시켰다.

【0429】그 결과, 루이스 산인 다이이소부틸알루미늄 클로라이드((i-Bu)<sub>2</sub>AlCl) 또는 다이에틸알루미늄 클로라이드(Et<sub>2</sub>AlCl)를 첨가했을 경우 수율이 80%까지 상승하였다.

【0430】 【표 2】

| 시험 번호 | 루이스 산                             | 반응 용매                              | 반응 온도   | 수율  |
|-------|-----------------------------------|------------------------------------|---------|-----|
| 1     | BCl <sub>3</sub>                  | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>    | -25℃~rt | 17% |
| 2     | (i-Bu) <sub>2</sub> AlCl          | 헥산/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 0℃~rt   | 71% |
| 3     | TiCl <sub>4</sub>                 | 메틸이미다졸                             | rt      | 미반응 |
| 4     | TiCl <sub>4</sub>                 | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>    | rt      | 미반응 |
| 5     | -                                 | 물                                  | rt      | 미반응 |
| 6     | BF <sub>3</sub> .OEt <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>    | 0℃~rt   | 미반응 |
| 7     | AlCl <sub>3</sub>                 | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>    | 0℃~rt   | 35% |
| 8     | (i-Bu) <sub>2</sub> AlCl          | 헥산/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 0℃~rt   | 80% |
| 9     | Et <sub>2</sub> AlCl              | 헥산/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 0℃~rt   | 72% |

【0431】

**【0432】 실험예 2: 고리화 반응 조건에 따른 수율 평가**

**【0433】 (1) 빌스마이어(Vilsmeier) 시약을 이용한 고리화**



**【0435】** 빌스마이어 시약 제조(제조시약A); 실온에서 N,N-다이메틸폼아미드 (5.6 mL, 74.24 mmol)의 용액에  $\text{SOCl}_2$  (5.3 mL, 72.24 mmol)를 첨가하고, 40℃에서 2 시간 동안 교반한 뒤, 진공하에 농축하여 흡습성 백색 고형의 빌스마이어 시약을 수득하였다.

**【0436】** 빌스마이어 시약 제조(제조시약B); 실온에서 N,N-다이메틸폼아미드 (2.9 mL, 37.07 mmol)의 용액에  $\text{SOCl}_2$  (2.7 mL, 37.07 mmol)를 첨가하고, 40℃에서 2 시간 동안 교반한 뒤, 진공하에 농축하여 흡습성 백색 고형의 빌스마이어 시약을 수득하였다.

**【0437】** 이후, DMF 중의 빌스마이어 시약의 혼합물에 DMF 중의 메틸 5-브로모-2-클로로-3-하이드록시-4-(2-하이드록시에틸)벤조에이트(화합물 **c33**)를 서서히 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하면서 고리화 반응시켜 메틸 4-브로모-7-클로로-2,3-다이하이드로벤조푸란-6-카복실레이트(화합물 **c34**)를 수득하고 수율을 계산하였다.

【0438】 이때 출발물질, 반응 온도 등을 하기 표 3에 기재된 바와 같이 조절하여 반응시켰다.

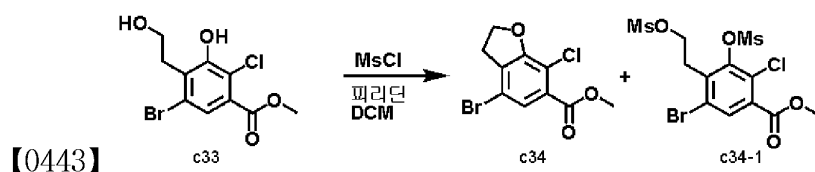
【0439】 그 결과, 고리화된 생성물이 대체적으로 높은 수율로 얻어졌으며, 다만 출발물질이 불순한 경우 수율이 낮게 회수되었다.

【0440】 【표 3】

| 시험<br>번호 | 출발물질<br>성상 | 출발물질<br>양 | 빌스마이어<br>시약 | 반응<br>온도 | 생성물<br>색상 | 생성물<br>양 | 수율  |
|----------|------------|-----------|-------------|----------|-----------|----------|-----|
| 1        | 갈색 고체      | 0.5 g     | Aldrich사    | -20℃     | 연황색       | 0.31 g   | 66% |
| 2        | 갈색 고체      | 1.0 g     | 제조시약A       | -20℃     | 연황색       | 0.66 g   | 70% |
| 3        | 갈색 고체      | 5.4 g     | 제조시약A       | -20℃     | 연황색       | 3.57 g   | 70% |
| 4        | 백색 고체      | 1.0 g     | 제조시약A       | 0~15℃    | 연황색       | 0.75 g   | 80% |
| 5        | 갈색 점성 고체   | 1.0 g     | 제조시약A       | 0~15℃    | 연황색       | 0.12 g   | 13% |
| 6        | 갈색 고체      | 7.6 g     | 제조시약B       | 0~15℃    | 연갈색       | 5.86 g   | 81% |

【0441】

【0442】 (2) 이탈기를 이용한 고리화



【0444】 출발물질로서 메틸 5-브로모-2-클로로-3-하이드록시-4-(2-하이드록시에틸)벤조에이트(화합물 c33)에 메실클로라이드(MsCl)을 용매와 함께 첨가하고 고리화 반응시켜 메틸 4-브로모-7-클로로-2,3-다이하이드로벤조푸란-6-카복실레이트(화합물 c34)를 수득하고 수율을 계산하였다.

【0445】 이때 반응물 사용량, 첨가 방법, 반응 조건 등을 하기 표 4에 기재된 바와 같이 조절하여 반응시켰다.

【0446】 그 결과, 간혹 높은 수율로 목적 화합물이 얻어지기도 하였으나, MsCl의 당량 조절과 적가에 따른 불편함이 있었다.

【0447】 【표 4】

| 시험<br>번호 | 반응물         | 용매      | 첨가 방법  | 반응<br>온도 | 반응<br>시간 | 생성물<br>(c34)<br>수율 | 부생성물<br>(c34-1)<br>수율 |
|----------|-------------|---------|--------|----------|----------|--------------------|-----------------------|
| 1        | MsCl 1.1 eq | 피리딘/DCM | 첨가     | -18℃     | 밤새       | 62%                | 34%                   |
| 2        | MsCl 3.3 eq | 피리딘/DCM | 2시간 적가 | rt       | 밤새       | 19%                | 35%                   |
| 3        | MsCl 3.3 eq | 피리딘/DCM | 2시간 적가 | rt       | 1시간      | 46%                | 47%                   |
| 4        | MsCl 1.2 eq | 피리딘/DCM | 2시간 적가 | 0℃       | 1시간      | 51%                | 46%                   |
| 5        | MsCl 1.2 eq | 피리딘/DCM | 2시간 적가 | 55℃      | 1시간      | 86%                | 9%                    |
| 6        | MsCl 1.1 eq | 피리딘/DCM | 미량 첨가  | 55℃      | 1시간      | 71%                |                       |
| 7        | MsCl 1.1 eq | 피리딘/DCM | 미량 첨가  | 55℃      | 1시간      | 56%                |                       |
| 8        | MsCl 1.1 eq | 피리딘/DCM | 2시간 적가 | 60℃      | 1시간      | 90%                |                       |

【0448】

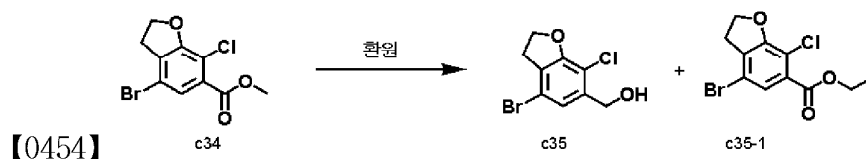
【0449】 (3) 할로젠화물 또는 미츠노부 반응을 이용한 고리화

【0450】 출발물질로서 메틸 5-브로모-2-클로로-3-하이드록시-4-(2-하이드록시에틸)벤조에이트(화합물 c33)를 할로젠화물 또는 미츠노부(Mitsunobu) 반응을 통해 고리화 반응시켜 메틸 4-브로모-7-클로로-2,3-다이하이드로벤조푸란-6-카복실레이트(화합물 c34)를 수득하고 수율을 계산하였다.

【0451】 이때, 할로겐화물을 이용한 고리화 반응에는 트라이페닐포스핀 ( $\text{PPh}_3$ ), 이미다졸, 요오드( $\text{I}_2$ ) 및 톨루엔이 조합된 시약이 사용되었고, 미츠노부 반응에는 트라이페닐포스핀( $\text{PPh}_3$ ), 다이이소프로필아조다이크아복실레이트(DIAD) 및 테트라하이드로푸란(THF)이 조합된 시약이 사용되었다.

【0452】 그 결과, 수율이 약 60%까지 얻어졌으나, 반응 후 발생하는 부산물인 트라이페닐포스핀 옥사이드를 제거해야 하는 불편함이 있었다.

### 【0453】 실험예 3: 환원 반응 조건에 따른 수율 평가



【0455】 출발물질로서 메틸 4-브로모-7-클로로-2,3-다이하이드로벤조푸란-6-카복실레이트(화합물 **c34**)에  $\text{NaBH}_4$ (3 eq)를 첨가하고 또한 루이스 산을 첨가 또는 미첨가한 뒤 용매 중에서 실온에서 환원 반응시켜 (4-브로모-7-클로로-2,3-다이하이드로벤조푸란-6-일)메탄올(화합물 **c35**)을 수득하고 수율을 계산하였다. 또한 부산생물1(화합물 **c35-1**)의 양도 함께 측정하였다.

**【0456】 (1)** 반응 용매 및 루이스 산 첨가량을 하기 표 5에 기재된 바와 같이 조절하여 반응시켰다. 그 결과, 반응 용매로서 THF/EtOH(1:1)을 사용할 경우에 가장 높은 수율로 생성물을 얻을 수 있었고, 루이스 산 없이  $\text{NaBH}_4$ 만 사용하여도 95%의 좋은 수율을 나타내었다.

**【0457】 【표 5】**

| 시험<br>번호 | 반응 용매         | $\text{NaBH}_4$<br>(eq) | 루이스 산                  | 반응 결과 (중량비)<br>(출발물질:생성물:부생성물1) |
|----------|---------------|-------------------------|------------------------|---------------------------------|
| 1        | 메탄올           | 3.0                     | -                      | 68 : 31 : -                     |
| 2        | 에탄올           | 3.0                     | -                      | - : 77 : 21                     |
| 3        | THF/메탄올 (1:1) | 3.0                     | -                      | 52 : 43 : -                     |
| 4        | THF/에탄올 (1:1) | 3.0                     | -                      | - : 95 : -                      |
| 5        | THF/물 (1:1)   | 3.0                     | -                      | 50 : 48 : -                     |
| 6        | 다이옥산/물 (1:1)  | 3.0                     | -                      | 42 : 57 : -                     |
| 7        | THF/메탄올 (1:1) | 3.0                     | $\text{LiCl}$ (1.5 eq) | 52 : 43 : -                     |
| 8        | THF/에탄올 (1:1) | 3.0                     | $\text{LiCl}$ (1.5 eq) | - : 93 : 6                      |

**【0458】**

**【0459】 (2)** 루이스 산을 첨가하지 않고, 반응 용매 및  $\text{NaBH}_4$  첨가량을 하기 표 6에 기재된 바와 같이 조절하여 반응시켰다. 그 결과, 반응 용매로서 THF/EtOH(1:1) 또는 THF/EtOH(2:1) 조건에서  $\text{NaBH}_4$ 를 3 eq의 양으로 첨가할 때 부생성물 없이 95%의 좋은 수율을 나타내었다.

## 【0460】 【표 6】

| 시험<br>번호          | 반응물            | NaBH <sub>4</sub><br>(eq) | 반응 결과 (중량비)<br>(출발물질:생성물:부생성물1:부생성물2) |
|-------------------|----------------|---------------------------|---------------------------------------|
| 1                 | 메탄올            | 3.0                       | 68 : 31 : - : -                       |
| 2                 | 에탄올            | 3.0                       | - : 77 : 21 : -                       |
| 3                 | THF/메탄올 (1:1)  | 3.0                       | 52 : 43 : - : -                       |
| 4                 | THF/에탄올 (1:1)  | 3.0                       | - : 95 : - : -                        |
| 5                 | THF/물 (1:1)    | 3.0                       | 50 : 48 : - : -                       |
| 6                 | 다이옥산/물 (1:1)   | 3.0                       | 42 : 57 : - : -                       |
| 7                 | THF/에탄올 (2:1)  | 3.0                       | - : 95 : - : -                        |
| 8                 | THF/에탄올 (5:1)  | 3.0                       | 30 : 60 : - : 10                      |
| 9                 | THF/에탄올 (10:1) | 3.0                       | - : 70 : - : 30                       |
| 10                | THF/에탄올 (1:1)  | 1.2                       | 50 : 50 : - : -                       |
| 11                | THF/에탄올 (1:1)  | 1.5                       | 25 : 75 : - : -                       |
| 12                | THF/에탄올 (2:1)  | 2.0                       | 10 : 90 : - : -                       |
| 13                | THF/에탄올 (2:1)  | 1.2                       | 21 : 53 : 25 : -                      |
| 14                | THF/에탄올 (2:1)  | 1.5                       | 18 : 58 : 24 : -                      |
| 15                | THF/에탄올 (2:1)  | 2.0                       | 17 : 63 : 19 : -                      |
| * 부생성물 2 : 미확인 물질 |                |                           |                                       |

## 【0461】

【0462】 (3) 반응 용매, NaBH<sub>4</sub> 첨가량 및 루이스 산 첨가량을 하기 표 7에

기재된 바와 같이 조절하여 반응시켰다. 그 결과, 반응 용매로서 THF만 사용하거나 THF/i-PrOH을 사용할 경우에는 반응이 진행되지 않았다. 반면, 반응 용매로서 THF/에탄올을 사용할 경우, 루이스 산 없이 NaBH<sub>4</sub>만 사용하여도 95% 이상의 좋은 수율을 나타내었다.

## 【0463】 【표 7】

| 시험<br>번호 | 반응물         | NaBH <sub>4</sub><br>(eq) | 루이스 산                      | 반응 결과 (중량비)<br>(출발물질:생성물:부생성물1) |
|----------|-------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------------|
| 1        | THF         | 2.0                       | -                          | 100 : - : -                     |
| 2        | 에탄올/물 (4:1) | 2.0                       | CaCl <sub>2</sub> (1.0 eq) | - : 60 : 40                     |

|   |                  |     |                            |             |
|---|------------------|-----|----------------------------|-------------|
| 3 | THF/메탄올 (1:1)    | 3.0 | CaCl <sub>2</sub> (1.5 eq) | 70 : 30 : - |
| 4 | THF/에탄올 (1:1)    | 2.4 | CaCl <sub>2</sub> (1.2 eq) | - : 100 : - |
| 5 | THF/에탄올 (1:1)    | 3.0 | CaCl <sub>2</sub> (1.5 eq) | - : 100 : - |
| 6 | THF/에탄올 (2:1)    | 3.0 | -                          | - : 100 : - |
| 7 | THF/이소프로판올 (1:1) | 3.0 | CaCl <sub>2</sub> (1.5 eq) | 100 : - : - |

**【0464】**

**【0465】 실험예 4: 결정형의 제조 및 분석**

**【0466】** 본 발명의 방법에 따라 제조된 화합물을 다양한 용매를 이용해 결정화한 뒤, 결정형을 XRD 기기를 통해 분석하였다.

**【0467】** 구체적으로, 상기 실시예 1의 단계 1 내지 14의 절차에 따라, 미정제(crude)의 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-클로로-6-(4-사이클로프로필벤질)-2,3-다이하이드로벤조푸란-4-일)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이올 (화합물 **c28**)을 수득한 후, 이를 톨루엔 또는 에틸아세테이트를 이용하여 결정화한 뒤 분석하였다.

**【0468】 (1a) 톨루엔을 이용한 결정화**

**【0469】** 톨루엔을 이용한 결정화는, 상기 실시예 1의 단계 14의 절차에 기술된 것과 동일하다. 구체적으로, 미정제의 화합물(화합물 **c28**)에 톨루엔을 가하여 현탁액을 만들고, 40℃에서 30분 동안 가열(점성 용액 → 투명 용액 → 백색 고체 생성)한 뒤, 실온으로 냉각하였다. 슬러리를 여과 깔때기에서 여과시키고, 케이크

를 2 케이크 부피의 톨루엔으로 세척한 뒤, 진공하에 건조시켜 결정형의 화합물(화합물 c28)을 수득하였다(수율: 91.8%).

**【0470】** (1b) 에틸아세테이트를 이용한 결정화

**【0471】** 미정제의 화합물(화합물 c28)에 15배량(w/v)의 에틸아세테이트를 가하고 가온 환류하여 완전히 용해시킨 뒤, 실온으로 서서히 냉각하면서 결정화를 진행하였다. 이후 실온으로 냉각하고 30분간 추가 교반한 뒤, 실온에서 반응혼합물에 15배량(w/v)의 이소프로필에테르를 30분에 걸쳐 적가하고, 실온에서 30분간 추가 교반하여 숙성하였다. 반응혼합물을 여과기를 통해 여과하고 얼음수조에서 2배량(w/v)의 에틸아세테이트로 세척한 뒤, 40℃의 가온 진공하에 15시간 건조하여 결정형의 화합물(화합물 c28)을 수득하였다(수율: 88.3%).

**【0472】** (2) XRD 분석

**【0473】** 상기 (1) 및 (2)에서 수득된 결정을 각각 XRD로 분석하여 그 결과로도 1 및 2에 나타내었다.

**【0474】** XRD 분석 조건은 다음과 같다: (i) 기기: PANalytical Empyrean XRD, (ii) 입사빔 경로 - Anti-scatter slit:  $1/2^\circ$ , Divergence slit:  $1/4^\circ$ , -Soller slit: Soller 0.04 rad, Mask: 10 mm, (iii) 회절빔 경로 - Filter: Beta-filter Nickel, Soller slit: Soller 0.04 rad, Anti-scatter slit: 8.0 mm, (iv)

측정 파라미터 - start angle:  $3^{\circ}$ , end angle:  $50^{\circ}$ , step size:  $0.013^{\circ}$ , time per step:  $59.925^{\circ}$ .

【0475】 도 1 및 2에서 보듯이, 톨루엔과 에틸아세테이트를 이용해 수득된 결정은 동일 결정형임이 확인되었다.

## 【청구범위】

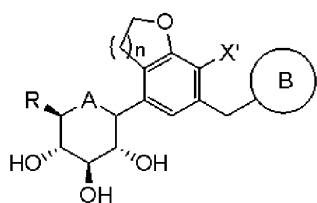
## 【청구항 1】

(1) 하기 화학식 2의 화합물을 하기 화학식 3의 화합물과 반응시키고 고리화 반응시켜 하기 화학식 4의 화합물을 수득하는 단계;

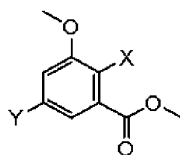
(2) 상기 화학식 4의 화합물을 알데하이드화 또는 아마이드화한 뒤 하기 화학식 5의 화합물과 반응시키고 환원시켜 하기 화학식 6의 화합물을 수득하는 단계; 및

(3) 상기 화학식 6의 화합물을 하기 화학식 7의 화합물과 반응시키고 탈보호 및 환원시키는 단계를 포함하는, 하기 화학식 1의 화합물의 제조방법:

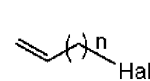
[화학식 1]



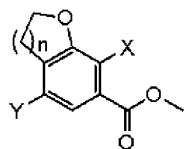
[화학식 2]



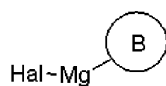
[화학식 3]



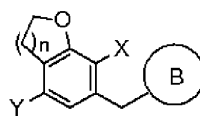
[화학식 4]



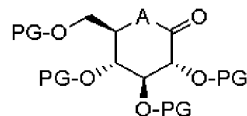
[화학식 5]



[화학식 6]



[화학식 7]



상기 식에서,

A는 산소(O) 또는 황(S)이고;

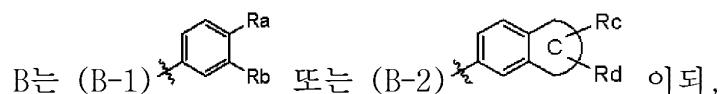
R은 하이드록시메틸이고;

n은 1 또는 2이고;

PG는 보호기이고;

X'는 할로젠 또는 C<sub>1-7</sub>알킬이고;

X, Y 및 Hal은 각각 독립적으로 할로젠이고;



이때 Ra, Rb, Rc, 및 Rd는 각각 독립적으로, 수소, 할로젠, 하이드록시, 머  
캡토, 시아노, 나이트로, 아미노, 카복시, 옥소, C<sub>1-7</sub>알킬, C<sub>1-7</sub>알킬티오, C<sub>2-7</sub>알케닐,  
C<sub>2-7</sub>알키닐, C<sub>1-7</sub>알콕시, C<sub>1-7</sub>알콕시-C<sub>1-7</sub>알킬, C<sub>2-7</sub>알케닐-C<sub>1-7</sub>알킬옥시, C<sub>2-7</sub>알키닐-C<sub>1-7</sub>  
알킬옥시, C<sub>3-10</sub>사이클로알킬, C<sub>3-7</sub>사이클로알킬티오, C<sub>5-10</sub>사이클로알케닐, C<sub>3-10</sub>사이  
클로알킬옥시, C<sub>3-10</sub>사이클로알킬옥시-C<sub>1-7</sub>알콕시, 페닐-C<sub>1-7</sub>알킬, C<sub>1-7</sub>알킬티오-페닐,  
페닐-C<sub>1-7</sub>알콕시, 모노- 또는 다이-C<sub>1-7</sub>알킬아미노, 모노- 또는 다이-C<sub>1-7</sub>알킬아미노-  
C<sub>1-7</sub>알킬, C<sub>1-7</sub>알카노일, C<sub>1-7</sub>알카노일아미노, C<sub>1-7</sub>알킬카보닐, C<sub>1-7</sub>알콕시카보닐, 카바  
모일, 모노- 또는 다이-C<sub>1-7</sub>알킬카바모일, C<sub>1-7</sub>알킬설포닐아미노, 페닐설포닐아미노,  
C<sub>1-7</sub>알킬설피닐, C<sub>6-14</sub>아릴설피닐, C<sub>6-14</sub>아릴설포닐, C<sub>6-14</sub>아릴, 5-13원 헤테로아릴, 5-  
10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-7</sub>알킬, 또는 5-10원 헤테로  
사이클로알킬-C<sub>1-7</sub>알콕시이고;

고리 C는 C<sub>3-10</sub>사이클로알킬, C<sub>5-10</sub>사이클로알케닐, C<sub>6-14</sub>아릴, 5-13원 헤테로아

릴, 또는 5-10원 헤테로사이클로알킬이고;

상기 알킬, 알케닐, 알키닐 및 알콕시는, 각각 독립적으로, 비치환되거나 또는 할로젠, 하이드록시, 시아노, 나이트로, 아미노, 머캅토,  $C_{1-7}$ 알킬, 및  $C_{2-7}$ 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 갖고;

상기 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은, 각각 독립적으로, 비치환되거나 또는 할로젠, 하이드록시, 시아노, 나이트로, 아미노, 머캅토,  $C_{1-4}$ 알킬, 및  $C_{1-4}$ 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 갖고;

상기 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 N, S 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 함유한다.

## 【청구항 2】

제 1 항에 있어서,

상기 단계 (1)이

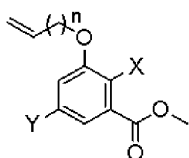
(i) 상기 화학식 2의 화합물과 상기 화학식 3의 화합물을 반응시켜 하기 화학식 3a의 화합물을 수득하는 단계;

(ii) 상기 화학식 3a의 화합물의 알릴기를 자리옮김 반응시키고 산화 또는 오존화 반응 이후 환원시켜 하기 화학식 3d의 화합물을 수득하는 단계; 및

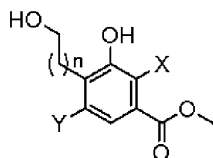
(iii) 상기 화학식 3d의 화합물을 고리화 반응시켜 하기 화학식 4의 화합물

을 수득하는 단계를 포함하는, 화학식 1의 화합물의 제조방법:

[화학식 3a]



[화학식 3d]



상기 식에서, n, X 및 Y는 제 1 항에서 정의한 바와 같다.

### 【청구항 3】

제 2 항에 있어서,

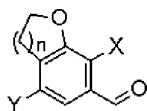
상기 고리화 반응이 빌스마이어(Vilsmeier) 시약을 이용한 고리화 반응, 이탈기를 이용한 고리화 반응, 할로겐화물을 이용한 고리화 반응, 또는 미츠노부(Mitsunobu) 반응을 이용한 고리화 반응인, 화학식 1의 화합물의 제조방법.

### 【청구항 4】

제 1 항에 있어서,

상기 단계 (2)가 상기 화학식 4의 화합물을 알데하이드화하여 하기 화학식 4a의 화합물을 수득한 후, 이를 상기 화학식 5의 화합물과 반응시키는 것을 포함하는, 화학식 1의 화합물의 제조방법:

[화학식 4a]



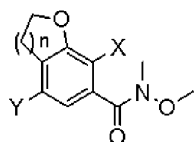
상기 식에서, n, X 및 Y는 제 1 항에서 정의한 바와 같다.

### 【청구항 5】

제 1 항에 있어서,

상기 단계 (2)가 상기 화학식 4의 화합물을 아마이드화하여 하기 화학식 4b의 화합물을 수득한 후, 이를 상기 화학식 5의 화합물과 반응시키는 것을 포함하는, 화학식 1의 화합물의 제조방법:

[화학식 4b]



상기 식에서, n, X 및 Y는 제 1 항에서 정의한 바와 같다.

### 【청구항 6】

제 1 항에 있어서,

상기 방법이 상기 단계 (3) 이후에 알킬화 반응을 추가로 포함하고,

상기 X'가 C<sub>1-7</sub>알킬인, 화학식 1의 화합물의 제조방법.

### 【청구항 7】

제 1 항에 있어서,

상기 방법이, 단계 (3) 이후에,

상기 화학식 1의 화합물에 보호기를 도입한 후 알콜, 에틸아세테이트, 또는 다이클로로메탄 중에서 가열하여 생성되는 침전물을 분리하고 탈보호시켜 β-형태만을 수득하는 단계를 추가로 포함하는, 화학식 1의 화합물의 제조방법.

### 【청구항 8】

제 1 항에 있어서,

상기 n이 1인, 화학식 1의 화합물의 제조방법.

### 【청구항 9】

제 8 항에 있어서,

상기 A가 산소이고;

상기 X'가 할로젠이고;

상기 B가 할로젠, 하이드록시, 시아노, 나이트로, 아미노, 머캅토, C<sub>1-4</sub>알킬,

C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, 및 C<sub>1-4</sub>알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 페닐인, 화학식 1의 화합물의 제조방법.

### 【청구항 10】

(1) 하기 화학식 2의 화합물을 하기 화학식 3의 화합물과 반응시키고 고리화 반응시켜 하기 화학식 4의 화합물을 수득하는 단계;

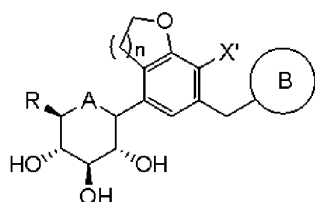
(2) 상기 화학식 4의 화합물을 알데하이드화 또는 아마이드화한 뒤 하기 화학식 5의 화합물과 반응시키고 환원시켜 하기 화학식 6의 화합물을 수득하는 단계;

(3) 상기 화학식 6의 화합물을 하기 화학식 8의 화합물과 반응시킨 후 환원시켜 하기 화학식 9의 화합물을 수득하는 단계;

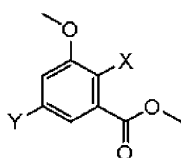
(4) 상기 화학식 9의 화합물의 피라노스 고리를 산성 조건에서 피라노스 고리로 형성한 뒤 보호기를 도입하여 하기 화학식 10의 화합물을 수득하는 단계; 및

(5) 상기 화학식 10의 화합물을 티오우레아로 처리하고 C<sub>1-7</sub>알킬할라이드와 반응시킨 뒤 환원시키는 단계를 포함하는, 하기 화학식 1의 화합물의 제조방법:

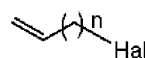
[화학식 1]



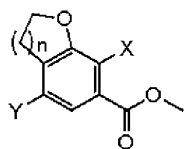
[화학식 2]



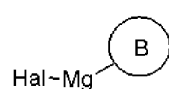
[화학식 3]



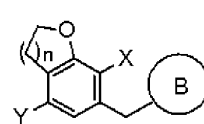
[화학식 4]



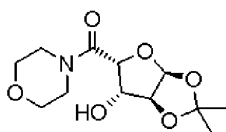
[화학식 5]



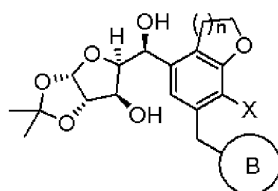
[화학식 6]



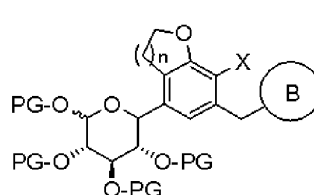
[화학식 8]



[화학식 9]



[화학식 10]



상기 식에서,

A는 산소(O)이고;

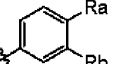
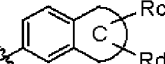
R은 C<sub>1-7</sub>알킬티오이고;

n은 1 또는 2이고;

PG는 보호기이고;

X'는 할로젠 또는 C<sub>1-7</sub>알킬이고;

X, Y 및 Hal은 각각 독립적으로 할로젠이고;

B는 (B-1)  또는 (B-2)  이 되,

이때 Ra, Rb, Rc, 및 Rd는 각각 독립적으로, 수소, 할로젠, 하이드록시, 머  
캡토, 시아노, 나이트로, 아미노, 카복시, 옥소, C<sub>1-7</sub>알킬, C<sub>1-7</sub>알킬티오, C<sub>2-7</sub>알케닐,  
C<sub>2-7</sub>알키닐, C<sub>1-7</sub>알콕시, C<sub>1-7</sub>알콕시-C<sub>1-7</sub>알킬, C<sub>2-7</sub>알케닐-C<sub>1-7</sub>알킬옥시, C<sub>2-7</sub>알키닐-C<sub>1-</sub>

$_7$ 알킬옥시,  $C_{3-10}$ 사이클로알킬,  $C_{3-7}$ 사이클로알킬티오,  $C_{5-10}$ 사이클로알케닐,  $C_{3-10}$ 사이클로알킬옥시,  $C_{3-10}$ 사이클로알킬옥시- $C_{1-7}$ 알콕시, 페닐- $C_{1-7}$ 알킬,  $C_{1-7}$ 알킬티오-페닐, 페닐- $C_{1-7}$ 알콕시, 모노- 또는 다이- $C_{1-7}$ 알킬아미노, 모노- 또는 다이- $C_{1-7}$ 알킬아미노- $C_{1-7}$ 알킬,  $C_{1-7}$ 알카노일,  $C_{1-7}$ 알카노일아미노,  $C_{1-7}$ 알킬카보닐,  $C_{1-7}$ 알콕시카보닐, 카바모일, 모노- 또는 다이- $C_{1-7}$ 알킬카바모일,  $C_{1-7}$ 알킬설폰아미노, 페닐설폰아미노,  $C_{1-7}$ 알킬설피닐,  $C_{6-14}$ 아릴설파닐,  $C_{6-14}$ 아릴설폰,  $C_{6-14}$ 아릴, 5-13원 헤테로아릴, 5-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-7}$ 알킬, 또는 5-10원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-7}$ 알콕시이고;

고리 C는  $C_{3-10}$ 사이클로알킬,  $C_{5-10}$ 사이클로알케닐,  $C_{6-14}$ 아릴, 5-13원 헤테로아릴, 또는 5-10원 헤테로사이클로알킬이고;

상기 알킬, 알케닐, 알키닐 및 알콕시는, 각각 독립적으로, 비치환되거나 또는 할로젠, 하이드록시, 시아노, 나이트로, 아미노, 머캅토,  $C_{1-7}$ 알킬, 및  $C_{2-7}$ 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 갖고;

상기 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은, 각각 독립적으로, 비치환되거나 또는 할로젠, 하이드록시, 시아노, 나이트로, 아미노, 머캅토,  $C_{1-4}$ 알킬, 및  $C_{1-4}$ 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 갖고;

상기 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 N, S 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 함유한다.

**【요약서】****【요약】**

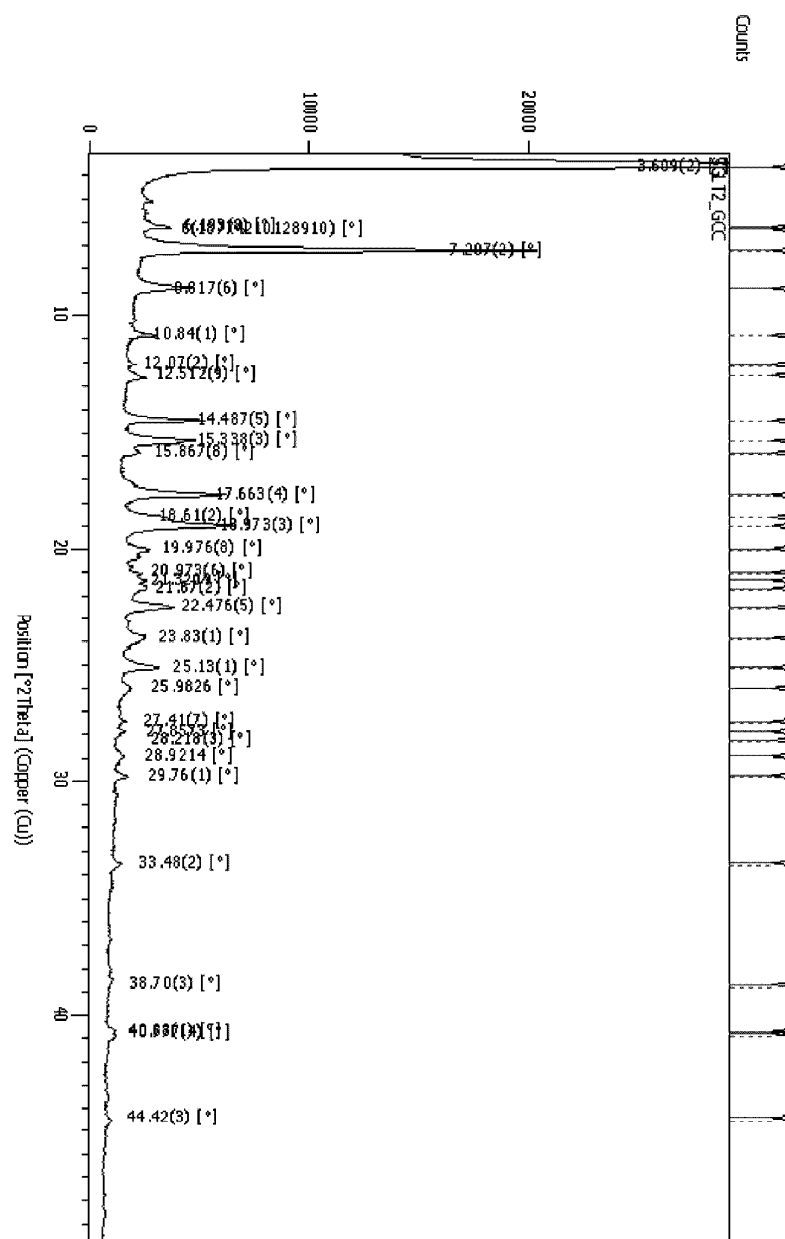
본 발명은 나트륨-의존성 글루코스 공수송체(SGLT)의 억제제로서 유용한 다이페닐메탄 유도체를 제조하는 개선된 방법에 관한 것으로서, 주요 그룹별로 개별적으로 합성한 뒤 커플링시키는 수렴 합성(convergent synthesis) 방식으로 수행되므로, 종래문헌에 개시된 순차 합성(linear synthesis) 방식에 비해 합성 경로가 간결하고 수율을 높일 수 있으며, 순차 합성 경로가 내재하고 있는 위험요소를 줄일 수 있다.

**【대표도】**

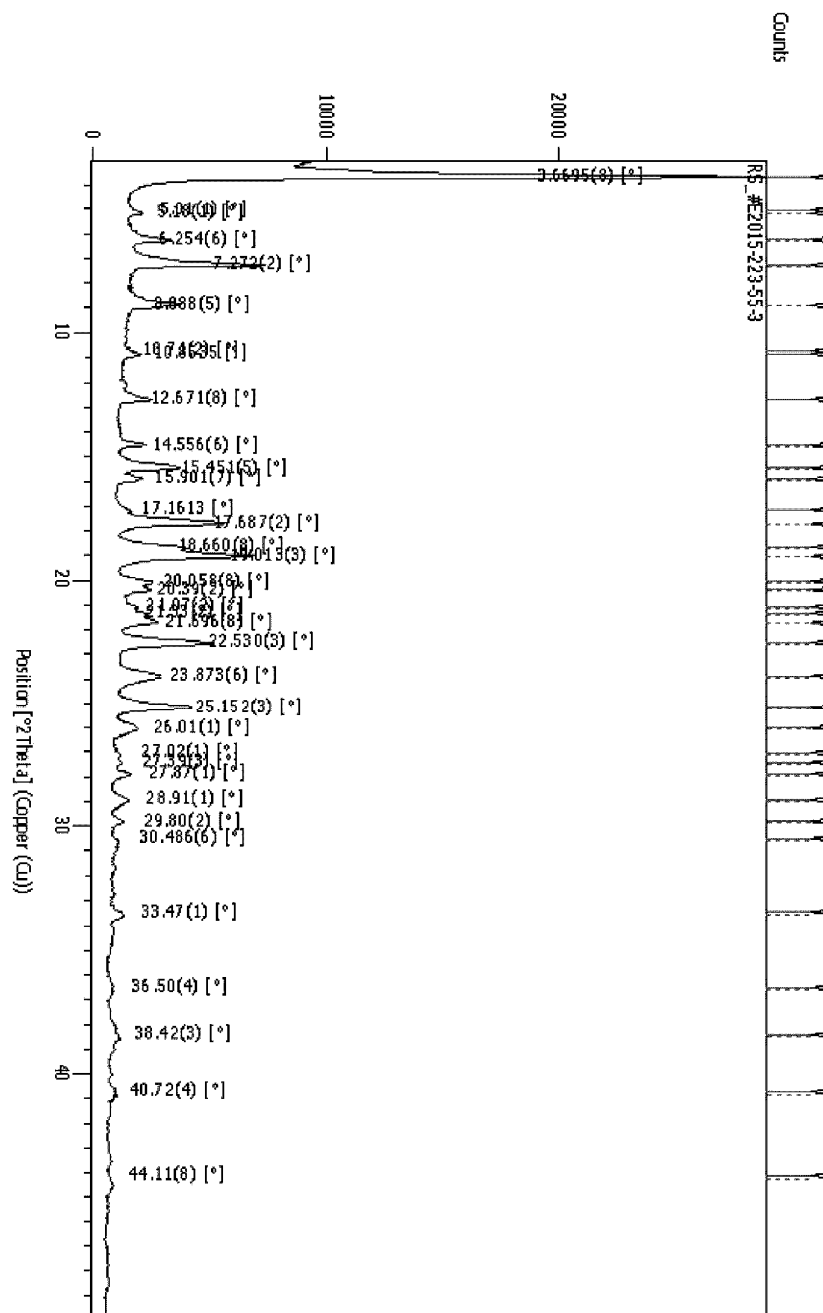
도 1

## 【도면】

【도 1】



【도 2】



**Doctor**

**José Luis SALAZAR LOPEZ**

**Director de Nuevas Creaciones**

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**E. S. D.**

REF: Solicitud No.: NC2018/0014018  
Patente de MÉTODO PARA PRODUCIR DERIVADO DE  
Invención: DIFENILMETANO  
PCT: PCT/KR2017/006271  
Solicitante: GREEN CROSS CORPORATION / DAEWOONG  
PHARMACEUTICAL CO., LTD.

**RESPUESTA A REQUERIMIENTO**

**OFICIO No. 87 NOTIFICADO POR FIJACION EN LISTA DE 2 DE ENERO DE 2019**

**HUMBERTO RUBIO CAMACHO**, mayor de edad, domiciliado en Bogotá, D.C., identificado con la cédula de ciudadanía número 17.192.062 de Bogotá, abogado en ejercicio, portador de la Tarjeta Profesional No. 50.007 expedida por el Consejo Superior de la Judicatura, actuando en carácter de **APODERADO** de las Sociedades **GREEN CROSS CORPORATION** y **DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD.**, domiciliadas en (Bojeong-dong) 107, Ihyeon-ro 30beon-gil, Giheung-gu, Yongin-si, Gyeonggi-do 16924, República de Corea y 35-14, Jeyakgongdan 4-gil Hyangnam-eup, Hwaseong-si, Gyeonggi-do 18623, República de Corea; debidamente reconocido por su Despacho; encontrándome dentro del término legal para dar contestación al auto proferido por su Despacho mediante Oficio No. 87, notificado por fijación en lista el 2 de enero de 2019, me permito anexar:

- I. Como resultado del examen de forma, realizado por esa entidad, con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina artículo 27 de del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular, se han emitido las siguientes objeciones:

**1. Análisis de prioridad (Art. 9 D486)**

Se requiere presentar copia certificada, por la autoridad que la expidió, de la solicitud cuya prioridad se invoca en idioma inglés o castellano, y certificado de su fecha de presentación, expedido por la misma autoridad.

- II. En contestación a las objeciones anteriores, anexamos lo siguiente:

1. Copia certificada de la solicitud Coreana No **10-2016-0075910** de **17 de junio de 2016** junto con su respectiva traducción al idioma español.

# **HUMBERTO RUBIO & CIA.**

**ABOGADOS – LAWYERS**

[www.rubiolawyers.com](http://www.rubiolawyers.com)

Expediente No. NC2018/0014018

Los documentos han sido aportados dentro del término legal y conforme a lo establecido en el Artículo 167 del Decreto 019 de 2012.

Teniendo en cuenta lo anterior, y habiendo dado cumplimiento a los requisitos exigidos en el auto motivo de la actual contestación, en forma respetuosa solicito se continúe con el trámite de rigor.

Atentamente,



**HUMBERTO RUBIO CAMACHO**

**C.C. 17.192.062 de Bogotá**

**T.P. 50.007 Consejo Superior de la Judicatura**

**COD 4134**