



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11) Número de publicación: **2 362 684**

51) Int. Cl.:

**C07D 211/46** (2006.01)

**C07D 309/10** (2006.01)

**C07D 335/02** (2006.01)

**C07D 407/12** (2006.01)

**A61K 31/35** (2006.01)

**A61K 31/38** (2006.01)

**A61K 31/435** (2006.01)

**A61P 13/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96) Número de solicitud europea: **07843301 .8**

96) Fecha de presentación : **27.09.2007**

97) Número de publicación de la solicitud: **2089361**

97) Fecha de publicación de la solicitud: **19.08.2009**

54

Título: **Inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa y métodos para su utilización.**

30

Prioridad: **29.09.2006 US 848156 P**  
**08.03.2007 US 905714 P**  
**10.07.2007 US 948780 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**11.07.2011**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**11.07.2011**

73

Titular/es: **LEXICON PHARMACEUTICALS, Inc.**  
**8800 Technology Forest Place**  
**The Woodlands, Texas 77381, US**

72

Inventor/es: **Harrison, Bryce A.;**  
**Kimball, S. David;**  
**Mabon, Ross;**  
**Rawlins, David B. y**  
**Goodwin, Nicole Cathleen**

74

Agente: **Sugrañes Moliné, Pedro**

ES 2 362 684 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa y métodos para su utilización.

## 1. CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a métodos de tratamiento de enfermedades y trastornos metabólicos tales como la diabetes, y a compuestos y composiciones farmacéuticas que resultan útiles para los mismos.

## 2. ANTECEDENTES

10 El cotransportador 2 de sodio-glucosa (SGLT2) es un transportador que reabsorbe glucosa del filtrado renal y evita la pérdida de glucosa en la orina. Debido a que los inhibidores competitivos del SGLT2 provocan la excreción renal de la glucosa, pueden utilizarse para normalizar los niveles elevados de glucosa en sangre asociados a enfermedades tales como la diabetes (Handlon A.L., Expert Opin. Ther. Patents 15(11):1531-1540, 2005).

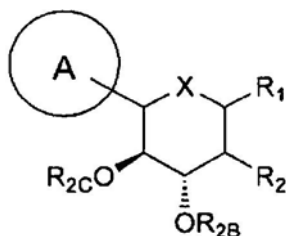
15 Se han dado a conocer varios inhibidores de SGLT2 (ver, por ejemplo, Handlon, *supra*; patente US no. 6.515.117; solicitudes publicadas de patente nos. US 2006/0035841 y US 2004/0138439. Por lo menos un inhibidor se encuentra en fase de desarrollo clínico como tratamiento para la diabetes de tipo 2. Ver, por ejemplo, Komoroski B. et al., "Dapagliflozin (BMS-512148), a Selective Inhibitor of the Sodium-Glucose Uptake Transporter 2 (SGLT2), Reduces Fasting Serum Glucose and Glucose Excursion in Type 2 Diabetes Mellitus Patients Over 14 Days", American Diabetes Assn. 67th Scientific Sessions, Abstract 0188OR (2007).

20 El documento DE n° 102004039096 da a conocer determinados compuestos cíclicos D-xilopiranosil-fenil-sustituidos que son inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa (SGLT) y en particular SGLT1 y SGLT2. Handon (2005) Expert Opinion on Therapeutic Patents Vol. 15 No. 11 p1531-1540, proporciona una revisión de la inhibición del SGLT2 y comenta la utilización de dichos inhibidores como tratamiento de la diabetes de tipo 2 y otras enfermedades.

25 El primer inhibidor de SGLT2 conocido fue el producto natural florizina (glucosa, 1-[2-(β-D-glucopiranosilo)-4,6-dihidroxifenil]-3-(4-hidroxifenil)-1-propanona) y todos los inhibidores de SGLT2 posteriores han sido glucósidos derivados de su estructura (Handlon, *supra*, en página 1.533). La florizina consiste de un grupo glucosa y dos anillos aromáticos hidroxilados unidos mediante un espaciador propanona (Ehrenkranz J.R.L. et al., Diabetes Metab. Res. Rev. 21:31-38, 2005). Una revisión de la literatura de patentes no revela ningún inhibidor sintético de SGLT2 que no contenga un grupo glucósido o un derivado del mismo (Handlon, *supra*). De hecho, "debido a la relativa uniformidad de los glucósidos en la literatura de patente sobre SGLT2, ha resultado crecientemente difícil para los inventores potenciales de fármacos encontrar espacio químico sin explorar", Id. en página 1.537. Sin embargo, siguen realizándose intentos para ello (ver, por ejemplo, las solicitudes de patente US nos. 11/168.905, de Eckhardt et al., titulada "D-Xylopyranosyl-Substituted Phenyl Derivatives, Medicaments Containing Such Compounds, Their Use and Process for Their Manufacture"; 11/182.986, de Eckhardt et al., titulada "Methylidene-D-Xylopyranosyl-and Oxo-D-Xylopyranosyl-Substituted Phenyl Derivatives, Medicaments Containing Such Compounds, Their Use and Process for Their Manufacture"; y 11/199.962, de Eckhardt et al., titulada "D-Xylopyranosyl-Phenyl-Substituted Cycles, Medicaments Containing Such Compounds, Their Use and Process for Their Manufacture".

## 3. DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCION

La presente invención comprende nuevos inhibidores de SGLT2. La invención comprende compuestos de fórmula:



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

40 A es arilo, cicloalquilo o heterociclo opcionalmente sustituidos,

X es O, S o NR<sub>3</sub>,

en el caso de que X sea O, R<sub>1</sub> es OR<sub>1A</sub>, SR<sub>1A</sub>, SOR<sub>1A</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>1A</sub> o N(R<sub>1A</sub>)<sub>2</sub>;

en el caso de que X sea S, R<sub>1</sub> es hidrógeno, OR<sub>1A</sub>, SR<sub>1A</sub>, SOR<sub>1A</sub>, o SO<sub>2</sub>R<sub>1A</sub>;

en el caso de que X sea NR<sub>3</sub>, R<sub>1</sub> es OR<sub>1A</sub>, SR<sub>1A</sub>, SOR<sub>1A</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>1A</sub>, o R<sub>1A</sub>;

45 cada R<sub>1A</sub> es, independientemente, hidrógeno o alquilo, arilo o heterociclo opcionalmente sustituidos,

$R_2$  es flúor o  $OR_{2A}$ ;

cada uno de entre  $R_{2A}$ ,  $R_{2B}$  y  $R_{2C}$  es, independientemente, hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido,  $C(O)$ alquilo,  $C(O)$ arilo o arilo;

$R_3$  es hidrógeno,  $C(O)R_{3A}$ ,  $CO_2R_{3A}$ ,  $CON(R_{3B})_2$ , o alquilo, arilo o heterociclo opcionalmente sustituidos;

5 cada  $R_{3A}$  es, independientemente, alquilo o arilo opcionalmente sustituido; y

cada  $R_{3B}$  es, independientemente, hidrógeno o alquilo o arilo opcionalmente sustituidos.

La invención comprende composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención.

#### 4. BREVE DESCRIPCIÓN DE LA FIGURA

10 Determinados aspectos de la presente invención podrán entenderse haciendo referencia a la figura 1, que muestra el efecto de diversos compuestos de la invención sobre la excreción de glucosa en la orina de ratones. Los compuestos se dosificaron oralmente a razón de 30 mg/kg.

#### 5. DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente invención se basa, en parte, en el descubrimiento de que los compuestos de fórmulas:



15 los sustituyentes de los cuales se definen posteriormente, pueden inhibir el cotransportador 2 de sodio-glucosa (SGLT2).

##### 5.1. Definiciones

A menos que se indique lo contrario, el término "alqueno" se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal, ramificada y/o cíclica que presenta entre 2 y 20 (por ejemplo entre 2 y 10 ó entre 2 y 6) átomos de carbono, y que incluye por lo menos un doble enlace carbono-carbono. Entre los grupos alqueno representativos se incluyen vinilo, alilo, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutilenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-metil-1-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 1-heptenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 1-octenilo, 2-octenilo, 3-octenilo, 1-nonenilo, 2-nonenilo, 3-nonenilo, 1-decenilo, 2-decenilo y 3-decenilo.

A menos que se indique lo contrario, el término "alcoxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. Entre los ejemplos de grupos alcoxi se incluyen, aunque sin limitarse a ellos,  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $-O(CH_2)_2CH_3$ ,  $-O(CH_2)_3CH_3$ ,  $-O(CH_2)_4CH_3$ , y  $-O(CH_2)_5CH_3$ .

A menos que se indique lo contrario, el término "alquilo" se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal, ramificada y/o cíclica ("cicloalquilo") que presenta entre 1 y 20 (por ejemplo entre 1 y 10 ó entre 1 y 4) átomos de carbono. Los grupos alquilo que presentan entre 1 y 4 carbonos se denominan "alquilo inferior". Entre los ejemplos de grupos alquilo se incluyen, aunque sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo y dodecilo. Los grupos cicloalquilo pueden ser monocíclicos o multicíclicos, y entre los ejemplos se incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y adamantilo. Los ejemplos adicionales de grupos alquilo presentan partes lineales, ramificadas y/o cíclicas (por ejemplo 1-etil-4-metil-ciclohexilo). El término "alquilo" incluye hidrocarburos saturados, así como grupos alqueno y alquino.

A menos que se indique lo contrario, el término "alquilarilo" o "alquil-arilo" se refiere a un grupo alquilo unido a un grupo arilo.

A menos que se indique lo contrario, el término "alquiheteroarilo" o "alquil-heteroarilo" se refiere a un grupo alquilo unido a un grupo heteroarilo.

40 A menos que se indique lo contrario, el término "alquiheterociclo" o "alquil-heterociclo" se refiere a un grupo alquilo unido a un grupo heterociclo.

A menos que se indique lo contrario, el término "alquino" se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal, ramificada

- 5 y/o cíclica que presenta entre 2 y 20 (por ejemplo entre 2 y 20 ó entre 2 y 6) átomos de carbono, y que incluye por lo menos un triple enlace carbono-carbono. Entre los grupos alquínico representativos se incluyen acetilénico, propínico, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-metil-1-butinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 5-hexinilo, 1-heptinilo, 2-heptinilo, 6-heptinilo, 1-octinilo, 2-octinilo, 7-octinilo, 1-noninilo, 2-noninilo, 8-noninilo, 1-decinilo, 2-decinilo y 9-decinilo.
- 10 A menos que se indique lo contrario, el término "arilo" se refiere a un anillo aromático o a un sistema de anillos aromático o parcialmente aromático compuesto de átomos de carbono y de hidrógeno. Un grupo arilo puede comprender múltiples anillos unidos o fusionados entre sí. Entre los ejemplos de grupos arilo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, antracénico, azulénico, bifenílico, fluorenilo, indano, indenilo, naftilo, fenantrenilo, fenilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno y tolilo.
- A menos que se indique lo contrario, el término "arilalquilo" o "aril-alquilo" se refiere a un grupo arilo unido a un grupo alquilo.
- A menos que se indique lo contrario, los términos "halógeno" y "halo" comprenden flúor, cloro, bromo y yodo.
- 15 A menos que se indique lo contrario, el término "heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo (por ejemplo lineal, ramificado o cíclico) en el que por lo menos uno de sus átomos de carbono ha sido sustituido por un heteroátomo (por ejemplo N, O o S).
- 20 A menos que se indique lo contrario, el término "heteroarilo" se refiere a un grupo arilo en el que por lo menos uno de sus átomos de carbono ha sido sustituido por un heteroátomo (por ejemplo N, O o S). Entre los ejemplos se incluyen, aunque sin limitación, acridínico, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoquinazolinilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, furilo, imidazolilo, indolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, ftalazinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirimidilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, tetrazolilo, tiazolilo y triazinilo.
- A menos que se indique lo contrario, el término "heteroarilalquilo" o "heteroaril-alquilo" se refiere a un grupo heteroarilo unido a un grupo alquilo.
- 25 A menos que se indique lo contrario, el término "heterociclo" se refiere a un anillo o sistema de anillos aromático, parcialmente aromático o no aromático, monocíclico o policíclico, que comprende carbono, hidrógeno y por lo menos un heteroátomo (por ejemplo N, O o S). Un heterociclo puede comprender múltiples anillos (es decir, dos o más) fusionados o unidos entre sí. El término "heterociclo" incluye heteroarilo. Entre los ejemplos se incluyen, aunque sin limitación, benzo[1,3]dioxolilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, cinnolinilo, furanilo, hidantoinilo, morfolinilo, oxetanilo, oxiranilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotofenoilo, tetrahidrotiopiranilo y valerolactamilo.
- 30 A menos que se indique lo contrario, el término "heterocicloalquilo" o "heterociclo-alquilo" se refiere a un grupo heterociclo unido a un grupo alquilo.
- A menos que se indique lo contrario, el término "heterocicloalquilo" se refiere a un heterociclo no aromático.
- 35 A menos que se indique lo contrario, el término "heterocicloalquilalquilo" o "heterocicloalquilalquilo" se refiere a un grupo heterocicloalquilo unido a un grupo alquilo.
- A menos que se indique lo contrario, la expresión "inhibe SGLT2 *in vivo*" se refiere a la inhibición de SGLT2 según se determina utilizando el ensayo *in vivo* descrito en los Ejemplos, más abajo.
- 40 A menos que se indique lo contrario, los términos "controla", "controlando" y "control" comprenden la prevención de la recurrencia de la enfermedad o trastorno especificado en un paciente que ya ha sufrido la enfermedad o trastorno, y/o el alargamiento del tiempo durante el que un paciente que ha sufrido la enfermedad o trastorno permanece en remisión. Los términos comprenden modular el umbral, desarrollo y/o duración de la enfermedad o trastorno, o modificar el modo en que un paciente responde a la enfermedad o trastorno.
- 45 A menos que se indique lo contrario, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de ácidos o bases no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos y bases y ácidos y bases orgánicos. Entre las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se incluyen, aunque sin limitación, sales metálicas preparadas a partir de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc, o sales orgánicas preparadas a partir de lisina, N,N'-dibenciletildiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Entre los ácidos no tóxicos adecuados se incluyen, aunque sin limitación, ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como ácido acético, algínico, antranílico, bencenosulfónico, benzoico, camfor-sulfónico, cítrico, etenosulfónico, fórmico, fumárico, furoico, galacturónico, glucónico, glucurónico, glutámico, glicólico, hidrobromico, hidroclicórico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múcico, nítrico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, propiónico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, tartárico y p-toluenosulfónico. Entre los ácidos no tóxicos específicos se incluyen los ácidos hidroclicórico, hidrobromico,
- 50

fosfórico, sulfúrico y metanosulfónico. De esta manera, entre los ejemplos de sales específicas se incluyen las sales hidrocloreto y mesilato. Otras son bien conocidas de la técnica (ver, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18a edición, Mack Publishing, Easton PA: 1990), y Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19a edición (Mack Publishing, Easton PA: 1995).

5 A menos que se indique lo contrario, un "potente inhibidor de SGLT2" es un compuesto que presenta una IC<sub>50</sub> del SGLT2 inferior a aproximadamente 500 nM.

A menos que se indique lo contrario, los términos "previene", "que previene" y "prevención" contemplan una acción que se produce antes de que un paciente empiece a sufrir una enfermedad o trastorno especificado, que inhibe o reduce la severidad de la enfermedad o trastorno. En otras palabras, los términos comprenden la profilaxis.

10 A menos que se indique lo contrario, una "cantidad profilácticamente efectiva" de un compuesto es una cantidad suficiente para prevenir una enfermedad o afección, o uno o más síntomas asociados a la enfermedad o afección, o que previene su recurrencia. Una "cantidad profilácticamente efectiva" de un compuesto se refiere a una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otros agentes, que proporciona un beneficio profiláctico en la prevención de la enfermedad. La expresión "cantidad profilácticamente efectiva" puede comprender una cantidad que mejora la profilaxis global o que incrementa la eficacia profiláctica de otro agente profiláctico.

15 A menos que se indique lo contrario, un "inhibidor selectivo de SGLT2" es un compuesto que presenta una IC<sub>50</sub> del SGLT1 que es por lo menos 10 veces superior a la IC<sub>50</sub> del SGLT2.

A menos que se indique lo contrario, la expresión "IC<sub>50</sub> del SGLT1" es la IC<sub>50</sub> de un compuesto determinado utilizando el ensayo *in vitro* humano de inhibición de SGLT1 descrito en los Ejemplos, más abajo.

20 A menos que se indique lo contrario, la expresión "IC<sub>50</sub> del SGLT2" es la IC<sub>50</sub> de un compuesto determinado según el ensayo *in vitro* humano de inhibición del SGLT2 descrito en los Ejemplos, más abajo.

A menos que se indique lo contrario, la expresión "mezcla estereoisomérica" comprende mezclas racémicas, así como mezclas estereoméricamente enriquecidas (por ejemplo R/S=30/70, 35/65, 40/60, 45/55, 55/45, 60/40, 65/35 y 70/30).

25 A menos que se indique lo contrario, la expresión "estereoméricamente puro" se refiere a una composición que comprende un estereoisómero de un compuesto y que se encuentra sustancialmente libre de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, una composición estereoméricamente pura de un compuesto que presenta un estereocentro se encontrará sustancialmente libre del estereoisómero opuesto del compuesto. Una composición estereoméricamente pura de un compuesto que presenta dos estereocentros se encontrará sustancialmente libre de otros diastereómeros del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro típico comprende más de aproximadamente 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 20% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 10% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 5% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 3% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, o más de aproximadamente 99% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 1% en peso de otros estereoisómeros del compuesto.

40 A menos que se indique lo contrario, el término "sustituido", utilizado para describir una estructura o grupo químico, se refiere a un derivado de dicha estructura o grupo, en el que uno o más de sus átomos de hidrógeno se ha sustituido con un grupo químico o grupo funcional tal como, aunque sin limitación, alcohol, aldehído, alcoxi, alcanoiloxi, alcóxicarbonilo, alquenoilo, alquilo (por ejemplo metilo, etilo, propilo, t-butilo), alquinoilo, alquilcarboniloxi (-OC(O)alquilo), amida (-C(O)NH-alquilo o -alquil-NHC(O)alquilo), amidino (-C(NH)NH-alquilo o -C(NR)NH<sub>2</sub>), amina (primaria, secundaria y terciaria, tal como alquilamino, arilamino, arilalquilamino), aroilo, arilo, ariloxi, azo, carbamilo (-NHC(O)O-alquilo o -OC(O)NH-alquilo), carbamilo (por ejemplo CONH<sub>2</sub>, así como CONH-alquilo, CONH-arilo y CONH-arilalquilo), carbonilo, carboxilo, ácido carboxílico, anhídrido de ácido carboxílico, cloruro de ácido carboxílico, ciano, éster, epóxido, éter (por ejemplo metoxi, etoxi), guanidino, halo, haloalquilo (por ejemplo -CCl<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -C(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), heteroalquilo, hemiacetal, imina (primaria y secundaria), isocianato, isotiocianato, cetona, nitrilo, nitro, oxo, fosfodiéster, sulfuro, sulfonamido (por ejemplo SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), sulfona, sulfonilo (incluyendo alquilsulfonilo, arilsulfonilo y arilalquilsulfonilo), sulfóxido, tiol (por ejemplo sulfhidrilo, tioéter) y urea (-NHCONH-alquilo).

50 A menos que se indique lo contrario, una "cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto es una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento o control de una enfermedad o condición, o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados a la enfermedad o condición. Una "cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto se refiere a una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otros agentes, que proporciona un beneficio terapéutico en la prevención o control de la enfermedad o condición. La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" puede comprender una cantidad que mejora la terapia global, reduce o evita síntomas o causas de una enfermedad o condición, o incrementa la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

A menos que se indique lo contrario, los términos "tratar", "que trata" y "tratamiento" contemplan una acción que se produce mientras un paciente sufre la enfermedad o trastorno especificado, reduciendo la severidad de la enfermedad o trastorno, o retrasando o entendiendo el avance de la enfermedad o trastorno.

5 A menos que se indique lo contrario, el término "incluyen" presenta el mismo significado que "incluyen, aunque sin limitación", y el término "incluye" presenta el mismo significado que "incluye, aunque sin limitación". De manera similar, la expresión "tal como" presenta el mismo significado que la expresión "tal como, aunque sin limitación".

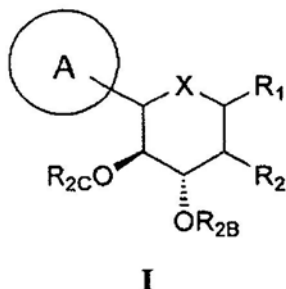
10 A menos que se indique lo contrario, uno o más adjetivos inmediatamente después de una serie de sustantivos debe interpretarse que se aplican a cada uno de los sustantivos. Por ejemplo, la expresión "alquilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido" presenta el mismo significado que "alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido".

15 Debe indicarse que un grupo químico que forma parte de un compuesto más grande puede describirse en la presente memoria utilizando un nombre comúnmente proporcionado al mismo al encontrarse presente en forma de molécula individual, o un nombre comúnmente proporcionado a su radical. Por ejemplo, los términos "piridina" y "piridilo" reciben el mismo significado al utilizarlos para describir un grupo unido a otros grupos químicos. De esta manera, las dos expresiones "XOH, en el que X es piridilo" y "XOH, en el que X es piridina" reciben el mismo significado y comprenden los compuestos piridín-2-ol, piridín-3-ol y piridín-4-ol.

20 También debe indicarse que, en el caso de que la estereoquímica de una estructura o de una parte de una estructura no se encuentre indicada en, por ejemplo, negrita o líneas discontinuas, la estructura o parte de estructura debe interpretarse que comprende todos los estereoisómeros de la misma. Además, cualquier átomo mostrado en un dibujo con valencias no satisfechas se supone que se encuentra unido a suficientes átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias. Además, los enlaces químicos ilustrados con una línea continua en paralelo a una línea discontinua comprenden enlaces tanto sencillos como dobles (por ejemplo aromáticos), en el caso de que lo permitan las valencias.

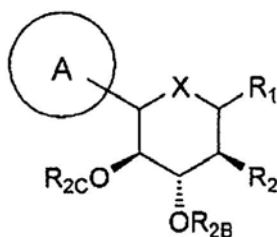
## 5.2. Compuestos

25 Se dan a conocer en la presente memoria compuestos de fórmula:

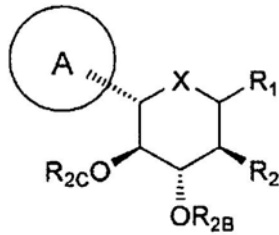


30 y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que: A es arilo, cicloalquilo o heterociclo opcionalmente sustituidos; X es O, S o NR<sub>3</sub>; en el caso de que X sea O, R<sub>1</sub> es OR<sub>1A</sub>, SR<sub>1A</sub>, SOR<sub>1A</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>1A</sub> o N(R<sub>1A</sub>)<sub>2</sub>; en el caso de que X sea S, R<sub>1</sub> es hidrógeno, OR<sub>1A</sub>, SR<sub>1A</sub>, SOR<sub>1A</sub> o SO<sub>2</sub>R<sub>1A</sub>; en el caso de que X sea NR<sub>3</sub>, R<sub>1</sub> es OR<sub>1A</sub>, SR<sub>1A</sub>, SOR<sub>1A</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>1A</sub> o R<sub>1A</sub>; cada R<sub>1A</sub> es, independientemente, hidrógeno o alquilo, arilo o heterociclo opcionalmente sustituidos; R<sub>2</sub> es flúor o OR<sub>2A</sub>; cada uno de entre R<sub>2A</sub>, R<sub>2B</sub> y R<sub>2C</sub> es, independientemente, hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, C(O)alquilo, C(O)arilo o arilo; R<sub>3</sub> es hidrógeno, C(O)R<sub>3A</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>3A</sub> CON(R<sub>3B</sub>)<sub>2</sub>, o alquilo, arilo o heterociclo opcionalmente sustituidos; cada R<sub>3A</sub> es, independientemente, alquilo o arilo opcionalmente sustituidos, y cada R<sub>3B</sub> es, independientemente, hidrógeno o alquilo o arilo opcionalmente sustituidos.

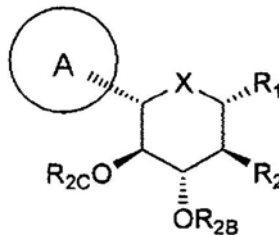
35 Los compuestos particulares presentan la fórmula:



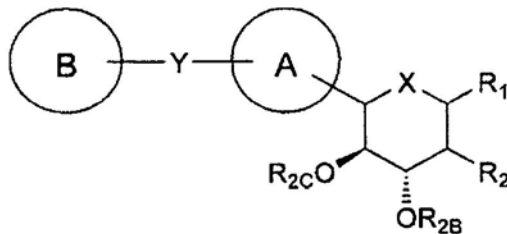
Algunos presentan la fórmula:



Algunos presentan la fórmula:



5 Un aspecto de la exposición se refiere a compuestos de fórmula:

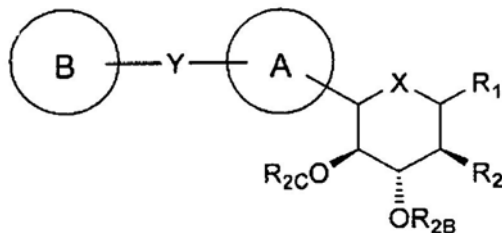


10 y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que: A es arilo, cicloalquilo o heterociclo opcionalmente sustituidos; B es arilo, cicloalquilo o heterociclo opcionalmente sustituidos; X es O, S o NR<sub>3</sub>; Y es O, S, SO, SO<sub>2</sub> NR<sub>4</sub>, (C(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>)<sub>p</sub>, (C(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-C(O)-(C(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>)<sub>q</sub>, (C(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-C(O)O-(C(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>)<sub>q</sub>, (C(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-OC(O)-(C(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>)<sub>q</sub>, (C(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-C(O)NR<sub>4</sub>-(C(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>)<sub>q</sub>, (C(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NR<sub>4</sub>C(O)-(C(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>)<sub>q</sub>, or (C(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NR<sub>4</sub>C(O)NR<sub>4</sub>-(C(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>)<sub>q</sub>; en el caso de que X sea O, R<sub>1</sub> es OR<sub>1A</sub>, SR<sub>1A</sub>, SOR<sub>1A</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>1A</sub> o N(R<sub>1A</sub>)<sub>2</sub>; en el caso de que X sea S, R<sub>1</sub> es hidrógeno, OR<sub>1A</sub>, SR<sub>1A</sub>, SOR<sub>1A</sub>, o SO<sub>2</sub>R<sub>1A</sub>; en el caso de que X sea NR<sub>3</sub>, R<sub>1</sub> es hidrógeno, OR<sub>1A</sub>, SR<sub>1A</sub>, SOR<sub>1A</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>1A</sub>, o R<sub>1A</sub>; cada R<sub>1A</sub> es, independientemente, hidrógeno o alquilo, arilo o heterociclo opcionalmente sustituidos; R<sub>2</sub> es flúor o OR<sub>2A</sub>; cada uno de entre R<sub>2A</sub>, R<sub>2B</sub>, y R<sub>2C</sub> es, independientemente, hidrógeno, alquilo, C(O)alquilo, C(O)arilo o arilo opcionalmente sustituidos; R<sub>3</sub> es hidrógeno, C(O)R<sub>3A</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>3A</sub>, CON(R<sub>3B</sub>)<sub>2</sub>, o alquilo, arilo o heterociclo opcionalmente sustituidos; cada R<sub>3A</sub> es, independientemente, alquilo o arilo opcionalmente sustituidos; cada R<sub>3B</sub> es, independientemente, hidrógeno o alquilo o arilo opcionalmente sustituidos; cada R<sub>4</sub> es, independientemente, hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido; cada R<sub>5</sub> es, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, ciano, OR<sub>5A</sub>, SR<sub>5A</sub>, o alquilo opcionalmente sustituido; cada R<sub>5A</sub> es, independientemente, alquilo opcionalmente sustituido; p es 0-3; y cada q es, independientemente, 0-2.

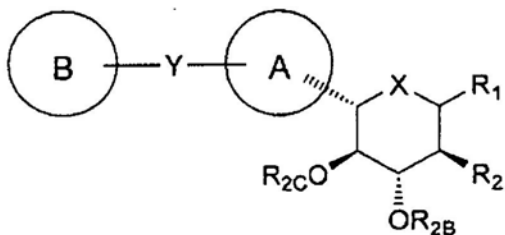
15

20

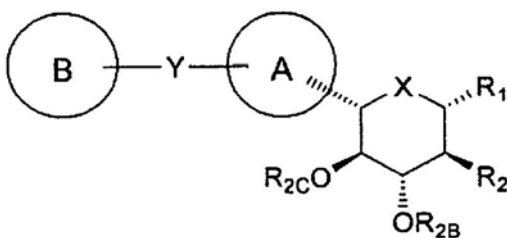
Los compuestos particulares de la exposición presentan la fórmula:



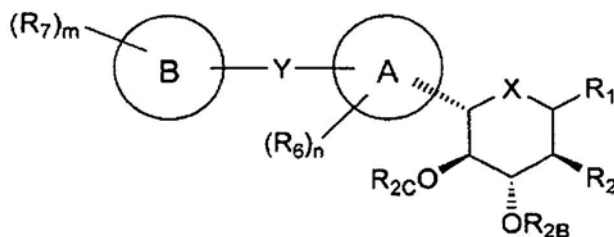
Algunos presentan la fórmula:



Algunos presentan la fórmula:



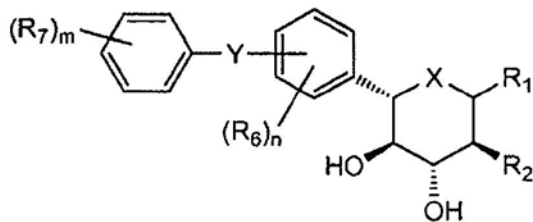
5 Algunos presentan la fórmula:



10

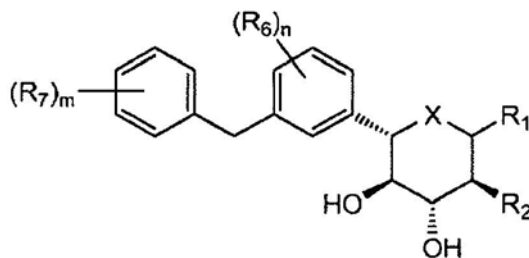
en la que: cada R<sub>6</sub> es, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, ciano, nitro, C≡CR<sub>6A</sub>, OR<sub>6A</sub>, SR<sub>6A</sub>, SOR<sub>6A</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>6A</sub>, C(O)R<sub>6A</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>6A</sub>, CO<sub>2</sub>H, CON(R<sub>6A</sub>)(R<sub>6A</sub>), CONH(R<sub>6A</sub>), CONH<sub>2</sub>, NHC(O)R<sub>6A</sub>, NHSO<sub>2</sub>R<sub>6A</sub>, o alquilo, arilo o heterociclo opcionalmente sustituidos; cada R<sub>6A</sub> es, independientemente, alquilo, arilo o heterociclo opcionalmente sustituidos; cada R<sub>7</sub> es, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, ciano, nitro, C≡CR<sub>7A</sub>, OR<sub>7A</sub>, SR<sub>7A</sub>, SOR<sub>7A</sub>, SA<sub>2</sub>R<sub>7A</sub>, C(O)R<sub>7A</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>7A</sub>, CO<sub>2</sub>H, CON(R<sub>7A</sub>)(R<sub>7A</sub>), CONH(R<sub>7A</sub>), CONH<sub>2</sub>, NHC(O)R<sub>7A</sub>, NHSO<sub>2</sub>R<sub>7A</sub>, o alquilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos; cada R<sub>7A</sub> es, independientemente, alquilo, arilo o heterociclo opcionalmente sustituidos; m es 1-3; y n es 1-3.

Algunos presentan la fórmula:



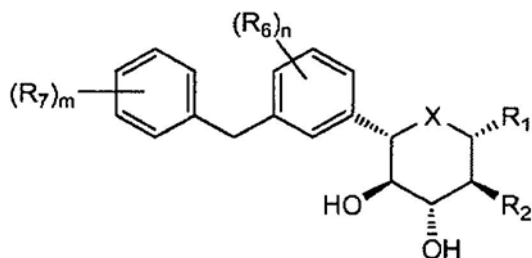
15

Algunos presentan la fórmula:

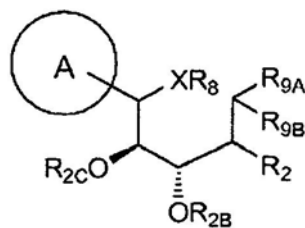




Algunos presentan la fórmula:



También se dan a conocer compuestos de fórmula:



## II

- 5 y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que: A es arilo, cicloalquilo o heterociclo opcionalmente sustituidos; X es O o  $\text{NR}_3$ ;  $\text{R}_2$  es flúor o  $\text{OR}_{2A}$ ; cada uno de entre  $\text{R}_{2A}$ ,  $\text{R}_{2B}$  y  $\text{R}_{2C}$  es, independientemente, hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido,  $\text{C(O)}$ alquilo,  $\text{C(O)}$ arilo o arilo;  $\text{R}_3$  es hidrógeno o alquilo, arilo o heterociclo opcionalmente sustituidos;  $\text{R}_8$  es hidrógeno o  $\text{C(O)}\text{R}_{8A}$ ;  $\text{R}_{8A}$  es hidrógeno o alquilo, alcoxi o arilo opcionalmente sustituidos;  $\text{R}_{9A}$  y  $\text{R}_{9B}$  son, cada uno independientemente,  $\text{OR}_{9C}$  o  $\text{SR}_{9C}$ , o conjuntamente proporcionan O, S o  $\text{NR}_{9C}$ , y cada  $\text{R}_{9C}$  es, independientemente, alquilo, arilo o heterociclo opcionalmente sustituidos.

Con respecto a las diversas fórmulas dadas a conocer en la presente memoria, según resulte aplicable, son compuestos particulares aquellos en los que A es arilo o heterociclo opcionalmente sustituido de 6 elementos. En otros, A es un heterociclo opcionalmente sustituido de 5 elementos. En algunos, A es un heterociclo bicíclico fusionado opcionalmente sustituido.

- 15 En algunos, B es arilo o heterociclo opcionalmente sustituido de 6 elementos. En otros, B es heterociclo opcionalmente sustituido de 5 elementos. En otros, B es un heterociclo bicíclico fusionado opcionalmente sustituido.

En algunos, X es O. En otros, X es S. En otros, X es  $\text{NR}_3$ .

En algunos, Y es  $(\text{C}(\text{R}_4)_2)_p$  y, por ejemplo, p es 1. En algunos, Y es  $(\text{C}(\text{R}_5)_2)_q\text{-C(O)-C}(\text{R}_5)_2)_q$  y, por ejemplo, cada q es, independientemente, 0 ó 1.

- 20 En algunos,  $\text{R}_1$  es  $\text{OR}_{1A}$ . En otros,  $\text{R}_1$  es  $\text{SR}_{1A}$ . En otros,  $\text{R}_1$  es  $\text{SOR}_{1A}$ . En otros,  $\text{R}_1$  es  $\text{SO}_2\text{R}_{1A}$ . En otros,  $\text{R}_1$  es  $\text{N}(\text{R}_{1A})_2$ . En otros,  $\text{R}_1$  es hidrógeno. En otros,  $\text{R}_1$  es  $\text{R}_{1A}$ .

En algunos,  $\text{R}_{1A}$  es hidrógeno. En otros,  $\text{R}_{1A}$  es alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo alquilo inferior opcionalmente sustituido).

En algunos,  $\text{R}_2$  es flúor. En otros,  $\text{R}_2$  es  $\text{OR}_{2A}$ .

- 25 En algunos,  $\text{R}_{2A}$  es hidrógeno.

En algunos,  $\text{R}_{2B}$  es hidrógeno.

En algunos,  $\text{R}_{2C}$  es hidrógeno.

En algunos,  $\text{R}_3$  es hidrógeno. En otros,  $\text{R}_3$  es alquilo inferior opcionalmente sustituido (por ejemplo metilo opcionalmente sustituido).

- 30 En algunos,  $\text{R}_4$  es hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido.

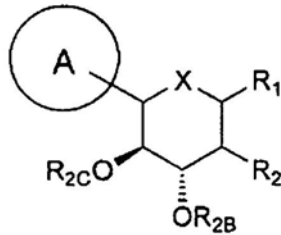
En algunos, cada  $\text{R}_5$  es hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido (por ejemplo metilo, etilo,  $\text{CF}_3$ ).

En algunos,  $\text{R}_6$  es hidrógeno, hidroxilo, halógeno,  $\text{OR}_{6A}$  o alquilo inferior opcionalmente sustituido (por ejemplo,

metilo, etilo o isopropilo opcionalmente halogenado). En algunos,  $R_6$  es hidrógeno. En algunos,  $R_6$  es halógeno (por ejemplo cloro). En algunos,  $R_6$  es hidroxilo. En algunos,  $R_6$  es  $OR_{6A}$  (por ejemplo metoxi, etoxi). En algunos,  $R_6$  es metilo opcionalmente sustituido (por ejemplo  $CF_3$ ).

5 En algunos,  $R_7$  es hidrógeno,  $C\equiv CR_{7A}$ ,  $OR_{7A}$  o alquilo inferior opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, etilo o isopropilo opcionalmente halogenado). En algunos,  $R_7$  es hidrógeno. En algunos,  $R_7$  es  $C\equiv CR_{7A}$  y  $R_{7A}$  es, por ejemplo, arilo o heterociclo monocíclico opcionalmente sustituidos (por ejemplo con alquilo inferior o halógeno). En algunos,  $R_7$  es  $OR_{7A}$  (por ejemplo metoxi, etoxi). En algunos,  $R_7$  es acetileno o metilo o etilo opcionalmente sustituidos.

La invención comprende compuestos de fórmula:



10

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

A es arilo, cicloalquilo o heterociclo opcionalmente sustituidos;

X es O, S o  $NR_3$ ;

en el caso de que X sea O,  $R_1$  es  $OR_{1A}$ ,  $SR_{1A}$ ,  $SOR_{1A}$ ,  $SO_2R_{1A}$  o  $N(R_{1A})_2$ ;

15 en el caso de que X sea S,  $R_1$  es hidrógeno,  $OR_{1A}$ ,  $SR_{1A}$ ,  $SOR_{1A}$  o  $SO_2R_{1A}$ ;

en el caso de que X sea  $NR_3$ ,  $R_1$  es  $OR_{1A}$ ,  $SR_{1A}$ ,  $SOR_{1A}$ ,  $SO_2R_{1A}$  o  $R_{1A}$ ;

cada  $R_{1A}$  es, independientemente, hidrógeno o alquilo, arilo o heterociclo opcionalmente sustituidos;

$R_2$  es flúor o  $OR_{2A}$ ;

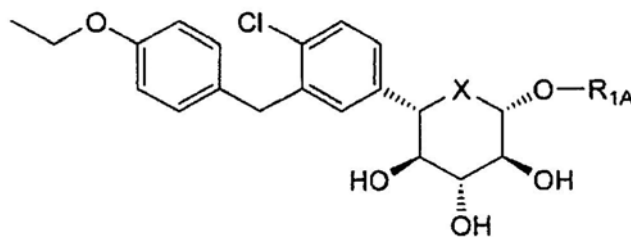
20 cada uno de entre  $R_{2A}$ ,  $R_{2B}$  y  $R_{2C}$  es, independientemente, hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido,  $C(O)$ alquilo,  $C(O)$ arilo o arilo;

$R_3$  es hidrógeno,  $C(O)R_{3A}$ ,  $CO_2R_{3A}$ ,  $CON(R_{3B})_2$ , o alquilo, arilo o heterociclo opcionalmente sustituidos;

cada  $R_{3A}$  es, independientemente, alquilo o arilo opcionalmente sustituidos; y

cada  $R_{3B}$  es, independientemente, hidrógeno o alquilo o arilo opcionalmente sustituidos.

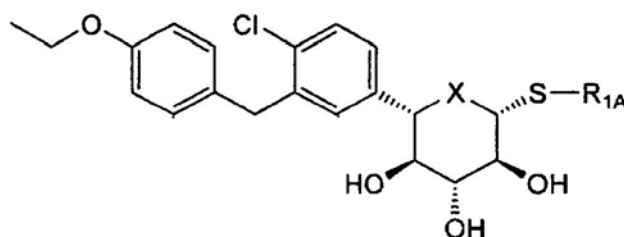
Los compuestos particulares de la invención presentan la fórmula:



**I(a)**

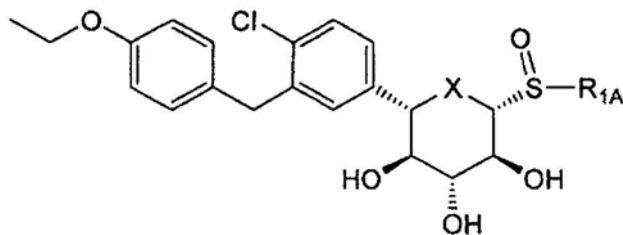
25

Otros presentan la fórmula:



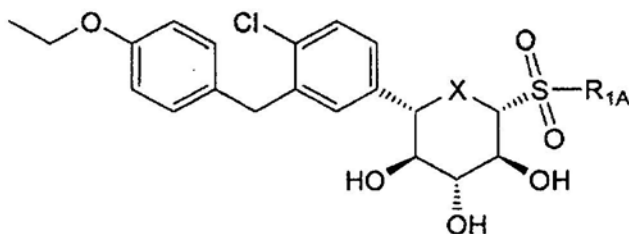
**I(b)**

Otros presentan la fórmula:



**I(c)**

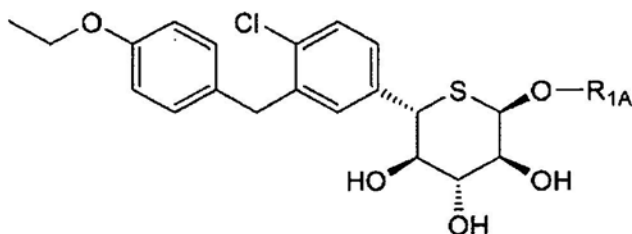
Otros presentan la fórmula:



**I(d)**

5

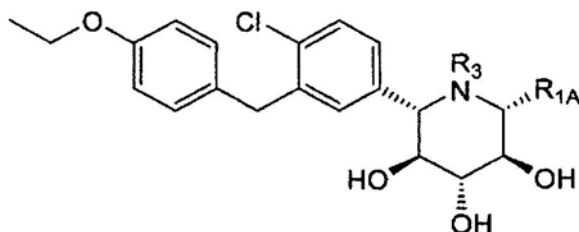
Otros presentan la fórmula:



**I(e)**

10

Otros presentan la fórmula:



**I(f)**

En particular en los compuestos de fórmulas **I(a)-(d)**, X es O. En otros, X es S. En otros, X es NR<sub>3</sub> y R<sub>3</sub> es, por ejemplo, hidrógeno. En particular los compuestos de fórmula **I(a)-(f)**, R<sub>1A</sub> es hidrógeno. En otros, R<sub>1A</sub> es metilo o etilo opcionalmente sustituidos.

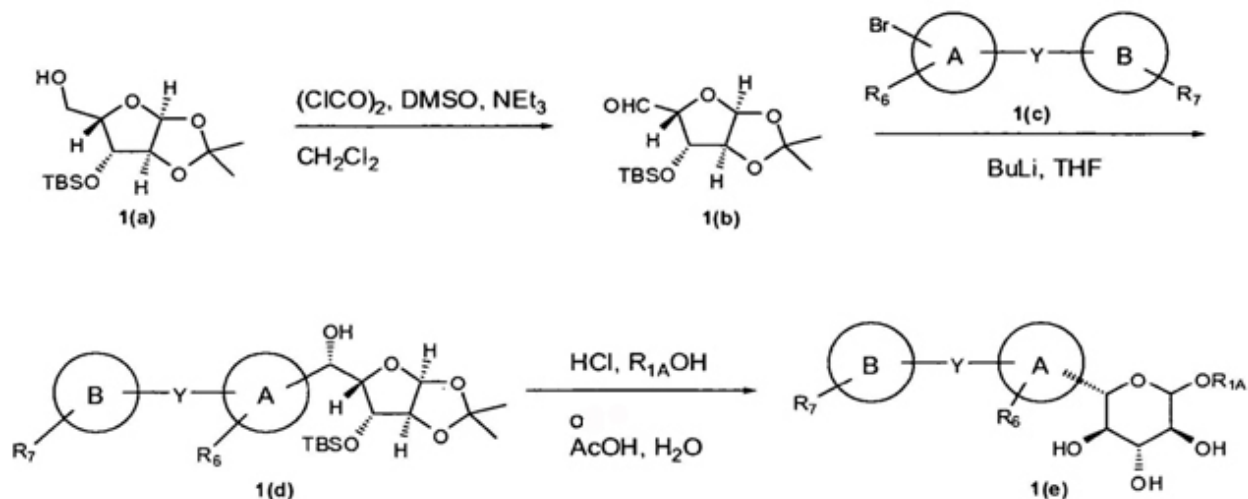
15

Unos compuestos preferentes son potentes inhibidores del SGLT2. Unos compuestos particulares presentan una IC<sub>50</sub> del SGLT2 inferior a aproximadamente 500, 400, 300, 250, 200, 150, 100, 75, 50 ó 25 nM.

Unos compuestos particulares son inhibidores selectivos del SGLT2. Por ejemplo, determinados compuestos presentan una  $IC_{50}$  del SGLT1 que es por lo menos 10, 15, 20, 25, 50, 75 ó 100 veces superior a la  $IC_{50}$  del SGLT2.

### 5.3. Métodos de síntesis

- 5 Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante métodos conocidos de la técnica y mediante aquellos descritos en la presente memoria. Por ejemplo, pueden prepararse compuestos mediante métodos tales como los mostrados más abajo, en el Esquema 1:



**Esquema 1**

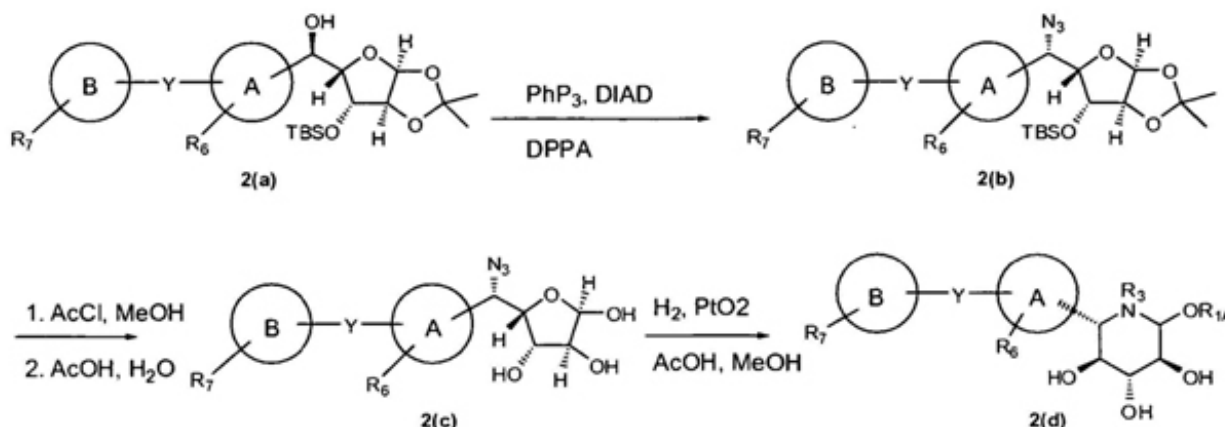
- 10 En dicho método, el alcohol conocido **1(a)** (ver, por ejemplo, Nucleosides Nucleotides 20:649-652, 2001) se oxida bajo condiciones adecuadas (por ejemplo con un oxidante, tal como cloruro de oxalilo en DMSO) para formar aldehído **1(b)**. El tratamiento de un bromuro de fórmula **1(c)** con un agente tal como butil-litio o bromuro de magnesio seguido de la adición de aldehído **1(b)** produce alcohol **1(d)**. El tratamiento de dicho compuesto con un alcohol o agua bajo condiciones ácidas produce el compuesto **1(e)**. Si se desea, pueden utilizarse métodos bien conocidos de la técnica para transformar el compuesto **1(e)** en diversos otros compuestos comprendidos dentro de la presente invención (por ejemplo compuestos de fórmula I, en la que uno o más de entre  $R_{2A}$ ,  $R_{2B}$  y  $R_{2C}$  no es hidrógeno y/o  $R_1$  es  $SR_{1A}$  o  $NHR_{1A}$ ).

- 20 Con respecto al Esquema 1 y otros enfoques sintéticos descritos en la presente memoria, son bien conocidos métodos de preparación de los grupos A y A-Y-B, al igual que métodos para su utilización en la preparación de inhibidores de SGLT2. Por ejemplo, la síntesis de derivados diarilo ligados en la preparación de inhibidores de SGLT2 está descrita en las patentes US nos. 7.045.665 y 7.053.060; en las solicitudes de patente US nos. 10/735.179; 10/745.075; 11/080.150; y 11/182.986; y en las solicitudes de patente internacional nos. WO 2006/006496 y WO 2006/089872.

La síntesis de inhibidores de SGLT2 que contienen grupos fenilo-carbociclo ligados se describe en, por ejemplo, las solicitudes de patente US nos. 11/190.315 y 11/199.962.

- 25 La síntesis de heterociclos ligados y su utilización para proporcionar inhibidores de SGLT2 se describe en, por ejemplo, las solicitudes de patente US nos. 10/540.519; 10/734.573; 11/247.216; 11/247.356; y en las solicitudes de patente internacional nos. WO 03/020737; WO 2004/058790; WO 2004/080990; WO 2004/089967; WO 2005/011592; WO 2005/012242; WO 2005/012243; WO 2005/012318; WO 2005/021566; y WO 2005/085265.

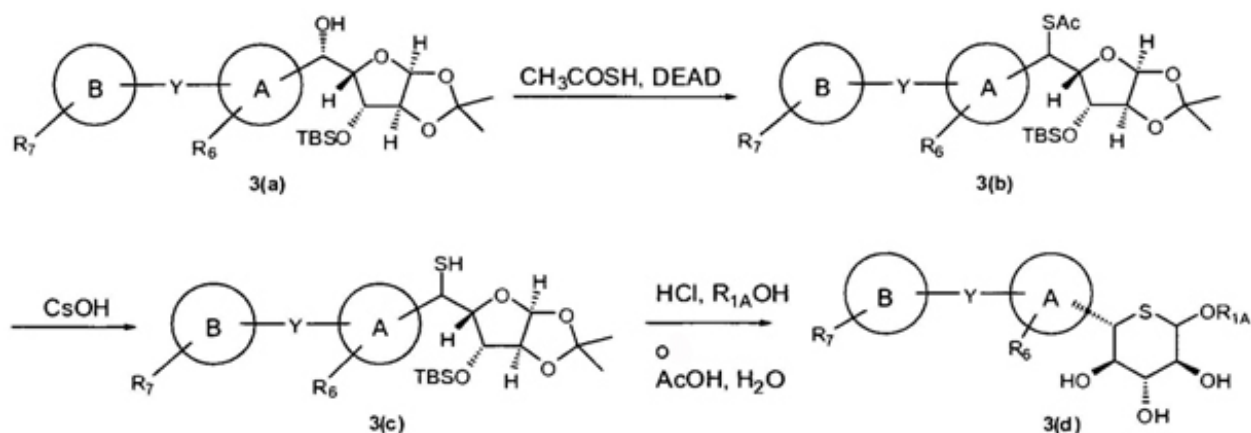
Pueden prepararse compuestos basados en piperidina mediante métodos tales como los mostrados más abajo, en el Esquema 2:



### Esquema 2

En dicho método, el compuesto **2(a)**, que puede prepararse tal como se muestra en el Esquema 1, se pone en contacto con una azida (por ejemplo difenilfosforil azida) bajo condiciones suficientes para proporcionar la azida **2(b)**. A continuación, la azida se trata bajo condiciones ácidas para proporcionar el furano desprotegido **2(c)**, que posteriormente se trata con un agente reductor (por ejemplo hidrógeno en presencia de óxido de platino) bajo condiciones ácidas, proporcionando el compuesto **2(d)**. Si se desea, pueden utilizarse métodos bien conocidos de la técnica para transformar el compuesto **2(d)** en diversos otros compuestos comprendidos dentro de la presente invención (por ejemplo compuestos de fórmula I, en la que uno o más de entre  $R_{2A}$ ,  $R_{2B}$  y  $R_{2C}$  no es hidrógeno y/o  $R_1$  es  $SR_{1A}$  o  $NHR_{1A}$ ).

10 Pueden prepararse compuestos basados en tetrahidropirano tal como se muestra más abajo, en el Esquema 3.

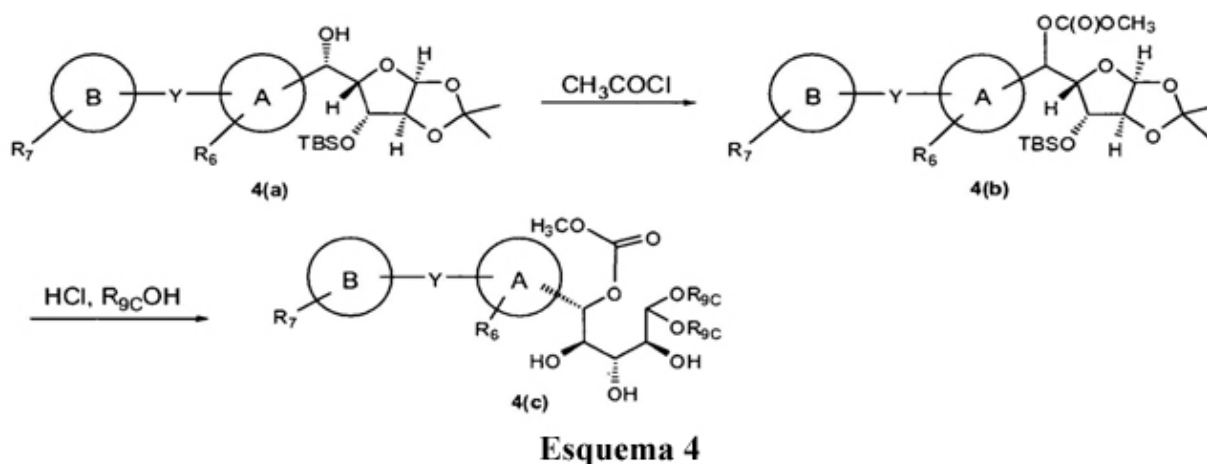


### Esquema 3

En dicho método, el compuesto **3(a)**, que puede prepararse tal como se muestra en el Esquema 1, se pone en contacto con un compuesto sulfurado adecuado (por ejemplo tioacetato) bajo condiciones adecuadas (por ejemplo en presencia de dietilazodicarboxilato), formando tioacetato **3(b)**. A continuación, se trata el tioacetato con una base adecuada (por ejemplo hidróxido de cesio), proporcionando el tiol de fórmula **3(c)**, que posteriormente se trata con un alcohol o agua bajo condiciones ácidas, proporcionando el compuesto **3(d)**. Si se desea, pueden utilizarse métodos bien conocidos de la técnica para transformar el compuesto **3(d)** en diversos otros compuestos comprendidos dentro de la presente invención (por ejemplo compuestos de fórmula I, en la que uno o más de entre  $R_{2A}$ ,  $R_{2B}$  y  $R_{2C}$  no es hidrógeno y/o  $R_1$  es  $SR_{1A}$  o  $NHR_{1A}$ ).

20 Los compuestos que comprenden un azúcar fluorado o análogo de azúcar (compuesto de fórmula I, en la que  $R_2$  es F) pueden prepararse a partir de los materiales de partida sustituidos correspondientemente, utilizando métodos conocidos de la técnica (ver, por ejemplo, la solicitud de patente US no. 10/735.179).

25 Los compuestos de estructura abierta (por ejemplo compuestos de fórmula II) pueden prepararse fácilmente mediante métodos conocidos de la técnica. Por ejemplo, pueden prepararse utilizando enfoques tales como los mostrados más abajo, en el Esquema 4:



Esquema 4

En dicho método, el compuesto 4(a), que puede prepararse tal como se muestra en el Esquema 1, se pone en contacto con un compuesto reactivo (por ejemplo metilcloroformato) bajo condiciones adecuadas para formar carbonato de metilo 4(b). A continuación, se trata el carbonato de metilo con un alcohol bajo condiciones ácidas, proporcionando el compuesto 4(c). Si se desea, pueden utilizarse métodos bien conocidos de la técnica para transformar el compuesto 4(c) en diversos otros compuestos comprendidos dentro de la presente invención (por ejemplo compuestos de fórmula II, en la que uno o más de entre R<sub>2A</sub>, R<sub>2B</sub> y R<sub>2C</sub> no es hidrógeno).

Utilizando métodos conocidos de la técnica, los enfoques sintéticos mostrados anteriormente se modifican fácilmente para obtener un amplio intervalo de compuestos. Además, la cromatografía quiral y otras técnicas bien conocidas pueden utilizarse para obtener compuestos estereoméricamente puros (ver, por ejemplo, Jacques J. et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H. et al., Tetrahedron 33:2725, 1977; Eliel, E. L., Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw Hill, NY, 1962); y Wilen S. H., Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions, página 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972). Además, las síntesis pueden utilizarse materiales de partida quirales para rendir productos estereoméricamente enriquecidos o puros.

#### 5.4. Métodos de utilización

La presente invención se refiere a un método de inhibición de la actividad de SGLT2, que comprende poner en contacto SGLT2 con una cantidad efectiva de un compuesto de la invención (es decir, un compuesto nuevo dado a conocer en la presente memoria). En un aspecto la proteína se encuentra presente *in vivo*. En otro, se encuentra *ex vivo*.

La invención también se refiere a un método para reducir la glucosa en sangre en un paciente (por ejemplo en un mamífero tal como un ser humano, un perro o un gato), comprendiendo la administración en el paciente de una cantidad efectiva de un compuesto de la invención.

La invención también se refiere a un método para incrementar la excreción de la glucosa en la orina de un paciente, comprendiendo la administración en el paciente de una cantidad efectiva de un compuesto de la invención.

La invención también se refiere a un método para restaurar o incrementar la sensibilidad a la insulina en un paciente, comprendiendo la administración en el paciente de una cantidad efectiva de un compuesto de la invención.

La invención también se refiere a un método para tratar, controlar o prevenir una enfermedad o trastorno en un paciente, comprendiendo la administración en el paciente de una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de un compuesto de la invención. Entre los ejemplos de enfermedades y trastornos se incluyen la aterosclerosis, las enfermedades cardiovasculares, la diabetes (de tipos 1 y 2), la hiperglucemia, la hipertensión, los trastornos lipídicos, la obesidad y el síndrome X. Una enfermedad particular es la diabetes de tipo 2.

La cantidad, vía de administración y programa de dosificación de un compuesto puede depender de factores tales como la indicación específica que debe tratarse, prevenirse o controlarse, y de la edad, género y condición del paciente. Las funciones desempeñadas por dichos factores son bien conocidas de la técnica, y pueden tenerse en cuenta mediante experimentación rutinaria.

#### 5.5. Formulaciones farmacéuticas

La presente invención comprende composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de la invención. Determinadas composiciones farmacéuticas son formas de dosificación unitaria individuales para la administración oral, mucosal (por ejemplo nasal, sublingual, vaginal, bucal o rectal), parenteral (por ejemplo sub-

cutánea, intravenosa, inyección de bolo, intramuscular o intraarterial) o la administración transdérmica en un paciente. Entre los ejemplos de formas de dosificación se incluyen, aunque sin limitación: tabletas, comprimidos oblongos, cápsulas tales como cápsulas de gelatina elástica blanda, obleas, trociscos, pastillas, dispersiones, supositorios, pomadas, cataplasmas, pastas, polvos, apósitos, cremas, esparadrapos, soluciones, parches, aerosoles (por ejemplo sprays o inhaladores nasales), geles, formas de dosificación líquida adecuadas para la administración oral o mucosal en un paciente, incluyendo suspensiones (por ejemplo suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones de aceite en agua, o emulsiones líquidas de agua en aceite), soluciones y elixires; formas de dosificación líquida adecuadas para la administración parenteral en un paciente, y sólidos estériles (por ejemplo sólidos cristalinos o amorfos) que pueden reconstituirse para proporcionar formas de dosificación líquida adecuadas para la administración parenteral en un paciente.

La formulación debe ser adecuada para el modo de administración. Por ejemplo, la administración oral requiere recubrimientos entéricos para proteger los compuestos de la presente invención frente a la degradación dentro del tracto gastrointestinal. De manera similar, una formulación puede contener ingredientes que faciliten la administración del ingrediente o ingredientes activos en el sitio de acción. Por ejemplo, pueden administrarse los compuestos en formulaciones liposómicas con el fin de protegerlos frente a enzimas degradativas, facilitar el transporte en el sistema circulatorio y llevar a cabo el transporte a través de las membranas celulares hasta los sitios intracelulares.

La composición, forma y tipo de una forma de dosificación variará dependiendo de su utilización. Por ejemplo, una forma de dosificación utilizada en el tratamiento agudo de una enfermedad puede contener cantidades mayores de uno o más de los ingredientes activos que incluye, que en una forma de dosificación utilizada en el tratamiento crónico de la misma enfermedad. De manera similar, una forma de dosificación parenteral puede contener uno o más de los ingredientes activos que comprende en cantidad menor que en una forma de dosificación oral utilizada para tratar la misma enfermedad. Ésta y otras maneras en las que difieren entre sí las formas de dosificación específicas comprendidas en la presente invención resultarán evidentes para el experto en la materia (ver, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18a edición, Mack Publishing, Easton PA: 1990).

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención preferentemente se administran por vía oral. Entre las formas de dosificación discretas que resultan adecuadas para la administración oral se incluyen tabletas (por ejemplo tabletas masticables), comprimidos oblongos, cápsulas y líquidos (por ejemplo jarabes saborizados). Dichas formas de dosificación contienen cantidades predeterminadas de ingredientes activos, y pueden prepararse mediante métodos farmacéuticos bien conocidos por el experto en la materia (ver, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18a edición, Mack Publishing, Easton PA: 1990).

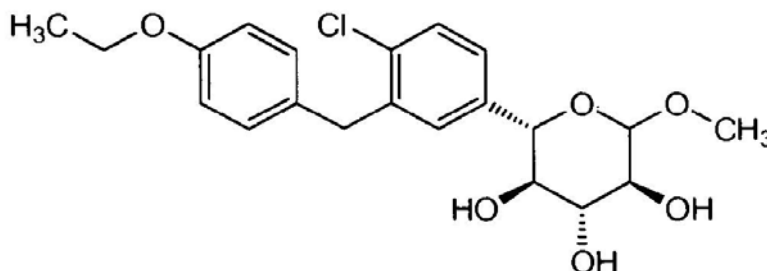
Las formas de dosificación oral típicas se preparan mediante la combinación del ingrediente o ingredientes activos en una mezcla íntima con por lo menos un excipiente según técnicas convencionales de preparación de compuestos farmacéuticos. Los excipientes pueden presentar una amplia diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración.

Debido a su facilidad de administración, las tabletas y cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas. Si se desea, las tabletas pueden recubrirse mediante técnicas acuosas o no acuosas estándares. Dichas formas de dosificación pueden prepararse mediante métodos farmacéuticos convencionales. En general, las composiciones y formas de dosificación farmacéuticas se preparan mediante la mezcla uniforme e íntima de los ingredientes activos con portadores líquidos, portadores sólidos finamente divididos, o ambos, y después conformando el producto en la presentación deseada, si ello resulta necesario. Pueden incorporarse desintegrantes en formas de dosificación sólida para facilitar la disolución rápida. También pueden incorporarse lubricantes para facilitar la preparación de las formas de dosificación (por ejemplo tabletas).

## 6. EJEMPLOS

Podrán entenderse aspectos de la presente invención a partir de los ejemplos siguientes, que no limitan el alcance de la misma.

### 6.1. Ejemplo 1: síntesis de (2S,3R,4R,5S)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-metoxi-tetrahidro-pirán-3,4,5-triol



El compuesto del título se preparó en varias etapas.

A. Preparación de [(3aS,5S,6R,6aS)-6-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2,2-dimetil-tetrahydro-furo[2,3-d][1,3]dioxol-5-il]-metanol. Este compuesto se sintetizó utilizando procedimientos conocidos de la técnica (ver, por ejemplo, Nucleosídes Nucleotides 20:649-652, 2001, y referencias citadas en el mismo).

5 B. Preparación de [(3aS,5R,6R,6aS)-6-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2,2-dimetil-tetrahydro-furo[2,3-d][1,3]dioxol-5-carbaldehído. A una solución de cloruro de oxalilo (0,76 ml, 8,7 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (55 ml) bajo N<sub>2</sub> a -78°C se añadió gota a gota una solución de DMSO (0,84 ml, 11,8 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml). Tras 15 minutos, se añadió gota a gota el alcohol de la etapa A (2,40 g, 7,9 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml). Tras 15 minutos, se añadió lentamente NEt<sub>3</sub>. Se dejó que la reacción se calentase lentamente hasta la temperatura ambiente durante 105 minutos, después se refrescó con H<sub>2</sub>O, se diluyó con Et<sub>2</sub>O y se lavó con H<sub>2</sub>O, solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y solución hipersalina. Las fases orgánicas agrupadas se recuperaron mediante extracción con Et<sub>2</sub>O, que se lavó mediante la misma secuencia. Las fases orgánicas agrupadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron bajo vacío, proporcionando (3aS,5R,6R,6aS)-6-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2,2-dimetil-tetrahydro-furo[2,3-d][1,3]dioxol-5-carbaldehído (2,4 g, aproximadamente 64% puro según RMN). El producto se trató posteriormente sin purificación adicional.

C. Preparación de 4-bromo-1-cloro-2-(4-etoxi-bencil)-benceno. Se preparó este compuesto tal como se describe en la solicitud de patente US no. 10/745.075, de Deshpande et al., presentada el 23 de diciembre de 2003.

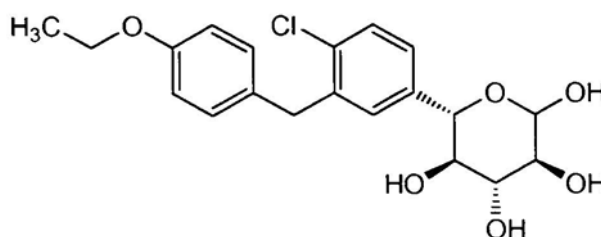
20 D. Preparación de (S)-[(3aS,5S,6R,6aS)-6-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2,2-dimetil-tetrahydro-furo[2,3-d][1,3]dioxol-5-il]-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-metanol. A una solución de 4-bromo-1-cloro-2-(4-etoxi-bencil)-benceno de la etapa C (3,6 g, 11,1 mmoles) en THF (60 ml) bajo N<sub>2</sub> a -78°C se añadió gota a gota BuLi (2,5 M en hexanos, 4,4 ml, 11,1 mmoles). Tras 30 minutos, se añadió gota a gota aldehído de la etapa B (2,4 g, pureza de 64%, 5,1 mmoles) en THF (20 ml) y la reacción se agitó durante 30 minutos a -78°C, se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 60 minutos, se refrescó con solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl, se diluyó con Et<sub>2</sub>O y se lavó con H<sub>2</sub>O y solución hipersalina. Los lavados acuosos agrupados se recuperaron mediante extracción con Et<sub>2</sub>O, que se lavaron siguiendo la misma secuencia. Los extractos orgánicos agrupados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron bajo vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (120 g de SiO<sub>2</sub>, EtOAc:hexanos al 0-20%, 75 minutos, 85 ml/minuto), proporcionando (S)-[(3aS,5S,6R,6aS)-6-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2,2-dimetil-tetrahydro-furo[2,3-d][1,3]dioxol-5-il]-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-metanol limpio (0,84 g, 1,5 mmoles, 30%) más el epímero C5 (0,83 g) y algunas fracciones mixtas (0,51 g).

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Cloroformo-d) δ ppm: 7,37 (d, J=8,34 Hz, 1 H), 7,18 - 7,23 (m, 1 H), 7,15 (d, J=2,02 Hz, 1 H), 7,06 - 7,11 (m, 2 H), 6,80 - 6,84 (m, 2 H), 5,99 (d, J=3,79 Hz, 1 H), 5,21 (d, J=2,78 Hz, 1 H), 5,11 (d, J=2,53 Hz, 1 H), 4,46 (d, J=3,54 Hz, 1 H), 3,97 - 4,10 (m, 5 H), 3,95 (t, J=2,65 Hz, 1H), 1,38 - 1,44 (m, 6 H), 1,30 (s, 3 H), 0,84 (s, 9 H), 0,10 (s, 3 H), -0,08 (s, 3 H).

35 E. Preparación de (2S,3R,4R,5S)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-metoxi-tetrahydro-pirán-3,4,5-triol. Se preparó una solución de HCl 0,35 M en MeOH mediante la adición de AcCl (0,25 ml, 3,5 mmoles) a MeOH (10 ml) y se agitó durante 15 minutos. Se trató el alcohol de la etapa D (0,84 g, 1,5 mmoles) con esta solución durante 16 horas a temperatura ambiente y durante 2 horas a 80°C en un vial sellado. Se enfrió la reacción hasta la temperatura ambiente, se desactivó con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> hasta basificarla, se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se filtró y se concentró bajo vacío. El producto se purificó mediante cromatografía flash (40 g de SiO<sub>2</sub>, MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 0-10%, 60 minutos, 35 ml/minuto), se suspendió en H<sub>2</sub>O y se liofilizó, proporcionando (2S,3R,4R,5S)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-metoxi-tetrahydro-pirán-3,4,5-triol (0,46 g, 1,1 mmoles, 75%) en forma de un sólido blanco. La RMN reveló una proporción 1,2:1 de anómeros α y β.

45 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Cloroformo-d) δ ppm: 7,38 - 7,42 (m, 1 H), 7,22 - 7,26 (m, 2 H), 7,11 (d, J=8,34 Hz, 2 H), 6,81 - 6,85 (m, 2 H), 4,86 (d, J=3,79 Hz, 1 H α), 4,43 (d, J=9,85 Hz, 1 H α), 4,34 (d, J=7,58 Hz, 1 H β), 4,16 (d, J=9,35 Hz, 1 H β), 3,99 - 4,12 (m, 4 H), 3,80 - 3,86 (m, 1 H α), 3,64 - 3,72 (m, 1 H), 3,54 (s, 3 H β), 3,46 - 3,54 (m, 1,5 H), 3,45 (s, 3 H α), 2,69 (d, J=2,53 Hz, 1 H β), 2,62 (d, J=2,27 Hz, 1 H α), 2,50 (d, J=2,27 Hz, 1H β), 2,12 (d, J=9,85 Hz, 1 H α), 2,00 (d, J=3,03 Hz, 1 H β), 1,98 (d, J=2,78 Hz, 1 H α), 1,41 (t, J=6,95 Hz, 3 H). MS (ES+) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> =426.

## 6.2. Ejemplo 2: síntesis de (3S,4R,5R,6S)-6-14-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-tetrahydro-pirán-2,3,4,5-tetraol

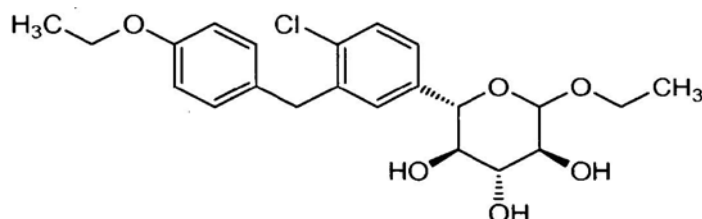




El alcohol del Ejemplo 1, etapa D (51 mg, 0,093 mmoles) se trató con AcOH:H<sub>2</sub>O 1:1 (1 ml) a 80°C en un vial sellado durante 18 horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc para la transferencia a un matraz y se concentró bajo vacío. El residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se trató con NaHCO<sub>3</sub> y MgSO<sub>4</sub> durante 30 minutos, se filtró y se concentró bajo vacío. El producto se purificó mediante cromatografía flash (4 g de SiO<sub>2</sub>, MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 0-12%, 30 minutos, 10 ml/minuto), se suspendió en H<sub>2</sub>O y se liofilizó, proporcionando (3S,4R,5R,6S)-6-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-tetrahidro-pirán-2,3,4,5-tetraol (31 mg, 0,079 mmoles, 85%) en forma de un sólido blanco. La RMN reveló una proporción 1:1 de anómeros α y β.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,34 (dd, J=8,08, 4,04 Hz, 1H), 7,22 - 7,30 (m, 2 H), 7,09 (d, J=8,34 Hz, 2 H), 6,80 (d, J=8,08 Hz, 2 H), 5,16 (d, J=3,79 Hz, 1H α), 4,65 (d, J=9,60 Hz, 1 H α o β), 4,59 (d, J=7,58 Hz, 1H α o β), 4,14 (d, J=9,60 Hz, 1H α o β), 3,96 - 4,07 (m, 4 H), 3,76 (t, J=9,35 Hz, 1H α o β), 3,50 (dd, J=9,60, 3,79 Hz, 1H α o β), 3,43 (t, J=9,09 Hz, 1 H α o β), 3,23 - 3,29 (m, 1,5 H), 1,36 (t, J=7,07 Hz, 3 H). MS (ES+) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 412.

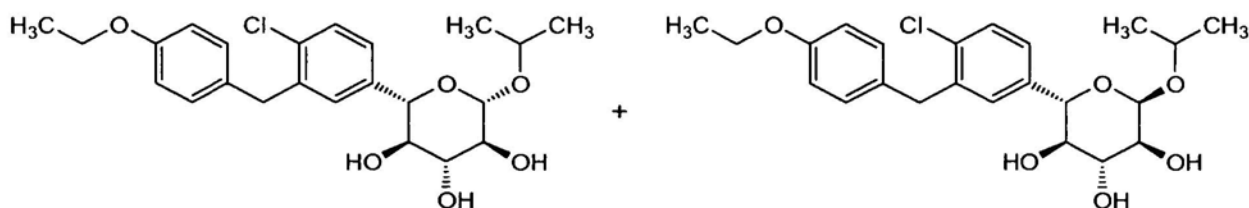
### 6.3. Ejemplo 3: síntesis de (2S,3R,4R,5S)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-etoxi-tetrahidro-pirán-3,4,5-triol



Se preparó una solución de HCl 0,35 M en EtOH mediante la adición de AcCl (0,025 ml, 0,35 mmoles) a EtOH (1 ml) y agitación durante 15 minutos. El alcohol del Ejemplo 1, etapa D (61 mg, 0,11 mmoles) se trató con esta solución durante 2 horas a 80°C en un vial sellado. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se refrescó con NH<sub>4</sub>OH concentrado hasta basicarla, se trató con NaHCO<sub>3</sub> durante 30 minutos, se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se filtró y se concentró bajo vacío. El producto se purificó mediante cromatografía flash (4 g de SiO<sub>2</sub>, MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 0-10% 40 minutos, 10 ml/minuto), se suspendió en H<sub>2</sub>O, y se liofilizó proporcionando (2S,3R,4R,5S)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-etoxi-tetrahidro-pirán-3,4,5-triol (40 mg, 0,095 mmoles, 85%) en forma de un sólido blanco. La RMN reveló una proporción 1,75:1 de anómeros α y β.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Cloroformo-d) δ ppm: 7,28 - 7,32 (m, 1H), 7,14 (m, 2 H), 7,02 (d, J=8,84 Hz, 2 H), 6,72 - 6,76 (m, 2 H), 4,88 (d, J=4,04 Hz, 1 H α), 4,37 (d, J=9,60 Hz, 1H α), 4,33 (d, J=7,83 Hz, 1 H β), 4,06 (d, J=9,35 Hz, 1H β), 3,89 - 4,02 (m, 4 H), 3,36 - 3,87 (m, 5 H), 2,62 (s, 1H β), 2,54 (s, 1H α), 2,41 (d, J=1,52 Hz, 1H β), 2,02 (d, J=10,36 Hz, 1 H α), 1,92 (d, J=2,53 Hz, 1H), 1,32 (t, J=6,95 Hz, 3 H), 1,13 - 1,19 (m, 3 H). MS (ES+) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 440.

### 6.4. Ejemplo 4: síntesis de (2S,3R,4R,5S,6S)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-isopropoxi-tetrahidro-pirán-3,4,5-triol y (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-isopropoxi-tetrahidro-pirán-3,4,5-triol

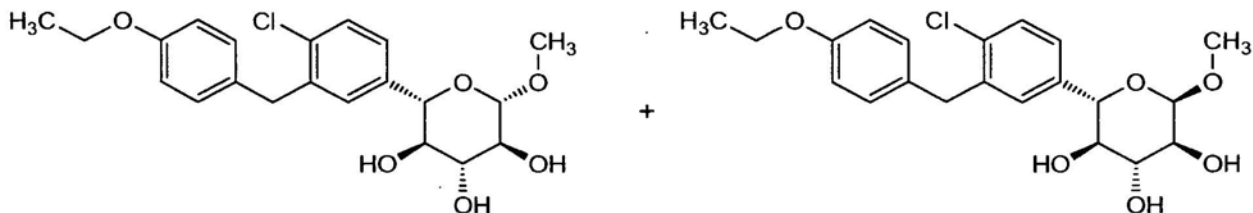


Se preparó una solución de HCl 0,35 M en i-PrOH mediante la adición de AcCl (0,025 ml, 0,35 mmoles) a i-PrOH (1 ml) y agitación durante 15 minutos. El alcohol del Ejemplo 1, etapa D (68 mg, 0,12 mmoles) se trató con esta solución durante 2 horas a 80°C en un vial sellado. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se desactivó con NH<sub>4</sub>OH concentrado hasta basicarla, se trató con NaHCO<sub>3</sub> durante 30 minutos, se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (4 g de SiO<sub>2</sub>, MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 0-10%, 40 minutos, 10 ml/minuto), proporcionando 50 mg de material, que se purificó adicionalmente mediante HPLC prep. (columna C18 de 19x50 mm, MeCN:H<sub>2</sub>O al 20-70% (NH<sub>4</sub>OAc 10 mM), 14 minutos, 30 ml/minuto), proporcionando (2S,3R,4R,5S,6S)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-isopropoxi-tetrahidropirán-3,4,5-triol (anómero β, 7 mg, 0,016 mmoles) y (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-isopropoxi-tetrahidro-pirán-3,4,5-triol (anómero α, 25 mg, 0,057 mmoles).

(2S,3R,4R,5S,6S)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-isopropoxi-tetrahidropirán-3,4,5-triol: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Cloroformo-d) δ ppm: 7,37 - 7,40 (m, 1H), 7,26 (m, 2 H), 7,12 (d, J=8,59 Hz, 2 H), 6,80 - 6,84 (m, 2 H), 4,48 (d, J=7,83 Hz, 1 H), 4,15 (d, J=9,35 Hz, 1 H), 3,95 - 4,10 (m, 5 H), 3,69 (t, J=9,09 Hz, 1H), 3,46 - 3,52 (m, 2 H), 2,69 (br, s., 1 H), 2,43 (br, s., 1H), 2,05 (br, s., 1 H), 1,41 (t, J=7,07 Hz, 3 H), 1,22 (t, J=6,57 Hz, 6 H). MS (ES+) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 454.

(2S,3R,4R,5S,6S)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-isopropoxi-tetrahidropirán-3,4,5-triol: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,39 (d, J=8,84 Hz, 1 H), 7,22 (m, 2 H), 7,11 (d, J=8,59 Hz, 2 H), 6,80 - 6,85 (m, 2 H), 5,04 (d, J=4,04 Hz, 1H), 4,51 (d, J=9,60 Hz, 1H), 3,98 - 4,10 (m, 4 H), 3,93 (ddd, J=12,25, 6,32, 6,19 Hz, 1H), 3,82 (t, J=9,22 Hz, 1H), 3,62 (dd, J=9,47, 3,66 Hz, 1H), 3,49 (t, J=9,22 Hz, 1 H), 2,03 (br s, 3 H), 1,41 (t, J=6,95 Hz, 3 H), 1,23 (d, J=6,32 Hz, 3 H), 1,19 (d, J=6,06 Hz, 3 H). MS (ES+) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 454.

**6.5. Ejemplo 5: Síntesis de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-metoxi-tetrahidro-pirán-3,4,5-triol y (2S,3R,4R,5S,6S)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-metoxi-tetrahidro-pirán-3,4,5-triol**



Se disolvió una muestra de compuesto del Ejemplo 1, etapa E (80 mg), en 4 ml de etanol al 30%/hexanos y se inyectó en porciones de 400 ml en una columna ChiralPak AD-H (20x250 mm, 5,5 ml/minuto, etanol al 31,55%/hexano a modo de eluyente isocrático, temperatura ambiente, análisis de 30 minutos) para separar los dos isómeros. El primer isómero (tiempo de retención: 23 minutos) se identificó como isómero alfa (6R, 20 mg) y el segundo (t.r.: 26 minutos, 21 mg) se identificó como el isómero beta (6S).

(2S,3R,4R,5S,6S)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-metoxi-tetrahidropirán-3,4,5-triol: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,39 (d, J=8,84 Hz, 1 H), 7,22 - 7,25 (m, 2 H), 7,11 (d, J=8,59 Hz, 2 H), 6,83 (d, J=8,59 Hz, 2 H), 4,85 (d, J=4,04 Hz, 1 H), 4,42 (d, J=9,60 Hz, 1 H), 3,99 - 4,11 (m, 4 H), 3,82 (t, J=9,22 Hz, 1 H), 3,66 (br, s, 1 H), 3,42 - 3,48 (m, 4 H), 2,79 (br, s, 1 H), 2,23 (d, J=1,26 Hz, 1 H), 2,12 (br, s, 1 H), 1,40 (t, J=6,95 Hz, 3 H). MS (ES+) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 426.

(2S,3R,4R,5S,6S)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-metoxi-tetrahidropirán-3,4,5-triol: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,39 (d, J=8,59 Hz, 1 H), 7,23 - 7,26 (m, 2 H), 7,11 (d, J=8,84 Hz, 2 H), 6,80 - 6,84 (m, 2 H), 4,33 (d, J=7,58 Hz, 1 H), 4,07 - 4,17 (m, 2 H), 3,98 - 4,04 (m, 3 H), 3,68 (t, J=9,09 Hz, 1 H), 3,46 - 3,55 (m, 5 H), 2,89 (br, s, 1 H), 2,64 (br, s, 1 H), 2,16 (br, s, 1 H), 1,40 (t, J=7,07 Hz, 3 H). MS (ES+) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 426.

También se sintetizó selectivamente (2S,3R,4R,5S,6S)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-metoxi-tetrahidropirán-3,4,5-triol utilizando el procedimiento siguiente:

A. Preparación de (3S,4R,5S,6S)-2,4,5-triacetoxi-6-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-tetrahidropirán-3-il-éster de ácido acético. Se trató el alcohol del Ejemplo 1, etapa D (6,80 g, 12,4 mmoles) con AcOH/H<sub>2</sub>O 3:2 (62 ml) a 100°C durante 22 horas. Se concentró la reacción al vacío, se sometió a evaporación rotatoria 3 veces con tolueno y se sometió a alto vacío. El residuo se trató con anhídrido acético (9,4 ml, 99,2 mmoles) en piridina (25 ml) durante 16 horas. La reacción se desactivó con H<sub>2</sub>O, se agitó durante 1 hora, se diluyó con Et<sub>2</sub>O, se lavó con solución acuosa 1 M de NaHSO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O, solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y solución hipersalina (con re-extracción), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (120 g de SiO<sub>2</sub>, EtOAc/Hex al 0-50%), proporcionando (3S,4R,5S,6S)-2,4,5-triacetoxi-6-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-tetrahidro-pirán-3-il-éster de ácido acético (6,10 g, 10,9 mmoles, 87%).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,36 (dd, J=8,08, 2,02 Hz, 1 H), 7,19 (dt, J=8,34, 2,02 Hz, 1 H), 7,07 - 7,09 (m, 1 H), 7,06 (dd, J=8,72, 1,64 Hz, 2 H), 6,83 (d, J=8,59 Hz, 2 H), 6,44 (d, J=3,54 Hz, 0,5 H α), 5,84 (d, J=8,08 Hz, 0,5 H β), 5,55 (t, J=9,98 Hz, 0,5 H α), 5,33 (t, J=9,71 Hz, 0,5 H β), 5,20 - 5,27 (m, 1H), 5,09 (t, J=9,60 Hz, 0,5 H β), 5,03 (t, J=9,73 Hz, 0,5 H α), 4,78 (d, J=10,11 Hz, 0,5 H α), 4,47 (d, J=9,85 Hz, 0,5 H β), 3,94 - 4,09 (m, 4 H), 2,20 (s, 1,5 H α), 2,11 (s, 1,5 H β), 2,06 (s, 1,5 H β), 2,05 (s, 1,5 H α), 2,02 (s, 1,5 H α), 2,01 (s, 1,5 H β), 1,74 (s, 1,5 H α), 1,72 (s, 1,5 H β), 1,41 (t, J=6,95 Hz, 3 H). MS (ES+) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 580.

B. Preparación de (2S,3S,4R,5S,6S)-4,5-diacetoxi-2-bromo-6-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-tetrahidro-pirán-3-il-éster de ácido acético. El tetraacetato de la etapa A (8,08 g, 14,4 mmoles) se trató con HBr al 33% en AcOH (30 ml) durante 1 hora. La reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 ml), se agitó durante 30 minutos, se diluyó con más DCM, se lavó 3x con H<sub>2</sub>O helada y con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (con re-extracción), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando (2S,3S,4R,5S,6S)-4,5-diacetoxi-2-bromo-6-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-tetrahidro-pirán-3-il-éster de ácido acético.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,37 (d, J=8,34 Hz, 1 H), 7,17 (dd, J=8,21, 2,15 Hz, 1H), 7,12 (d, J=2,27 Hz, 1H), 7,06 (d, J=8,59 Hz, 2 H), 6,83 (d, J=8,59 Hz, 2 H), 6,71 (d, J=4,04 Hz, 1H), 5,64 (t, J=9,73 Hz, 1 H), 5,10 (t, J=9,73 Hz, 1H), 4,92-4,98 (m, 2 H), 3,94-4,11 (m, 4H), 2,13 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,74 (s, 3H), 1,41 (t, J=7,07 Hz, 3 H). MS (ES+) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 602.

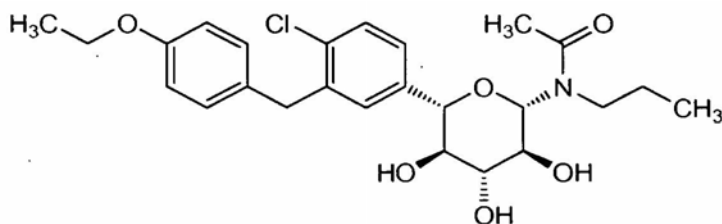
C. Preparación de (2S,3S,4R,5S,6S)-4,5-diacetoxi-2-bromo-6-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-2-metoxi-tetrahidropirán-3-il-éster de ácido acético. Se disolvió bromuro crudo de la etapa B (8,4 g, 14,4 mmoles) y ZnO (1,2 g, 14,4 mmoles) en MeOH (144 ml) y se calentó a 70°C durante 1 hora. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró a través de Celite con EtOAc y se concentró al vacío. El residuo se recristalizó a partir de MeOH en dos lotes, proporcionando (2S,3S,4R,5S,6S)-4,5-diacetoxi-6-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-2-metoxi-tetrahidropirán-3-il-éster de ácido acético (5,98 g, 11,2 mmoles, 78%) en forma de anómero β puro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,37 (d, J=8,08 Hz, 1 H), 7,22 (dd, J=8,21, 2,15 Hz, 1 H), 7,05 - 7,10 (m, 3 H), 6,80-6,85 (m, 2 H), 5,29 (t, J=9,47 Hz, 1 H), 5,11 (dd, J=9,73, 7,96 Hz, 1 H), 5,02 (t, J=9,73 Hz, 1 H), 4,54 (d, J=8,08 Hz, 1 H), 4,33 (d, J=9,85 Hz, 1 H), 3,96 - 4,09 (m, 4 H), 3,49 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H), 1,99 (s, 3 H), 1,71 (s, 3 H), 1,41 (t, J=6,95 Hz, 3 H). MS (ES+) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 552.

D. Preparación de (2S,3R,4R,5S,6S)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-metoxi-tetrahidropirán-3,4,5-triol. El triacetato recristalizado de la etapa C (5,98 g, 11,2 mmoles) se trató con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7,7 g, 56 mmoles) en MeOH (112 ml) bajo agitación vigorosa durante 1 hora. La reacción se filtró a través de Celite y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM, se lavó con H<sub>2</sub>O y solución hipersalina, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se pasó a través de un tapón de gel de sílice con MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 5%, se concentró al vacío, se suspendió en H<sub>2</sub>O y se liofilizó, proporcionando (2S,3R,4R,5S,6S)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-metoxi-tetrahidropirán-3,4,5-triol (4,37 g, 10,7 mmoles, 96%) en forma de un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,39 (d, J=8,59 Hz, 1 H), 7,23 - 7,27 (m, 2 H), 7,11 (d, J=8,59 Hz, 2 H), 6,82 (d, J=8,59 Hz, 2 H), 4,33 (d, J=7,83 Hz, 1 H), 4,15 (d, J=9,35 Hz, 1 H), 3,98 - 4,12 (m, 4 H), 3,68 (t, J=9,09 Hz, 1 H), 3,53 (s, 3 H), 3,46 - 3,53 (m, 2 H), 2,80 (br, s., 1H), 2,58 (br, s., 1 H), 2,09 (br, s., 1 H), 1,40 (t, J=7,07 Hz, 3 H). MS (ES+) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 426.

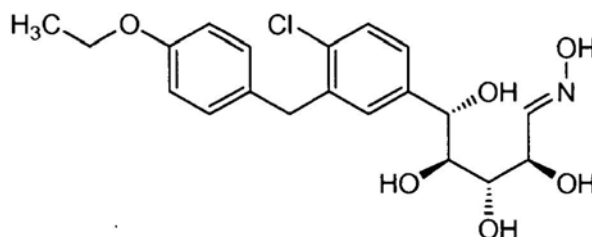
#### 6.6. Ejemplo 6: síntesis de N-((2S,3S,4R,5R,6S)-6-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidropirán-2-il)-N-propil-acetamida



El bromuro del Ejemplo 5, etapa B (58 mg, 0,1 mmoles), se trató con propilamina (0,1 ml) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,5 ml) a 40°C durante 1,5 horas. La reacción se burbujeó con N<sub>2</sub>, y después se burbujeó 2 veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El residuo se trató con anhídrido acético (78 µl, 0,82 mmoles) en piridina (1 ml) durante la noche. La reacción se desactivó con MeOH, se agitó durante 30 minutos, se diluyó con Et<sub>2</sub>O, se lavó con solución acuosa 1 M de NaHSO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O, solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y solución hipersalina (con re-extracción), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El intermediario se trató con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (14 mg, 0,10 mmoles) en MeOH (1 ml) durante 1,5 horas. La reacción se filtró y se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (12 g de SiO<sub>2</sub>, MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 0-10%), proporcionando material puro al 90%. El producto se purificó adicionalmente mediante HPLC (columna C 18 de 19x50 mm, MeCN:H<sub>2</sub>O al 20-70% (NH<sub>4</sub>OAc 10 mM), 14 minutos, 30 ml/minuto), se suspendió en H<sub>2</sub>O y se liofilizó, proporcionando N-((2S,3S,4R,5R,6S)-6-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidropirán-2-il)-N-propil-acetamida (3 mg, 0,0063 mmoles, 15%) en forma de proporción 2:1 de rotámeros.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,29 - 7,40 (m, 1 H), 7,16 - 7,26 (m, 2 H), 7,08 (d, J=8,6 Hz, 2 H), 6,81 (d, J=8,6 Hz, 2 H), 5,59 (d, J=8,6 Hz, 0,33 H), 4,98 (d, J=11,9 Hz, 0,67 H), 4,25 (d, J=9,3 Hz, 0,67 H), 4,17 (d, J=9,9 Hz, 0,33 H), 3,92 - 4,06 (m, 4 H), 3,46 - 3,64 (m, 3 H), 3,06 - 3,28 (m, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 1,49 - 1,68 (m, 2 H), 1,36 (t, J=6,9 Hz, 3 H), 0,93 (t, J=7,5 Hz, 1 H), 0,87 (t, J=7,5 Hz, 2 H). MS (ES+) [M+H]<sup>+</sup> = 478.

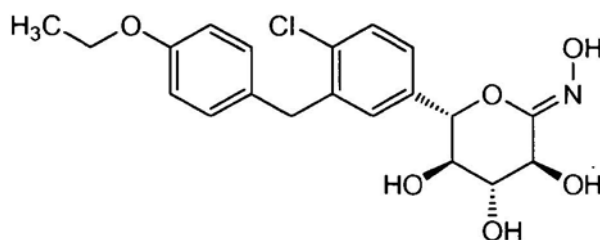
#### 6.7. Ejemplo 7: Síntesis de oxima de (2R,3S,4S,5S)-5-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-2,3,4,5-tetrahidroxipentanal



Se disolvió el compuesto del Ejemplo 2 (50 mg, 0,13 mmoles) e hidrocloreto de hidroxilamina (26 mg, 0,38 mmoles) en piridina (0,65 ml) y se agitó durante 3 horas. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con solución acuosa 1 M de NaHSO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O, solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y solución hipersalina (con re-extracción), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en H<sub>2</sub>O y se liofilizó, proporcionando oxima de (2R,3S,4S,5S)-5-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-2,3,4,5-tetrahidroxi-pentanal (46 mg, 0,11 mmoles, 88%) en forma de una mezcla 5:1 de isómeros de la oxima.

El isómero principal era RMN (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 7,31 - 7,36 (m, 2 H), 7,23 - 7,30 (m, 2 H), 7,10 (d, J=8,8 Hz, 2 H), 6,80 (d, J=8,6 Hz, 2 H), 4,63 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 4,28 (t, J=6,8 Hz, 1H), 3,96 - 4,03 (m, 4 H), 3,90 - 3,94 (m, 1H), 3,59 (dd, J=8,0, 1,6 Hz, 1H), 1,36 (t, J=6,9 Hz, 3 H); MS (ES+) [M+H]<sup>+</sup> = 410.

10 **6.8. Ejemplo 8: Síntesis de oxima de (3S,4R,5R,6S)-6-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidro-pirán-2-ona**



15 A. Preparación de (3S,4R,5S,6S)-4,5-diacetoxi-6-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-2-hidroxi-tetrahidropirán-3-il-éster de ácido acético. El tetraacetato del Ejemplo 5, etapa A (200 mg, 0,36 mmoles), se trató con bencilamina (39 ml, 0,36 mmoles) en DMF (1,8 ml) durante 2 horas. La reacción se diluyó con Et<sub>2</sub>O, se lavó con solución acuosa 1 M de NaHSO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O, solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y solución hipersalina, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (12 g de SiO<sub>2</sub>, EtOAc/Hex al 0-50%), proporcionando (3S,4R,5S,6S)-4,5-diacetoxi-6-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-2-hidroxi-tetrahidro-pirán-3-il-éster de ácido acético (142 mg, 0,27 mmoles) en forma de una proporción 3:1 de anómeros.

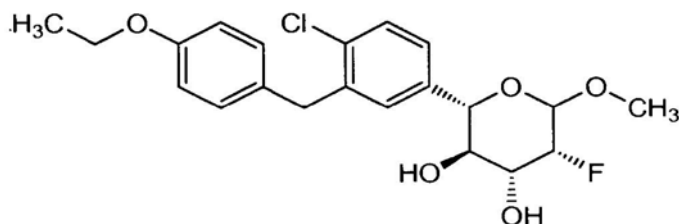
20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-*d*)  $\delta$  ppm 7,33 -7,40 (m, 1 H), 7,18 -7,23 (m, 1 H), 7,09 -7,14 (m, 1 H), 7,06 (d, J=8,6 Hz, 2 H), 6,82 (d, J=8,6 Hz, 2 H), 5,59 -5,66 (m, 0,75 H), 5,56 (t, J=3,7 Hz, 0,75 H), 5,34 (t, J=9,6 Hz, 0,25 H), 4,90 - 5,11 (m, 2,75 H), 4,86 (t, J=8,2 Hz, 0,25 H), 4,39 (d, J=9,9 Hz, 0,25 H), 3,93 -4,10 (m, 4 H), 3,36 (d, J=8,6 Hz, 0,25 H), 2,81 (dd, J=3,8, 1,3 Hz, 0,75 H), 2,12 (s, 0,75 H), 2,12 (s, 2,25 H), 2,02 (s, 0,75 H), 2,01 (s, 2,25 H), 1,73 (s, 2,25 H), 1,72 (s, 0,75 H), 1,41 (t, J=7,1 Hz, 3 H); MS (ES+) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 538.

25 B. Preparación de (3S,4R,5S,6S)-4,5-diacetoxi-6-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-2-[(Z)-hidroxi-imino]-tetrahidro-pirán-3-il-éster de ácido acético. Se disolvió el compuesto de la etapa A (142 mg, 0,27 mmoles) e hidrocloreto de hidroxilamina (57 mg, 0,82 mmoles) en piridina (1,4 ml). La reacción se agitó durante 6 horas, se diluyó con EtOAc, se lavó con solución acuosa 1 M de NaHSO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O, solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y solución hipersalina (con re-extracción), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se enfrió a -78°C y se trató con DBU (49 ml, 0,33 mmoles), seguido de N-clorosuccinimida (44 mg, 0,33 mmoles). La reacción se agitó durante 20 minutos a -78°C, y después se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente durante 15 minutos. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con H<sub>2</sub>O y solución hipersalina (con re-extracción), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (12 g de SiO<sub>2</sub>, EtOAc/Hex. al 0-50%), proporcionando (3S,4R,5S,6S)-4,5-diacetoxi-6-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-2-[(Z)-hidroxi-imino]-tetrahidro-pirán-3-il-éster de ácido acético (97 mg, 0,18 mmoles, 67%).

35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-*d*)  $\delta$  ppm 7,42 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 7,30 (dd, J=8,2, 2,1 Hz, 1 H), 7,18 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,07 (d, J=8,6 Hz, 2 H), 6,83 (d, J=8,6 Hz, 2 H), 6,64 (s, 1H), 5,53 (d, J=4,5 Hz, 1 H), 5,28 (dd, J=5,8, 4,5 Hz, 1 H), 5,16- 5,22 (m, 1H), 5,10-5,15 (m, 1H), 3,98-4,10 (m, 4 H), 2,19 (s, 3 H), 2,07 (s, 3 H), 1,78 (s, 3 H), 1,41 (t, J=7,1 Hz, 3 H); MS (ES+) [M+H]<sup>+</sup> = 534.

40 C. Preparación de oxima de (3S,4R,5R,6S)-6-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidro-pirán-2-ona. El compuesto de la etapa B (97 mg, 0,18 mmoles) se trató con NH<sub>3</sub> 7,0 M en MeOH (1,8 ml) durante 1 hora. La reacción se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (12 g de SiO<sub>2</sub>, MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 0-12%), se suspendió en H<sub>2</sub>O y se liofilizó, proporcionando oxima de (3S,4R,5R,6S)-6-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidro-pirán-2-ona (57 mg, 0,14 mmoles, 77%) en forma de un sólido blanco.

45 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 7,36 - 7,44 (m, 2 H), 7,31 - 7,35 (m, 1 H), 7,12 (d, J=8,8 Hz, 2 H), 6,80 (d, J=8,8 Hz, 2 H), 4,91 - 4,95 (m, 1 H), 4,14 (d, J=5,6 Hz, 1 H), 4,03 - 4,10 (m, 2 H), 3,99 (q, J=7,1 Hz, 2 H), 3,73 - 3,78 (m, 1 H), 3,55 (dd, J=9,9, 6,6 Hz, 1 H), 1,36 (t, J=7,1 Hz, 3 H); MS (ES+) [M+H]<sup>+</sup> = 408.

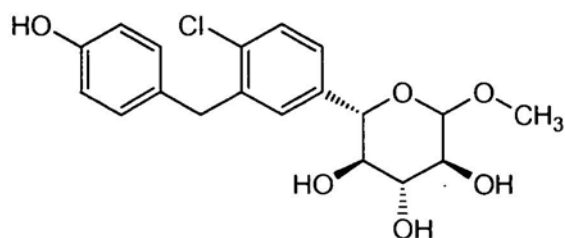
**6.9. Ejemplo 9: Síntesis de (2S,3R,4R,5R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-5-fluoro-6-metoxi-tetrahidropirán-3,4-diol**

5 A. Preparación de diacetato de (2S,3R,4S)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-3,4-dihidro-2H-pirán-3,4-di-ilo. A un  
matraz cargado con 282 mg de tetraacetato del Ejemplo 5, etapa A (0,5 mmoles), se añadieron 1,25 ml de HBr (al  
33% en HOAc). La reacción se agitó durante una hora, se diluyó con 50 ml de diclorometano y se desactivó  
mediante el vertido en agua helada. Se separó la capa orgánica y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>  
y solución hipersalina. Tras secar sobre sulfato de magnesio, se concentraron los solventes al vacío. Se introdujo el  
10 residuo crudo en 0,5 ml de diclorometano y se añadió a una suspensión de sulfato de cobre (II) (20 mg, 0,125  
mmoles), Zn en polvo (82 mg, 1,25 mmoles) y acetato sódico (984 mg, 12 mmoles) en 2,5 ml de ácido acético/agua  
(3:2 v:v). Se dejó esta mezcla bajo agitación a temperatura ambiente durante 4 horas, después de lo cual se recargó  
la reacción con 20 mg de sulfato de cobre (II) y 82 mg de Zn en polvo, y se agitó durante 18 horas adicionales. La  
mezcla se refrescó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y  
se eliminó al vacío. La cromatografía flash proporcionó diacetato de (2S,3R,4S)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-3,4-  
15 dihidro-2H-pirán-3,4-diilo (32 mg, rendimiento de 16%).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,36 (d, *J*=8,08 Hz, 1 H), 7,20 (dd, *J*=8,08, 2,27 Hz, 1 H), 7,16 (d, *J*=2,27 Hz,  
1 H), 7,08 (d, *J*=8,59 Hz, 2 H), 6,82 (d, *J*=8,59 Hz, 2 H), 6,57 (dd, *J*=6,06, 1,52 Hz, 1 H), 5,54 (ddd, *J*=7,07, 2,53, 1,52  
Hz, 1 H), 5,32 (dd, *J*=9,60, 7,07 Hz, 1H), 4,83 - 4,88 (m, 1H), 4,01 (q, *J*=6,82 Hz, 2 H), 3,96 - 4,10 (m, 2 H), 1,96 (s, 3  
H), 1,77 (s, 3 H), 1,40 (t, *J*=6,82 Hz, 3 H). MS (ES<sup>+</sup>) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 462.

20 B. Preparación de (2S,3R,4R,5R,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-5-fluoro-6-metoxi-tetrahidro-2H-pirán-3,4-diol.  
Se añadió Selectfluor<sup>TM</sup> (45 mg, 0,128 mmoles) a una solución de compuesto de la etapa A (38 mg, 0,0853 mmoles)  
en 0,4 ml de acetonitrilo:metanol (1:1 v:v). Se agitó la reacción a temperatura ambiente y se realizó un seguimiento  
para su completitud mediante LCMS. Se desactivó la reacción con 2 ml de solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se  
extrajo con éter dietílico (2x5 ml). Los orgánicos extraídos se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al  
vacío. La cromatografía flash (acetato de etilo/hexanos al 5-10%) proporcionó el producto fluorado. A continuación,  
se añadió carbonato de potasio (5 mg) a una solución de dicho producto aislado en 0,5 ml de metanol. La reacción  
se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después de lo cual se desactivó con 2 ml de agua y se extrajo con  
acetato de etilo (2x4 ml). La capa orgánica se filtró sobre un filtro de sílice y se concentró, proporcionando 6,3 mg de  
25 (2S,3R,4R,5R,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil)-5-fluoro-6-metoxi-tetrahidro-2H-pirán-3,4-diol en forma de un  
aceite transparente.

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-*d*, proporción anómeros α:β de 3:2, proporción de flúor axial:ecuatorial de 2:1, los  
isómeros debidos a la estructura menor de flúor ecuatorial se indican en cursiva) δ ppm 7,41 (dd, *J*=8,34, 2,78 Hz, 1  
H), 7,20 - 7,33 (m, 2 H), 7,11 (d, *J*=8,59 Hz, 2 H), 6,83 (d, *J*=8,59 Hz, 2 H), 4,92 -5,02 (m, 1 H), 4,30 -4,52 (m, 1 H),  
3,96 - 4,27 (m, 6 H), 3,74 (t, *J*=9,09 Hz, 0,66 Hα), 3,57/3,56 (s, 3 H), 3,49 (t, *J*=9,09 Hz, 0,33 Hβ), 3,42/3,41 (s, 3 H).  
35 MS (ES<sup>+</sup>) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 428.

**6.10. Ejemplo 10: síntesis de (2S,3R,4R,5S)-2-[4-cloro-3-(4-hidroxi-bencil)-fenil]-6-metoxi-tetrahidropirán-3,4,5-triol**

40 A. Preparación de [4-(5-bromo-2-cloro-bencil)-fenoxil]-terc-butildimetilsilano. Este compuesto se preparó tal como se  
describe en la solicitud publicada de patente US no. 2006/0251728, de Himmelsbach *et al.*, publicada el 9 de  
noviembre de 2006.

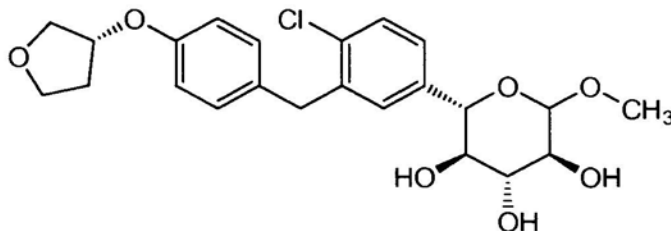
B. (S)-{3-[4-(terc-butil-dimetil-silanilo)xi]-bencil]-4-cloro-fenil}-[(3aS,5S,6R,6aS)-6-(terc-butil-dimetil-silanilo)xi]-2,2-dimetil-tetrahydro-furo[2,3-d][1,3]dioxol-5-il]-metanol. Una solución de 0,85 gramos (2,07 mmoles) de compuesto 30 procedente de la etapa A en 4,14 ml de éter dietílico se enfrió a  $-78^{\circ}\text{C}$  bajo una atmósfera inerte. A lo anterior se añadieron 2,66 ml de terc-butil-litio (1,55 M en hexanos, 4,14 mmoles) mediante una jeringa durante 5 minutos. La reacción se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos. Se añadió una solución de 0,5 gramos (1,65 mmoles) de compuesto procedente del Ejemplo 1, etapa B, en 1,65 ml de éter dietílico. Esta mezcla de reacción se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos, seguido de 1,5 horas a  $0^{\circ}\text{C}$ . La reacción cruda se filtró sobre un filtro de gel de sílice con éter dietílico en exceso, que posteriormente se eliminó al vacío. El producto obtenido era aproximadamente una proporción 1,2:1 de diastereómeros en el alcohol secundario recién formado. Los diastereómeros se separaron fácilmente mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de 4% a 8% de acetato de etilo/hexanos). Rendimiento: 40% (diastereómero deseado), 58% (diastereómero no deseado).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, cloroformo-*d*)  $\delta$  ppm 7,17 (d,  $J=8,34$  Hz, 1 H), 7,07 - 7,11 (m, 1 H), 7,03 (d,  $J=1,77$  Hz, 1 H), 6,85 (d,  $J=8,59$  Hz, 2 H), 6,56 (d,  $J=8,34$  Hz, 2 H), 5,80 (d,  $J=3,79$  Hz, 1 H), 4,70 (d,  $J=4,80$  Hz, 1 H), 4,20 (d,  $J=3,79$  Hz, 1 H), 4,07 (dd,  $J=4,80, 3,03$  Hz, 1 H), 3,97 (d,  $J=3,03$  Hz, 1 H), 3,85 (d,  $J=3,03$  Hz, 2 H), 3,16 (br, s., 1 H), 1,27 (s, 3 H), 1,13 (s, 3 H), 0,80 (s, 9 H), 0,73 (s, 9 H), 0,00 (s, 6 H), -0,06 (s, 3 H), -0,18 (s, 3 H).

C. Preparación de (2S,3R,4R,5S)-2-[4-cloro-3-(4-hidroxi-bencil)-fenil]-6-metoxi-tetrahydro-pirán-3,4,5-triol. Se añadió cloruro de acetilo (0,17 ml) a 7 ml de metanol y se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Esta solución se transfirió a un vial cargado con 0,446 gramos de compuesto de la etapa B, que seguidamente se selló y se calentó a  $80^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se desactivó con 50 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Esta capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporó el solvente al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de 0% a 20% de metanol/diclorometano), proporcionando una mezcla aproximadamente 1:1 de anómeros  $\alpha$ : $\beta$ . Rendimiento: 65%.

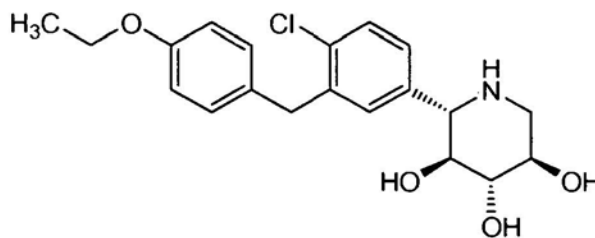
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, acetona)  $\delta$  ppm 8,12 (br, s., 1H), 7,33 - 7,40 (m, 2 H), 7,29 (dd,  $J=8,08, 1,77$  Hz, 1H), 7,06 (d,  $J=8,34$  Hz, 3 H), 6,75 (d,  $J=8,34$  Hz, 2 H), 4,73 (d,  $J=3,54$  Hz, 0,5 H $\alpha$ ), 4,41 (d,  $J=9,60$  Hz, 0,5 H $\alpha$ ), 4,33 (d,  $J=7,58$  Hz, 0,5 H $\beta$ ), 4,19 (d,  $J=9,35$  Hz, 0,5 H $\beta$ ), 4,01 (t,  $J=3,28$  Hz, 2 H), 3,72 (t,  $J=9,09$  Hz, 0,5 H), 3,44 - 3,55 (m, 1 H), 3,41 (s, 1,5 H $\beta$ ), 3,35 (s, 1,5 H $\alpha$ ), 3,27 - 3,37 (m, 1,5 H). MS (ES+)  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$  = 398.

#### 6.11. Ejemplo 11: Síntesis de (2S,3R,4S,5R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-tetrahydro-pirán-3,4,5-triol



Se añadió (S)-(tetrahydro-furán-3-il)-éster de ácido toluen-4-sulfónico (31 mg, 0,126 mmoles) a una suspensión de compuesto del Ejemplo 10, etapa C (16 mg, 0,042 mmoles) y carbonato de cesio (46 mg, 0,126 mmoles) en 0,22 ml de N,N-dimetilformamida. Se selló el reactor y se calentó a  $80^{\circ}\text{C}$  durante 15 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción cruda se desactivó con 2 ml de solución hipersalina y se extrajo con acetato de etilo (3x2 ml). Los extractos orgánicos agrupados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. La cromatografía en gel de sílice (gradiente de 0% a 10% de metanol/diclorometano) proporcionó (2S,3R,4S,5S)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-tetrahydro-pirán-3,4,5-triol en forma de un aceite viscoso transparente, que tras concentrarse en diclorometano se obtuvo en forma de un sólido blanco (10 mg, rendimiento de 55%).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, acetona)  $\delta$  ppm 7,35 - 7,41 (m, 2 H), 7,30 (dd,  $J=8,34, 2,02$  Hz, 1 H), 7,16 (d,  $J=7,58$  Hz, 2 H), 6,83 (d,  $J=8,59$  Hz, 2 H), 4,93 - 5,01 (m, 1 H), 4,74 (d,  $J=3,79$  Hz, 0,5 H $\alpha$ ), 4,42 (d,  $J=9,60$  Hz, 0,5 H $\alpha$ ), 4,33 (d,  $J=7,58$  Hz, 0,5 H $\beta$ ), 4,20 (d,  $J=9,60$  Hz, 0,5 H $\beta$ ), 4,05 (t,  $J=2,53$  Hz, 2 H), 4,05 (d,  $J=5,31$  Hz, 2 H), 3,93 (dd,  $J=10,11, 4,80$  Hz, 1 H), 3,75 - 3,89 (m, 2 H), 3,72 (t,  $J=9,09$  Hz, 1 H), 3,50 (t,  $J=9,09$  Hz, 1 H), 3,41 (s, 1,5 H $\beta$ ), 3,35 (s, 1,5 H $\alpha$ ), 3,29 - 3,34 (m, 3 H), 2,16 - 2,27 (m, 1 H), 1,97 - 2,04 (m, 1 H). MS (ES+)  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$  = 468.

**6.12. Ejemplo 12: Síntesis de (2S,3S,4S,5R)-2-[4-cloro-3-(4-hidroxi-bencil)-fenil]-piperidín-3,4,5-triol**

A. Preparación de ((3aS,5S,6R,6aS)-5-{azido-[(S)-4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-metil}-2,2-dimetil-tetrahydro-furo[2,3-d][1,3]dioxol-6-iloxi)-terc-butildimetil-silano. A una solución del epímero C5 del alcohol del Ejemplo 1, etapa D (682 mg, 1,24 mmoles) y PPh<sub>3</sub> (489 mg, 1,87 mmoles) en THF (6,2 ml) se añadió DIAD (366 ml, 1,87 mmoles) seguido de azida de difenilfosforilo (DPPA, 323 ml, 1,49 mmoles). La reacción se agitó durante 1,5 horas, se desactivó con solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl, se diluyó con Et<sub>2</sub>O, se lavó con H<sub>2</sub>O y solución hipersalina (con re-extracción), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (40 g de SiO<sub>2</sub>, EtOAc:Hex. al 0-8%), proporcionando ((3aS,5S,6R,6aS)-5-{azido-[(S)-4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-metil}-2,2-dimetil-tetrahydro-furo[2,3-d][1,3]dioxol-6-iloxi)-terc-butildimetilsilano (636 mg, 1,11 mmoles, 89%) en forma de un aceite amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,40 (d, *J*=8,08 Hz, 1 H), 7,16 - 7,20 (m, 1 H), 7,15 (d, *J*=2,02 Hz, 1 H), 7,10 (d, *J*=8,59 Hz, 2 H), 6,80 - 6,85 (m, 2 H), 5,79 (d, *J*=3,54 Hz, 1 H), 4,58 (d, *J*=9,85 Hz, 1H), 4,36 (d, *J*=3,54 Hz, 1 H), 4,30 (d, *J*=2,53 Hz, 1 H), 4,14 (dd, *J*=9,98, 2,65 Hz, 1 H), 3,98 - 4,10 (m, 4 H), 1,38 - 1,43 (m, 6 H), 1,29 (s, 3 H), 0,96 (s, 9 H), 0,20 (s, 6 H); MS (ES+) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 591.

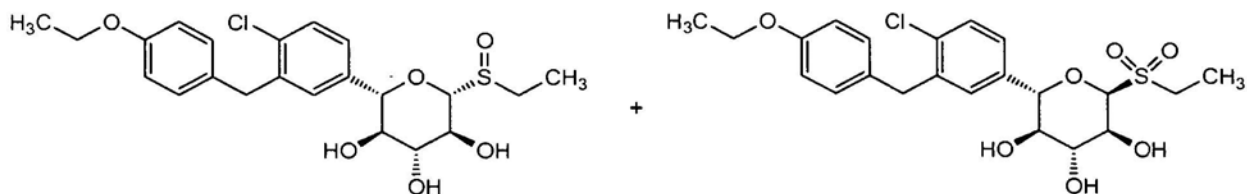
B. Preparación de (2R,3S,4S,5S)-5-{azido-[(S)-4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-metil}-tetrahydro-furán-2,3,4-triol. Se añadió cloruro de acetilo (0,175 ml, 2,45 mmoles) a MeOH (7 ml). La solución se agitó durante 15 minutos y después se añadió a la azida de la etapa A (392 mg, 0,68 mmoles). La reacción se agitó durante 16 horas, después se concentró al vacío, se sometió a evaporación rotatoria 2 veces con MeOH y se sometió a alto vacío, proporcionando un sólido blanco. El sólido se trató con AcOH:H<sub>2</sub>O 1:1 (7 ml) a 100°C durante 2,5 horas. Se concentró la reacción al vacío, se sometió a evaporación rotatoria 2 veces con tolueno y se sometió a alto vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (40 g de SiO<sub>2</sub>, MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 0-6%), proporcionando (2R,3S,4S,5S)-5-{azido-[(S)-4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-metil}-tetrahydro-furán-2,3,4-triol (223 mg, 0,53 mmoles, 78%) en forma de una mezcla de anómeros.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,39 (dd, *J*=8,46, 3,41 Hz, 1 H), 7,24 - 7,30 (m, 2 H), 7,09 (d, *J*=8,84 Hz, 2 H), 6,81 (dd, *J*=8,59, 1,77 Hz, 2 H), 5,33 (d, *J*=3,54 Hz, 0,5 H), 4,98 (s, 0,5 H), 4,84 (d, *J*=10,17 Hz, 0,5 H), 4,66 (d, *J*=9,09 Hz, 0,5 H), 4,10 - 4,23 (m, 2 H), 3,97 - 4,05 (m, 4,5 H), 3,89 (dd, *J*=3,66, 1,89 Hz, 0,5 H), 1,36 (t, *J*=6,95 Hz, 3 H); MS (ES+) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 437.

C. Preparación de (2S,3S,4S,5R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-piperidín-3,4,5-triol. Se hidrogenó el compuesto de la etapa B (216 mg, 0,52 mmoles) bajo presión atmosférica de H<sub>2</sub> sobre PtO<sub>2</sub> (6 mg, 0,026 mmoles) en MeOH (5 ml) con AcOH (0,25 ml) durante 6 horas. Se filtró la reacción, se concentró bajo vacío, se diluyó con EtOAc, se lavó con solución acuosa al 10% de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y solución hipersalina, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. Una parte del material (aproximadamente 55 mg) se purificó mediante HPLC prep. (columna Sunfire C18 30x100 mm, MeCN:H<sub>2</sub>O al 20-70% (NH<sub>4</sub>OAc 10 mM), 15 minutos, 45 ml/minuto) y se liofilizó, proporcionando (2S,3S,4S,5R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-piperidín-3,4,5-triol (27 mg, 0,071 mmoles) en forma de un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,35 (d, *J*=9,08 Hz, 1 H), 7,29 (d, *J*=2,02 Hz, 1 H), 7,21 - 7,25 (m, 1 H), 7,10 (d, *J*=8,34 Hz, 2 H), 6,79 (d, *J*=8,59 Hz, 2 H), 4,02 (s, 2 H), 3,99 (q, *J*=7,07 Hz, 2 H), 3,57 (ddd, *J*=10,55, 8,65, 5,05 Hz, 1 H), 3,33 - 3,40 (m, 2 H), 3,25 - 3,29 (m, 1 H), 3,12 (dd, *J*=12,00, 5,18 Hz, 1 H), 2,56 (dd, *J*=11,87, 10,86 Hz, 1 H), 1,35 (t, *J*=6,95 Hz, 3 H); MS (ES+) [M+H]<sup>+</sup> = 378.

**6.13. Ejemplo 13: Síntesis de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-etanosulfonil-tetrahidropirán-3,4,5-triol y (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-etanosulfonil-tetrahidropirán-3,4,5-triol**



5 **A. Preparación de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-etilsulfanil-tetrahidropirán-3,4,5-triol.** A una solución de bromo del Ejemplo 5, etapa B (291 mg, 0,50 mmoles) en EtOH (5 ml) a 0°C se añadió NaSEt (84 mg, 1,0 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos, después se diluyó con EtOAc, se lavó con solución acuosa diluida de NaOH y con solución hipersalina (con re-extracción), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (40 g de SiO<sub>2</sub>, MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 0-7%), se suspendió en H<sub>2</sub>O y se liofilizó, proporcionando (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-etilsulfanil-tetrahidropirán-3,4,5-triol (126 mg, 0,29 mmoles, 58%) en forma de unos polvos blancos.

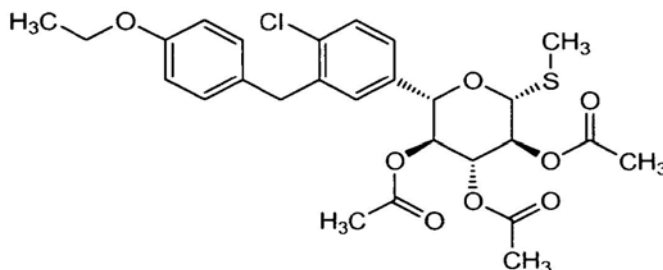
15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,39 (d, *J*=8,08 Hz, 1H), 7,18 - 7,26 (m, 2 H), 7,10 (d, *J*=8,59 Hz, 2 H), 6,80 - 6,85 (m, 2 H), 4,46 (d, *J*=9,60 Hz, 1 H), 4,17 (d, *J*=9,35 Hz, 1H), 3,98 - 4,11 (m, 4 H), 3,67 - 3,73 (m, 1 H), 3,49 - 3,57 (m, 2 H), 2,79 (d, *J*=2,27 Hz, 1 H), 2,67 - 2,77 (m, 2 H), 2,53 (d, *J*=1,77 Hz, 1 H), 2,04 (d, *J*=2,78 Hz, 1 H), 1,41 (t, *J*=6,95 Hz, 3 H), 1,29 (t, *J*=7,45 Hz, 3 H); MS (ES<sup>+</sup>) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 456.

20 **B. Preparación de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-etanosulfonil-tetrahidropirán-3,4,5-triol y (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-etanosulfonil-tetrahidropirán-3,4,5-triol** A una solución de compuesto de la etapa A (10 mg, 0,023 mmoles) en AcOH (0,5 ml) se añadió H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (solución al 35% en peso en H<sub>2</sub>O, 3 mg, 0,092 mmoles, 9 μl). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de concentrarla al vacío. La purificación de la mezcla mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 5%) proporcionó (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-etanosulfonil-tetrahidropirán-3,4,5-triol (en forma de una mezcla de diastereómeros en el azufre) (2 mg, 19%) y (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-etanosulfonil-tetrahidropirán-3,4,5-triol (5 mg, 46%), ambos en forma de sólidos blancos.

25 **(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-etanosulfonil-tetrahidropirán-3,4,5-triol:** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, metanol) δ ppm 7,37 (m, 3 H), 7,31 (m, 1 H), 7,24 (m, 2 H), 7,10 (m, 4 H) 6,81 (m, 4 H), 4,46 (d, *J* = 9,9 Hz, 1 H), 4,28 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 4,25 (d, *J*= 9,6 Hz, 1 H), 4,19 (d, *J*= 9,9 Hz, 1 H), 4,03(m, 4 H), 4,00 (m, 4 H), 3,85 (t, *J*=9,6 Hz, 1 H), 3,76 (t, *J*= 9,6 Hz, 1 H), 3,57 (m, 2 H), 3,37 (m, 2 H), 3,09 (m, 1 H), 2,99 (m, 1 H), 2,91 (m, 1 H), 2,80 (m, 1 H), 1,31 (m, 12 H); MS (ES<sup>+</sup>) [M+H]<sup>+</sup> = 455.

30 **(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-etanosulfonil-tetrahidropirán-3,4,5-triol:** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, metanol) δ ppm 7,28 (m, 1 H), 7,16 (m, 2 H), 6,99 (d, *J*= 8,6 Hz, 2 H), 6,71 (d, *J*= 8,6 Hz, 2 H), 4,46 (d, *J*=9,6 Hz, 1 H), 4,19 (d, *J*= 9,4 Hz, 1 H), 3,90 (m, 4 H), 3,81 (t, *J*= 9,3 Hz, 1 H), 3,46 (t, *J*= 9,1 Hz, 1 H), 3,24 (t, *J*= 9,1 Hz, 1 H), 2,98 (m, 2 H), 1,26 (t, *J*=6,8 Hz, 3 H), 1,18 (t, *J*=7,6 Hz, 3 H); MS (ES<sup>+</sup>) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 488.

**6.14. Ejemplo 14: síntesis de (2R,3S,4R,5S,6S)-4,5-diacetoxi-6-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-2-metilsulfanil-tetrahidropirán-3-il-éster de ácido acético**



35 **A. Preparación de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-metilsulfanil-tetrahidropirán-3,4,5-triol** A una solución de bromo del Ejemplo 5, etapa B (347 mg, 0,60 mmoles) en EtOH (6 ml) a 0°C se añadió NaMe (70 mg, 0,72 mmoles). La reacción se agitó durante 30 minutos, después se diluyó con EtOAc, se lavó con solución acuosa diluida de NaOH y con solución hipersalina (con re-extracción), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (40 g de SiO<sub>2</sub>, MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 0-7%), se suspendió en H<sub>2</sub>O y se liofilizó, proporcionando (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-metilsulfanil-

40

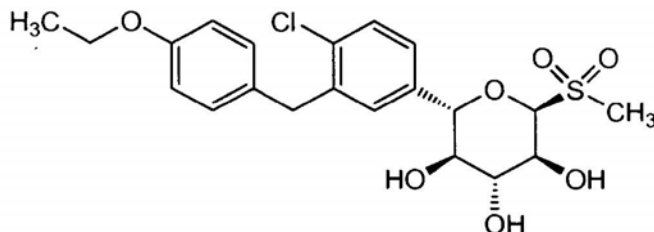


tetrahidro-pirán-3,4,5-triol (212 mg, 0,43 mmoles, 72%) en forma de unos polvos blancos.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,39 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H), 7,22 (dd, *J*=8,08, 2,27 Hz, 1 H), 7,17 (d, *J*=2,02 Hz, 1 H), 7,10 (d, *J*=8,59 Hz, 2 H), 6,83 (d, *J*=8,84 Hz, 2 H), 4,38 (d, *J*=9,60 Hz, 1 H), 4,19 (d, *J*=9,35 Hz, 1 H), 3,98 - 4,11 (m, 4 H), 3,67 - 3,73 (m, 1 H), 3,48 - 3,59 (m, 2 H), 2,80 (d, *J*=2,27 Hz, 1 H), 2,53 (d, *J*=2,02 Hz, 1 H), 2,19 (s, 3H), 2,04 (d, *J*=2,78 Hz, 1 H), 1,41 (t, *J*=6,95 Hz, 3 H); MS (ES+) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 442.

B. Preparación de (2R,3S,4R,5S,6S)-4,5-diacetoxi-6-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-2-metil-sulfanil-tetrahidropirán-3-il-éster de ácido acético. El triol de la etapa A (45 mg, 0,11 mmoles) se trató con anhídrido acético (60 µl, 0,64 mmoles) en piridina (0,5 ml) durante 16 horas. La reacción se diluyó con Et<sub>2</sub>O, se lavó con solución acuosa 1 M de NaHSO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O, solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, y solución hipersalina (con re-extracción), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (4 g de SiO<sub>2</sub>, EtOAc/Hex. al 0-25%), se suspendió en H<sub>2</sub>O y se liofilizó, proporcionando (2R,3S,4R,5S,6S)-4,5-diacetoxi-6-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-2-metilsulfanil-tetrahidropirán-3-éster (46 mg, 0,087 mmoles, 79%) en forma de un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,36 (d, *J*=8,08 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J*=8,21, 2,15 Hz, 1 H), 7,02 - 7,10 (m, 3 H), 6,83 (d, *J*=8,59 Hz, 2 H), 5,27 - 5,34 (m, 1 H), 5,19 (t, *J*=9,60 Hz, 1 H), 5,04 (t, *J*=9,60 Hz, 1 H), 4,50 (d, *J*=9,85 Hz, 1 H), 4,37 (d, *J*=9,85 Hz, 1 H), 3,95 - 4,08 (m, 4 H), 2,16 (s, 3 H), 2,10 (s, 3 H), 2,00 (s, 3 H), 1,72 (s, 3 H), 1,41 (t, *J*=7,07 Hz, 3 H); MS (ES+) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 568.

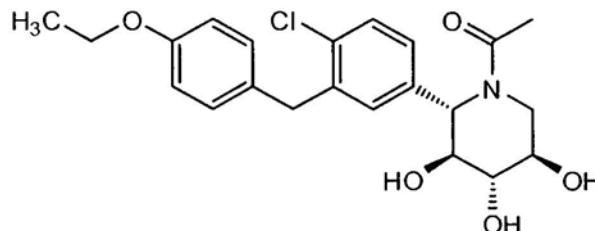
#### 6.15. Ejemplo 15: síntesis de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-metanosulfonil-tetrahidropirán-3,4,5-triol



A una solución de compuesto del Ejemplo 14 de la etapa A (41mg, 0,097 mmoles) en AcOH (0,5 ml) se añadió H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (solución al 35% en peso en H<sub>2</sub>O, 20 mg, 0,58 mmoles, 57 µl). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas antes de concentrarla al vacío. La purificación de la mezcla mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 5%) proporcionó (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-metanosulfonil-tetrahidropirán-3,4,5-triol (20 mg, 45%) en forma de un sólido blanco.

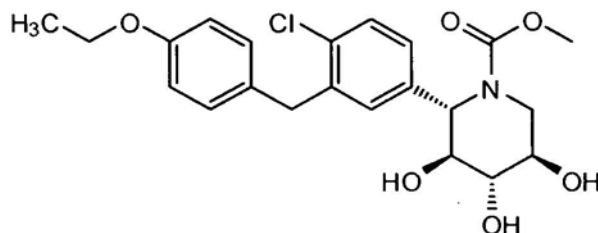
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, metanol) δ ppm 7,28 (m, 1 H), 7,27 (m, 2 H), 7,10 (d, *J*= 8,4 Hz, 2 H), 6,81 (d, *J*= 8,4 Hz, 2 H), 4,53 (d, *J*= 9,6 Hz, 1 H), 4,30 (d, *J*= 9,6 Hz, 1 H), 4,00 (m, 4 H), 3,88 (t, *J*= 9,1 Hz, 1 H), 3,55 (t, *J*=9,1 Hz, 1 H), 3,35 (t, *J*=9,1 Hz, 1 H), 2,92 (s, 3 H), 1,36 (t, *J*= 6,8 Hz, 3 H); MS (ES+) [M + NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 474.

#### 6.16. Ejemplo 16: Síntesis de oxima de (2S,3S,4S,5R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-trihidroxipiperidín-1-il)-etanona



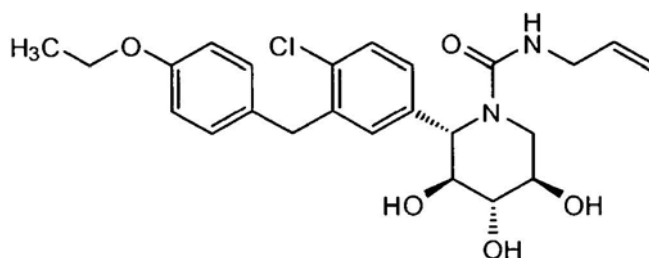
Preparación de 1-((2S,3S,4S,5R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-trihidroxipiperidín-1-il)-etanona. A una solución del compuesto crudo del Ejemplo 12, etapa C (38 mg, 0,1 mmoles) en MeOH (1 ml) se añadió anhídrido acético (19 µl, 0,2 mmoles). La reacción se agitó durante 4 horas, se añadió más anhídrido acético (10 µl, 0,1 mmoles) y se continuó la agitación durante la noche. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y solución hipersalina, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (12 g de SiO<sub>2</sub>, MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 0-8%), se suspendió en H<sub>2</sub>O y se liofilizó, proporcionando 1-((2S,3S,4S,5R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-trihidroxipiperidín-1-il)-etanona (14 mg, 0,033 mmoles, 33% en 2 etapas) en forma de un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,33 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H), 7,18 (dd, *J*=8,46, 2,15 Hz, 1 H), 7,11 (d, *J*=1,77 Hz, 1 H), 7,07 (d, *J*=8,84 Hz, 2 H), 6,81 (d, *J*=8,84 Hz, 2 H), 3,96 - 4,03 (m, 4 H), 3,83 - 3,89 (m, 1 H), 3,73 - 3,77 (m, 1 H), 3,55 - 3,59 (m, 1 H), 2,09 (br, s., 3 H), 1,36 (t, *J*=6,95 Hz, 3 H); MS (ES+) [M+H]<sup>+</sup> = 420.

**6.17. Ejemplo 17: Síntesis de metil-éster de ácido (2S,3S,4S,5R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-piperidín-1-carboxílico**

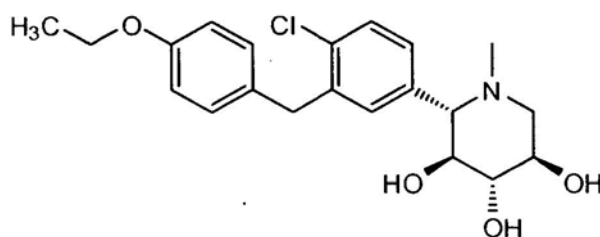
5 A una solución del compuesto crudo del Ejemplo 12, etapa C (38 mg, 0,1 mmoles) y NaHCO<sub>3</sub> (42 mg, 0,5 mmoles) en EtOAc:EtOH:H<sub>2</sub>O 1:1:1 (1,5 ml) a 0°C se añadió cloroformato de metilo (23 µl, 0,3 mmoles). La reacción se agitó durante 1 hora, después se diluyó con EtOAc, se lavó con H<sub>2</sub>O y solución hipersalina (con re-extracción), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (4 g de SiO<sub>2</sub>, MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 0-10%), se suspendió en H<sub>2</sub>O y se liofilizó, proporcionando metil-éster de ácido (2S,3S,4S,5R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-piperidín-1-carboxílico (12 mg, 0,026 mmoles, 26% en 2 etapas) en forma de un sólido blanco.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,32 (d, J=8,34 Hz, 1 H), 7,15 (dd, J=8,34, 2,02 Hz, 1 H), 7,10 (d, J=2,77 Hz, 1 H), 7,04 -7,09 (m, 2 H), 6,81 (d, J=8,59 Hz, 2 H), 4,80 (d, J=6,06 Hz, 1 H), 4,00 (q, J=7,07 Hz, 5 H), 3,81 -3,86 (m, 1 H), 3,70 -3,73 (m, 1 H), 3,60 (s, 3 H), 3,54-3,59 (m, 1 H), 3,46 (dd, J=14,40, 3,28 Hz, 1 H), 1,36 (t, J=6,95 Hz, 3 H); MS (ES<sup>+</sup>) [M+H]<sup>+</sup> = 436.

**6.18. Ejemplo 18: Síntesis de alil-amida de ácido (2S,3S,4S,5R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-piperidín-1-carboxílico**

20 A una solución del compuesto crudo del Ejemplo 12, etapa C (38 mg, 0,1 mmoles) en EtOH:EtOAc 1:1 (1 ml) se añadió isocianato de alilo (18 µl, 0,2 mmoles). La reacción se agitó durante 1 hora y después se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (4 g de SiO<sub>2</sub>, MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 0-10%), se suspendió en H<sub>2</sub>O y se liofilizó, proporcionando alil-amida de ácido (2S,3S,4S,5R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-piperidín-1-carboxílico (14 mg, 0,030 mmoles, 30% en 2 etapas) en forma de un sólido blanco.

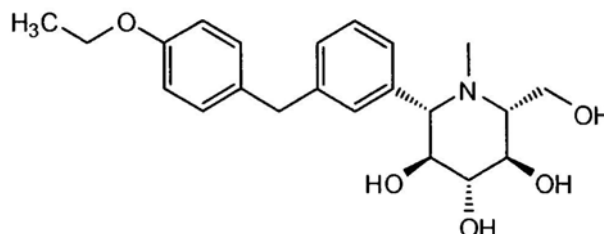
25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,32 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 7,16 - 7,20 (m, 2 H), 7,07 (d, J=8,8 Hz, 2 H), 6,80 (d, J=8,8 Hz, 2 H), 5,68 - 5,79 (m, J=17,2, 10,2, 5,3, 5,2 Hz, 1 H), 4,92 - 5,00 (m, 2 H), 4,77 (d, J=6,3 Hz, 1 H), 3,94 - 4,05 (m, 4 H), 3,86 (dd, J=14,0, 3,4 Hz, 1 H), 3,69 - 3,81 (m, 3 H), 3,59 - 3,68 (m, 1 H), 3,56 (dd, J=7,3, 5,1 Hz, 1 H), 3,47 (dd, J=13,9, 3,5 Hz, 1 H), 1,36 (t, J=6,9 Hz, 3 H); MS (ES<sup>+</sup>) [M+H]<sup>+</sup> = 461.

**6.19. Ejemplo 19: Síntesis de (2S,3R,4S,5R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-1-metil-piperidín-3,4,5-triol**

30 A una solución del compuesto del Ejemplo 12, etapa C (50 mg, 0,13 mmoles) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (55 mg, 0,40 mmoles) en DMF (0,65 ml) se añadió yoduro de metilo (10 µl, 0,16 mmoles). La reacción se agitó durante 3 horas, después se diluyó con EtOAc, se lavó con H<sub>2</sub>O y solución hipersalina (con re-extracción), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (12 g de SiO<sub>2</sub>, MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 2-12%), se suspendió en H<sub>2</sub>O y se liofilizó, proporcionando (2S,3R,4S,5R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-1-metil-piperidín-3,4,5-triol (16 mg, 0,040 mmoles, 31 %) en forma de un sólido blanco.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 7,35 (d,  $J=8,1$  Hz, 1 H), 7,20 - 7,24 (m, 1 H), 7,17 (dd,  $J=8,2, 1,9$  Hz, 1 H), 7,09 (d,  $J=8,6$  Hz, 2 H), 6,80 (d,  $J=8,6$  Hz, 2 H), 4,03 (s, 2 H), 3,99 (q,  $J=7,1$  Hz, 2 H), 3,64 (ddd,  $J=10,5, 9,2, 4,8$  Hz, 1 H), 3,33 - 3,37 (m, 1 H), 3,21 (t,  $J=9,0$  Hz, 1 H), 3,03 (dd,  $J=11,1, 4,8$  Hz, 1 H), 2,74 (d,  $J=9,3$  Hz, 1 H), 2,15 (t,  $J=10,9$  Hz, 1 H), 1,95 (s, 3 H), 1,36 (t,  $J=6,9$  Hz, 3 H); MS (ES+)  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 392$ .

5 **6.20. Ejemplo 20: Síntesis de (2S,3S,4R,5R,6R)-2-[3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-hidroximetil-1-metil-piperidín-3,4,5-triol**



10 **A. Preparación de (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)tetrahidro-2H-pirón-2-ona.** Se disolvió tetra-O-bencil-D-glucopiranososa (2,07 g, 3,8 mmoles) en DMSO (10,1 ml). A esta mezcla se añadió anhídrido acético (7,0 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió hielo y se agitó durante 1 hora. La mezcla se extrajo con éter (3x20 ml). El extracto se lavó con agua (2x10 ml), bicarbonato sódico acuoso (2x10 ml), solución hipersalina, se secó (sulfato sódico) y se concentró al vacío. La cromatografía flash de columna de gel de sílice con acetato de etilo/hexano al 0-25% resultó en 1,712 g de (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)tetrahidro-2H-pirón-2-ona (83%).

15 **B. Preparación de (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)tetrahidro-2H-pirán-2-ol.** Se añadió gota a gota n-butil-litio (2,5N en hexano) (1,263 ml, 3,16 mmoles) a una solución del compuesto del Ejemplo 1, etapa C (1,028 g, 3,16 mmoles) en THF anhidro (15 ml) a  $-78^\circ\text{C}$ . Tras agitar durante 30 minutos a  $-78^\circ\text{C}$ , una solución del compuesto de la etapa A (1,7 g, 3,16 mmoles) en THF anhidro (10 ml) se añadió gota a gota y se agitó durante 1 hora, dejando simultáneamente que se calentase hasta la temperatura ambiente. Se añadió cloruro amónico acuoso (10 ml) a la mezcla de reacción, se eliminó el THF al vacío y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x20 ml). Las fases orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron (sulfato sódico) y se concentraron al vacío. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía flash de columna de gel de sílice con acetato de etilo/hexano al 0-20%, proporcionando 712 mg de (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)tetrahidro-2H-pirán-2-ol (29%).  $\text{M}+\text{H}_2\text{O} = 802,1$

25 **C. Preparación de (2R,3R,4S)-2,3,4,6-tetracis(benciloxi)-1-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)hexano-1,5-diona** A una solución bajo agitación de reactivo de Dess-Martin (500 mg, en exceso) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) se añadió compuesto de la etapa B (500 mg, 0,6 mmoles) en diclorometano anhidro (10 ml) y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se desactivó con hidróxido sódico 1N (3 ml), se extrajo con diclorometano (2x10 ml), las fracciones orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron bajo presión reducida, obteniendo el producto crudo (487 mg) ( $\text{M}+\text{H}_2\text{O} = 800,1$ ).

30 **D. Preparación de (3R,4R,5S)-3,4,5-tris(benciloxi)-2-(benciloximetil)-6-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)piperidina.** Una solución del compuesto de la etapa C (400 mg, 0,5 mmoles), amonio 7N en MeOH (1,0 ml) y tamices moleculares de 4 Å recién activadas (250 mg) en diclorometano (20 ml) se sometieron a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, después se añadió cianoborohidruro sódico (160 mg, 2,55 mmoles) y se sometió a reflujo durante 2 horas adicionales. La mezcla de reacción se filtró, se diluyó con diclorometano (20 ml), se lavó con agua, solución hipersalina, se secó (sulfato sódico) y se concentró bajo presión reducida. La cromatografía en gel de sílice (gradiente de 50% a 100% de acetonitrilo que contenía acetato amónico/agua al 0,1%) proporcionó (3R,4R,5S)-3,4,5-tris(benciloxi)-2-(benciloximetil)-6-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)piperidina (136 mg, 34%).

40 **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, cloroformo- $d$ )  $\delta$  ppm 1,41 (t,  $J=7,07$  Hz, 3 H) 2,98 (ddd,  $J=9,40, 8,50, 2,53$  Hz, 1 H) 3,40 (t,  $J=9,22$  Hz, 1 H) 3,41 (t,  $J=8,59$  Hz, 1 H) 3,43 (t,  $J=9,09$  Hz, 1 H) 3,56 (d,  $J=9,35$  Hz, 1 H) 3,68 (t,  $J=8,84$  Hz, 1 H) 3,79 (dd,  $J=8,97, 2,65$  Hz, 1 H) 3,84 (d,  $J=10,36$  Hz, 1 H) 3,97 (d,  $J=13,60$  Hz, 1 H) 3,99 (q,  $J=7,07$  Hz, 2 H) 4,10 (d,  $J=15,30$  Hz, 1 H) 4,43 (d,  $J=10,36$  Hz, 1 H) 4,48 (d,  $J=2,53$  Hz, 2 H) 4,56 (d,  $J=10,86$  Hz, 1 H) 4,88 (d,  $J=10,86$  Hz, 1 H) 4,89 (d,  $J=11,12$  Hz, 1 H) 4,93 (d,  $J=10,86$  Hz, 1 H) 6,77 (d,  $J=8,59$  Hz, 2 H) 6,88 (dd,  $J=7,71, 1,64$  Hz, 2 H) 7,07 (d,  $J=8,59$  Hz, 2 H) 7,16-7,38 (m, 21 H); MS (ES+)  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 768,2$ .**

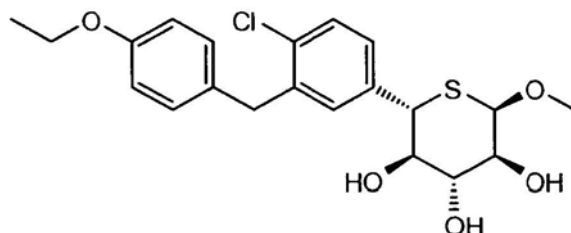
45 **E. Preparación de (3R,4R,5S)-3,4,5-tris(benciloxi)-2-(benciloximetil)-6-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-1-metil-piperidina.** Se disolvió compuesto de la etapa D (50 mg, 0,065 mmoles) en acetonitrilo (1 ml) y se trató con carbonato potásico (18 mg, 0,13 mmoles) durante 30 minutos. A esta mezcla se añadió yodometano (20  $\mu\text{l}$ , 0,32 mmoles) y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml), se lavó con agua, con solución hipersalina, y se secó (sulfato sódico) y se concentró al vacío. La cromatografía en gel de sílice (gradiente de 50% a 100% de acetonitrilo que contenía acetato amónico/agua al 0,1%) proporcionó (3R,4R,5S)-

3,4,5-tris(benciloxi)-2-(benciloximetil)-6-(4-cloro-3-(4-etoxibencil) fenil)-1-metilpiperidina (29 mg, 56 %).  $MH^+ = 782,1$ .

F. Preparación de (2S,3S,4R,5R,6R)-2-[3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-hidroxi-metil-1-metil-piperidín-3,4,5-triol. El compuesto de la etapa E (50 mg) en metanol y ácido acético (25  $\mu$ l) se trató con Pd-C húmedo al 5% (10 mg) bajo atmósfera de  $H_2$  durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de Celite y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (gradiente de 10% a 100% de acetonitrilo que contenía acetato amónico/agua al 0,1%) proporcionó (2S,3S,4R,5R,6R)-2-[3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-hidroxi-metil-1-metil-piperidín-3,4,5-triol (6 mg, 70%).

RMN  $^1H$  (400 MHz, cloroformo- $d$ )  $\delta$  ppm 1,40 (t,  $J=6,95$  Hz, 3 H) 2,02 (s, 3 H) 2,05 (br, s., 3 H) 2,15 (d,  $J=8,84$  Hz, 1H) 3,01 (d,  $J=4,55$  Hz, 2 H) 3,50 (d,  $J=5,05$  Hz, 2 H) 3,77 (br, s., 2 H) 3,85 (d,  $J=8,59$  Hz, 2 H) 3,91 (br, s., 2 H) 3,99 (q,  $J=7,24$  Hz, 2 H) 6,81 (d,  $J=8,59$  Hz, 2 H) 7,06 (d,  $J=8,59$  Hz, 2 H) 7,09 (br, s., 1 H) 7,18 (br, s., 2 H) 7,24 (d,  $J=7,58$  Hz, 1 H); MS (ES+)  $[M+H]^+ = 387,0$ .

#### 6.21. Ejemplo 21: Síntesis de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxibencil)-fenil]-6-metoxitetrahydro-2H-tiopirán-3,4,5-triol



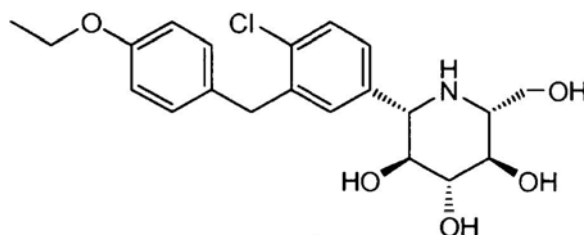
A. Preparación de benzotioato de (S-(1S)-((3aS,6S,6aS)-6-(terc-butildimetilsililoxi)-2,2-dimetiltetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-il)(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)metilo. Se añadió dietilazodicarboxilato (150  $\mu$ l, 0,914 mmoles) a una solución de trifetilfosfina (240 mg, 0,914 mmoles) en 1,0 ml de THF a temperatura ambiente. Tras una hora, se añadió el epímero C5 del Ejemplo 1, etapa D (167 mg, 0,305 mmoles) en 0,5 ml de THF mediante una jeringa y después se añadió ácido tiobenzoico (110  $\mu$ l, 0,914 mmoles) con una jeringa. Esta solución naranja se agitó durante 22 horas a temperatura ambiente. Tras la eliminación de los solventes al vacío, se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gradiente de 0 a 10% de acetato de etilo/hexanos), proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (104 mg, rendimiento de 50%). MS (ES+)  $[M+NH_4]^+ = 566$ .

B. Preparación de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxibencil)-fenil]-6-metoxitetrahydro-2H-tiopirán-3,4,5-triol. Se añadió metóxido sódico (0,3 ml de una solución 4,3 M en metanol) a una solución del compuesto de la etapa A (104 mg, 0,152 mmoles) en 6 ml de metanol. Tras 30 minutos, la reacción se diluyó con 20 ml de acetato de etilo y se lavó con agua y solución hipersalina (20 ml de cada uno). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se eliminaron los solventes al vacío. El residuo se purificó rápidamente mediante cromatografía flash (acetato de etilo/hexanos al 5%) y el producto se utilizó directamente para evitar la formación de disulfuros.

Se añadió una gota de cloruro de acetilo a 1 ml de metanol y se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se añadió esta solución ácida al tiol libre indicado anteriormente y se calentó durante 42 horas a  $80^\circ C$ . La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se eliminó el solvente al vacío. El residuo crudo se purificó mediante HPLC prep. (columna C18 de 30x250 mm, acetonitrilo:agua 5% a 75% (acetato amónico 10 mM), 15 minutos, 45 ml/minuto), proporcionando el compuesto del título (anómero alfa,  $t = 13,82$  minutos, 8,7 mg, rendimiento de 13% en dos etapas).

RMN  $^1H$  (400 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7,33 (m, 2 H), 7,25 (dd,  $J=2,27, 8,34$  Hz, 1 H), 7,13 (d,  $J=8,59$  Hz, 2 H), 6,82 (d,  $J=8,59$  Hz, 2 H), 4,48 (d,  $J=3,03$  Hz, 1 H), 4,02 (s, 2 H), 3,99 (q,  $J=7,07$  Hz, 2 H), 3,91 (d,  $J=10,36$  Hz, 1 H), 3,80-3,85 (m, 2 H), 3,68 (dd,  $J=8,37, 9,35$  Hz, 1 H), 3,42 (s, 3 H), 1,33 (t,  $J=7,07$  Hz, 3 H). MS (ES+)  $[M+NH_4]^+ = 424$ .

#### 6.22. Ejemplo 22: Síntesis de (2S,3S,4R,5R,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-hidroxi-metil-piperidín-3,4,5-triol



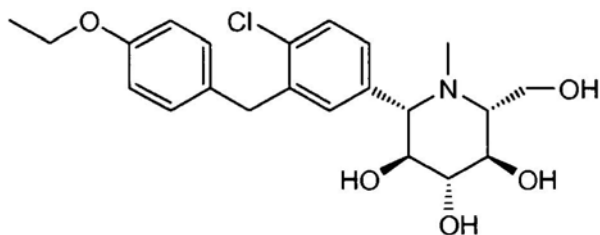
A. Preparación de (2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-tris-aliloxi-2-aliloximetil-6-metoxi-tetrahydro-pirano. A una solución de  $\alpha$ -D-metilglucósido (3 g, 15,45 mmoles) en DMF (50 ml) se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 3,34 g, 0,14

- moles). Durante esta adición, se forma una suspensión espesa y se añade una cantidad adicional de DMF (15 ml) para solubilizarla nuevamente. Tras agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla se enfrió a 0°C y se añadió lentamente bromuro de alilo (17 g, 0,14 moles, 12 ml). A continuación, se dejó que la mezcla se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Se añadió cuidadosamente MeOH a la mezcla marrón pálido para amortiguar el exceso de NaH, y después se concentró la mezcla. El residuo se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con H<sub>2</sub>O, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró, proporcionando un aceite amarillo. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos al 20%) proporcionó (2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-tris-aliloxi-2-aliloximetil-6-metoxi-tetrahidropirano (4,06 g, 11,47 mmoles, 74%) en forma de un aceite incoloro. TLC: R<sub>f</sub>=0,20, EtOAc/hexanos al 20%.
- 5
- 10 B. Preparación de (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris-aliloxi-6-aliloximetil-tetrahidro-pirán-2-ol. Una solución de compuesto de la etapa A (10 g, 0,028 moles) en AcOH (400 ml) se calentó hasta 90°C. Se añadió TfOH (solución 2 N en H<sub>2</sub>O, 16,69 g, 0,112 moles, 56 ml) y la mezcla se agitó a 90°C durante 75 minutos. Se enfrió la solución y se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó con H<sub>2</sub>O(x3), solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró, proporcionando un sólido amarillo. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos al 20%-40%) proporcionó (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris-aliloxi-6-aliloximetil-tetrahidro-pirán-2-ol en forma de una mezcla de anómeros (5,85 g, 17,2 mmoles, 61%) en forma de un sólido blanco. TLC: R<sub>f</sub> = 0,40, EtOAc/hexanos al 40%.
- 15
- 20 C. Preparación de (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris-aliloxi-6-aliloximetil-tetrahidro-pirán-2-ona. Se disolvió cloruro de oxalilo (2,75 g, 21,7 mmoles, 1,89 ml) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (90 ml) y la mezcla se enfrió a -78°C. Se añadió DMSO (3,39 g, 43,4 mmoles, 3,08 ml) en forma de una solución en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 ml). La mezcla se agitó a -78°C durante 15 minutos y después se añadió el compuesto de la etapa B (6,70 g, 19,7 mmoles) en forma de una solución en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos adicionales a -78°C y se añadió Et<sub>3</sub>N (9,97 g, 98,5 mmoles, 13,7 ml). La mezcla se agitó a -78°C durante 5 minutos adicionales y después se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se desactivó con H<sub>2</sub>O y se separó la capa orgánica, se lavó dos veces con H<sub>2</sub>O, se secó y se concentró, proporcionando un aceite amarillo pálido. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos al 15%) proporcionó (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris-aliloxi-6-aliloximetil-tetrahidropirano (2,49 g, 7,37 mmoles, 37%) en forma de un aceite incoloro. TLC: R<sub>f</sub>=0,40, EtOAc/hexanos al 20%.
- 25
- 30 D. Preparación de (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris-aliloxi-6-aliloximetil-1-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-metoxi-tetrahidro-pirán-2-ol. El compuesto del Ejemplo 1, etapa C (2,37 g, 7,31 mmoles) se disolvió en THF (25 ml) y se enfrió a -78°C. Se añadió gota a gota n-BuLi (solución 2,5 N en hexanos, 0,47 g, 7,31 mmoles, 2,92 ml) y la solución se agitó durante 15 minutos. Se añadió el compuesto de la etapa C (2,47 g, 7,31 mmoles) en forma de una solución en THF (25 ml) y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 15 minutos adicionales antes de dejar que se calentase hasta la temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se desactivó con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se re-extrajo con Et<sub>2</sub>O y los orgánicos agrupados se secaron y se concentraron, proporcionando un aceite amarillo. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos al 10%-20%) proporcionó (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris-aliloxi-6-aliloximetil-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-tetrahidro-pirán-2-ol (0,95 g, 1,63 mmoles, 22%) en forma de un aceite incoloro. MS (ES+) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 602.
- 35
- 40 E. Preparación de (2R,3R,4S)-2,3,4,6-tetracis-aliloxi-1-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-hexano-1,5-diona. A una solución de compuesto de la Etapa D (0,93 g, 1,59 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml) se añadió peryodinano de Dess-Martin (0,68 g, 1,59 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se añadió una segunda porción de peryodinano de Dess-Martin (1 equiv.). Se continuó la agitación durante una hora adicional y después se desactivó la reacción con NaOH 1 N (~4 ml). Se añadió H<sub>2</sub>O y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se re-extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se secó y se concentró, proporcionando un sólido ceroso amarillo. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos al 15%-20%) proporcionó (2R,3R,4S)-2,3,4,6-tetracis-aliloxi-1-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-hexano-1,5-diona (0,60 g, 1,03 mmoles, 65%) en forma de un sólido blanco. MS (ES+) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>=600.
- 45
- 50 F. Preparación de (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-tris-aliloxi-2-aliloximetil-6-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-piperidina. A una solución de compuesto de la Etapa E (0,60 g, 1,03 mmoles) en MeOH (12 ml) se añadieron MS 4 Å, seguido de formato amónico (0,13 g, 2,06 mmoles). A continuación, se añadió NaBH<sub>3</sub>CN (0,14 g, 2,3 mmoles) en una porción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora 30 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos al 10%-20%) proporcionó (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-tris-aliloxi-2-aliloximetil-6-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-piperidina (155 mg, 0,27 mmoles, 27%). MS (ES+) [M+H]<sup>+</sup> = 568.
- 55
- G. Preparación de (2S,3S,4R,5R,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-tris-[(E)-propenil]oxi-6-[(E)-propenil]oximetil]piperidina. Se agitó Ir(COD)[PCH<sub>3</sub>Ph<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub> (8 mg, 30% molar) en THF (0,3 ml) bajo una atmósfera de H<sub>2</sub> hasta cambiar el color de rojo a amarillo pálido (~5 minutos). A continuación, se añadió el compuesto de la Etapa F (19 mg, 0,033 moles) en THF (0,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos y después se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos al 20%) proporcionó (2S,3S,4R,5R,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-tris-[(E)-propenil]oxi-6-[(E)-propenil]oximetil]piperidina (15 mg, 0,026 mmoles, 80%) en forma de un aceite incoloro. MS (ES+) [M+H]<sup>+</sup> = 568.

H. Preparación de (2S,3S,4R,5R,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-hidroximetil-piperidín-3,4,5-triol. El compuesto de la Etapa G (15 mg, 0,026 mmoles) se disolvió en una solución de THF/AcOH/HCl 1 N (0,2 ml:0,3 ml:0,15 ml) y se calentó a 70°C durante 30 minutos. La mezcla se concentró, proporcionando un aceite amarillo pálido. La purificación mediante HPLC preparativa (C18 Sunfire, 30x100 mm, 5 mm, 10% a 100% de B durante 15 minutos) proporcionó (2S,3S,4R,5R,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-hidroximetil-piperidín-3,4,5-triol (5 mg, 0,012 mmoles, 46%) en forma de un sólido blanco. MS (ES+) [M+H]<sup>+</sup> = 408.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,36 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,12 (d, J = 8,6Hz, 2H), 6,81 (d, J = 8,6Hz, 2H), 4,05 (m, 2H), 4,00 (q, J = 6,8Hz, 2H), 3,92 (dd, J = 3,0Hz and 10,8Hz, 1H), 3,58 (dd, J = 7,6Hz and 11,1Hz, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,26-3,36 (m, 3H), 2,70 (m, 1H), 1,37 (t, J = 7,1Hz, 3H).

10 **6.23. Ejemplo 23: Síntesis de (2S,3S,4R,5R,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-hidroximetil-1-metil-piperidín-3,4,5-triol**



A. Preparación de (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-tris-aliloxi-2-aliloximetil-6-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-1-metil-piperidina A una solución de compuesto del Ejemplo 22, etapa F (135 mg, 0,24 mmoles) en MeCN se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (164 mg, 1,19 mmoles). La mezcla se agitó durante 30 minutos y después se añadió MeI (676 mg, 4,76 mmoles). Se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 8 horas, y después se filtró y se concentró la mezcla. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos al 10%) proporcionó (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-tris-aliloxi-2-aliloximetil-6-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-1-metil-piperidina (90 mg, 0,15 mmoles, 65%) en forma de un aceite incoloro. MS (ES+) [M+H]<sup>+</sup> = 582.

B. Preparación de (2S,3S,4R,5R,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-1-metil-3,4,5-tris-[(E)-propenil]oxi-6-[(E)-propenil]oximetil]piperidina. Se agitó Ir(COD)[PCH<sub>3</sub>Ph<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub> (27 mg, 30% molar) en THF (1 ml) bajo una atmósfera de H<sub>2</sub> hasta cambiar el color de rojo a amarillo pálido (~5 minutos). A continuación, se añadió el compuesto de la Etapa A (62 mg, 0,11 moles) en THF (1,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos y después se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos al 20%) proporcionó (2S, 3S, 4R, 5R, 6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-1-metil-3,4,5-tris-[(E)-propenil] oxi-6-[(E)-propenil] oximetil] piperidina (62 mg, 0,11 mmoles, 100%) en forma de un aceite incoloro. MS (ES+) [M+H]<sup>+</sup> = 582.

C. Preparación de (2S,3S,4R,5R,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-hidroximetil-1-metil-piperidín-3,4,5-triol. Se disolvió el compuesto de la etapa B (54 mg, 0,093 mmoles) en una solución de THF/AcOH/HCl 1 N (0,5 ml:0,6 ml:0,30 ml) y se calentó a 70°C durante 30 minutos. La mezcla se concentró, proporcionando un aceite amarillo pálido. La purificación mediante HPLC preparativa (C18 Sunfire, 30x100 mm, 5 mm, 10% a 100% de B durante 15 minutos) proporcionó (2S,3S,4R,5R,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-hidroximetil-1-metil-piperidín-3,4,5-triol (22 mg, 0,052 mmoles, 56%) en forma de un sólido blanco. MS (ES+) [M+H]<sup>+</sup> = 422.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,31 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,07 (d, J = 8,8Hz, 2H), 6,77 (d, J = 8,8Hz, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,96 (q, J = 7,1Hz, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,52 (dd, J = 9,4Hz and 9,4Hz, 1H), 3,23-3,32 (m, 3H), 2,88(d, J = 8,8Hz, 1 H), 2,00 (s, 3H), 1,34 (t, J = 7,1Hz, 3H).

6.24. Compuestos adicionales

Utilizando los procedimientos descritos en la presente memoria y los métodos conocidos de la técnica, se prepararon los compuestos adicionales listados más abajo, en la Tabla 1. Los inhibidores de SGLT2 potentes se marcan con un asterisco.

Tabla 1

Compuesto	Fórmula molecular	MS (M+H) <sup>+</sup>
(2S,3R,4R,5S)-2-[3-(4-Etoxi-bencil)-fenil]-6-metoxi-tetrahidropirán-3,4,5-triol*	C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> O <sub>6</sub>	374
(2S,3R,4R,5S,6S)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-(2-hidroxi-etoxi)-tetrahidro-pirán-3,4,5-triol*	C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> ClO <sub>7</sub>	438,1
(3S,4R,5R,6S)-2-Benciloxi-6-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-tetrahidro-pirán-3,4,5-triol*	C <sub>27</sub> H <sub>29</sub> ClO <sub>6</sub>	484,1
(2S,3R,4R,5S)-2-(4'-Etoxi-bifenil-3-il)-6-metoxi-tetrahidro-pirán-3,4,5-triol*	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> O <sub>6</sub>	378 (M+NH <sub>3</sub> ) <sup>+</sup>
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-tetrahidro-pirán-3,4,5-triol*	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> ClF <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	476,1
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-(2-metoxi-etoxi)-tetrahidro-pirán-3,4,5-triol*	C <sub>23</sub> H <sub>29</sub> ClO <sub>7</sub>	452,1
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-(2-dimetilamino-etoxi)-tetrahidro-pirán-3,4,5-triol*	C <sub>24</sub> H <sub>32</sub> ClNO <sub>6</sub>	466,1
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-propilsulfanil-tetrahidro-pirán-3,4,5-triol*	C <sub>23</sub> H <sub>29</sub> ClO <sub>5</sub> S	452
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-imidazol-1-il-tetrahidro-pirán-3,4,5-triol	C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	445,1
Metil ester de ácido {(3S,4R,5R,6S)-6-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidro-pirán-2-iloxi}-acético*	C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> ClO <sub>8</sub>	466,1
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-(4-metil-piperidin-1-il)-tetrahidro-pirán-3,4,5-triol	C <sub>26</sub> H <sub>34</sub> ClNO <sub>5</sub>	475,1
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-(5-metil-tiazol-2-ilamino)-tetrahidro-pirán-3,4,5-triol	C <sub>24</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	491
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-fenoxi-tetrahidro-pirán-3,4,5-triol*	C <sub>26</sub> H <sub>27</sub> ClO <sub>6</sub>	470,1
N-((2S,3S,4R,5R,6S)-6-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidro-pirán-2-il)-N-metil-acetamida	C <sub>23</sub> H <sub>28</sub> ClNO <sub>6</sub>	450
(2S,3S,4R,5S,6S)-4,5-Diacetoxi-6-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-2-metoxi-tetrahidro-pirán-3-il-éster de ácido acético	C <sub>27</sub> H <sub>31</sub> ClO <sub>9</sub>	552 (M+NH <sub>3</sub> ) <sup>+</sup>
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-fenoxi)-fenil]-6-metoxi-tetrahidro-pirán-3,4,5-triol	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> ClO <sub>7</sub>	428 (M+NH <sub>3</sub> ) <sup>+</sup>
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-fenil]-6-metoxi-tetrahidro-pirán-3,4,5-triol*	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> ClO <sub>6</sub> S	430 (M+NH <sub>3</sub> ) <sup>+</sup>
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-(4-metoxi-bencenosulfanil)-fenil]-6-metoxi-tetrahidro-pirán-3,4,5-triol	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> ClO <sub>7</sub> S	429
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-(3-hidroxi-propoxi)-tetrahidro-pirán-3,4,5-triol*	C <sub>21</sub> H <sub>29</sub> ClO <sub>7</sub>	452,2
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-(2-hidroxi-etilsulfanil)-tetrahidro-pirán-3,4,5-triol*	C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> ClO <sub>6</sub> S	472 (M+NH <sub>3</sub> ) <sup>+</sup>
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-(2-mercapto-etoxi)-tetrahidro-pirán-3,4,5-triol*	C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> ClO <sub>6</sub> S	456,3
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-(2,3-dihidroxi-propoxi)-tetrahidro-pirán-3,4,5-triol*	C <sub>21</sub> H <sub>29</sub> ClO <sub>8</sub>	468,2
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-[4-(2-metoxi-etoxi)-bencil]-fenil]-6-metoxi-tetrahidro-pirán-3,4,5-triol*	C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> ClO <sub>7</sub>	456 (M+NH <sub>3</sub> ) <sup>+</sup>
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-etilsulfanil-tetrahidro-pirán-3,4,5-triol*	C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> ClO <sub>5</sub> S	456 (M+NH <sub>3</sub> ) <sup>+</sup>
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-metilsulfanil-tetrahidro-pirán-3,4,5-triol*	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> ClO <sub>5</sub> S	442 (M+NH <sub>3</sub> ) <sup>+</sup>
[2-Cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-trihidroxi-6-metoxi-tetrahidro-pirán-2-il)-fenil]-4-etoxi-fenil-metanona*	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> ClO <sub>7</sub>	423
(2S,3R,4R,5S,6S)-2-[4-Cloro-3-[(4-etoxi-fenil)-hidroxi-metil]-fenil]-6-metoxi-tetrahidro-pirán-3,4,5-triol*	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> ClO <sub>7</sub>	407
(2S,3R,4R,5S)-2-[3-(4-Etoxi-bencil)-4-metil-fenil]-6-metoxi-tetrahidro-pirán-	C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> O <sub>6</sub>	406 (M+NH <sub>3</sub> ) <sup>+</sup>

Compuesto	Fórmula molecular	MS (M+H) <sup>+</sup>
3,4,5-triol*		
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-[4-(2-metilsulfanil-etoxi)-bencil]-fenil]-6-metoxi-tetrahidro-pirán-3,4,5-triol*	C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> ClO <sub>6</sub> S	472 (M+NH <sub>3</sub> ) <sup>+</sup>
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-[4-(piridín-4-iloxi)-bencil]-fenil]-6-metoxi-tetrahidro-pirán-3,4,5-triol*	C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> ClNO <sub>6</sub>	458
(2S,3R,4R,5S,6S)-2-(4-Cloro-3-{(4-etoxi-fenil)-[(Z)-propilimino]-metil}-fenil)-6-metoxi-tetrahidro-pirán-3,4,5-triol	C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> ClNO <sub>6</sub>	464
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-[4-(tiazol-2-iloxi)-bencil]-fenil]-6-metoxi-tetrahidro-pirán-3,4,5-triol*	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> ClNO <sub>6</sub> S	464
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-[4-(pirimidín-5-iloxi)-bencil]-fenil]-6-metoxi-tetrahidro-pirán-3,4,5-triol*	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	459
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-[4-(2,6-dimetoxi-pirimidín-4-iloxi)-bencil]-fenil]-6-metoxi-tetrahidro-pirán-3,4,5-triol*	C <sub>25</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>8</sub>	519
2-[(2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidro-pirán-2-il-sulfanil]-acetamida*	C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> ClNO <sub>6</sub> S	468.1
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-(furán-2-il-metilsulfanil)-tetrahidro-pirán-3,4,5-triol*	C <sub>25</sub> H <sub>27</sub> ClO <sub>6</sub> S	490.1
(2S,3R,4R,5S,6S)-2-[4-Cloro-3-[(4-etoxi-fenil)-imino-metil]-fenil]-6-metoxi-tetrahidro-pirán-3,4,5-triol	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> ClNO <sub>6</sub>	422
(2S,3R,4R,5S,6S)-2-[3-[(4-Etoxi-fenil)-hidroxi-metil]-fenil]-6-metoxi-tetrahidro-pirán-3,4,5-triol	C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> O <sub>7</sub>	390
Bencil-éster de ácido (2S,3S,4S,5R)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-piperidín-1-carboxílico	C <sub>28</sub> H <sub>30</sub> ClNO <sub>6</sub>	511
Alilamida de ácido (2S,3S,4S,5R)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-piperidín-1-carboxílico*	C <sub>24</sub> H <sub>29</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	461
N-(2-[(2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidro-pirán-2-il-sulfanil]-etil)-acetamida*	C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> ClNO <sub>6</sub> S	496.1
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-(2,2,2-trifluoro-etilsulfanil)-tetrahidro-pirán-3,4,5-triol*	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> ClF <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S	492.1
(2S,3R,4R,5S,6S)-2-[4-Cloro-3-[1-(4-etoxi-fenil)-1-hidroxi-etil]-fenil]-6-metoxi-tetrahidro-pirán-3,4,5-triol	C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> ClO <sub>7</sub>	438
O-[4-[2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-trihidroxi-6-metoxi-tetrahidro-pirán-2-il)-bencil]-fenil]-éster de ácido dimetil-tiocarbámico*	C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> ClNO <sub>6</sub> S	468
(2S,3R,4R,5S,6S)-2-[3-[1-(4-Etoxi-fenil)-etil]-fenil]-6-metoxi-tetrahidro-pirán-3,4,5-triol	C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> O <sub>6</sub>	406 (M+NH <sub>3</sub> ) <sup>+</sup>
Dichil-dithiocarbamic acid (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidro-pirán-2-il ester	C <sub>25</sub> H <sub>32</sub> ClNO <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	526.2
(2S,3R,4R,5S,6S)-2-(4-Cloro-3-{4-[(R)-(tetrahidro-furán-3-il)oxi]-bencil}-fenil)-6-metoxi-tetrahidro-pirán-3,4,5-triol*	C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> ClO <sub>7</sub>	468 (M+NH <sub>3</sub> ) <sup>+</sup>
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-etanosulfonil-tetrahidro-pirán-3,4,5-triol*	C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> ClO <sub>6</sub> S	455
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-[4-((S)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-bencil]-fenil]-6-metoxi-tetrahidro-pirán-3,4,5-triol*	C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> ClNO <sub>6</sub>	522 (M-H+Ac)
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-[4-(tetrahidro-pirán-4-iloxi)-bencil]-fenil]-6-metoxi-tetrahidro-pirán-3,4,5-triol*	C <sub>24</sub> H <sub>29</sub> ClO <sub>7</sub>	523 (M-H+Ac)
(2S,3R,4R,5S)-2-(4-Cloro-3-[4-hidroxi-3-[1-(2-metilamino-etil)-alil]-bencil]-fenil)-6-metoxi-tetrahidro-pirán-3,4,5-triol	C <sub>25</sub> H <sub>32</sub> ClNO <sub>6</sub>	478
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-[4-(1-metil-piperidín-4-iloxi)-bencil]-fenil]-6-metoxi-tetrahidro-pirán-3,4,5-triol*	C <sub>25</sub> H <sub>32</sub> ClNO <sub>6</sub>	478
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-metanosulfonil-tetrahidro-pirán-3,4,5-triol*	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> ClO <sub>6</sub> S	441
(2S,3S,4S,5R)-1-Bencil-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-piperidín-3,4,5-triol*	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> ClNO <sub>4</sub>	468
(2S,3R,4R,5S)-2-[3-[4-(2-Benciloxi-etoxi)-bencil]-4-cloro-fenil]-6-metoxi-tetrahidro-pirán-3,4,5-triol*	C <sub>28</sub> H <sub>31</sub> ClO <sub>7</sub>	532 (M+NH <sub>3</sub> ) <sup>+</sup>



Compuesto	Fórmula molecular	MS (M+H) <sup>+</sup>
(2S,3R,4R,5S)-2-{3-[4-(2-Hidroxi-etoxi)-bencil]-fenil}-6-metoxi-tetrahidropirán-3,4,5-triol*	C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> O <sub>7</sub>	408 (M+NH <sub>3</sub> ) <sup>+</sup>
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-[4-(2-hidroxi-etoxi)-bencil]-fenil]-6-metoxi-tetrahidropirán-3,4,5-triol*	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> ClO <sub>7</sub>	442 (M+NH <sub>3</sub> ) <sup>+</sup>
2-{(2S,3S,4S,5R)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-piperidín-1-il} }-acetamida*	C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	435
(2S,3S,4S,5R)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-1-isobutil-piperidín-3,4,5-triol*	C <sub>24</sub> H <sub>32</sub> ClNO <sub>4</sub>	492 (M-H+Ac)
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-(2-metil-tetrahidrofuran-3-ilsulfanil)-tetrahidropirán-3,4,5-triol*	C <sub>25</sub> H <sub>31</sub> ClO <sub>6</sub> S	512 (M+NH <sub>3</sub> ) <sup>+</sup>
Ácido (R)-2-amino-3-{(2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidropirán-2-ilsulfanil}-propiónico*	C <sub>23</sub> H <sub>28</sub> ClNO <sub>7</sub> S	498
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-cyclopentilsulfanil-tetrahidropirán-3,4,5-triol *	C <sub>25</sub> H <sub>31</sub> ClO <sub>5</sub> S	496 (M+NH <sub>3</sub> ) <sup>+</sup>
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-ciclohexilsulfanil-tetrahidropirán-3,4,5-triol	C <sub>26</sub> H <sub>33</sub> ClO <sub>5</sub> S	510 (M+NH <sub>3</sub> ) <sup>+</sup>
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-(3-metil-butilsulfanil)-tetrahidropirán-3,4,5-triol*	C <sub>25</sub> H <sub>33</sub> ClO <sub>5</sub> S	498 (M+NH <sub>3</sub> ) <sup>+</sup>
(2S,3R,4R,5S)-2-[3-(4-Etoxi-bencil)-fenil]-6-metoxi-tetrahidropirán-3,4,5-triol*	C <sub>27</sub> H <sub>31</sub> ClO <sub>9</sub>	552 (M+NH <sub>3</sub> ) <sup>+</sup>
1-{(2S,3S,4S,5R)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-piperidín-1-il} }-etanona*	C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> ClNO <sub>5</sub>	420
Bencil-éster de ácido (2S,3S,4S,5R)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-piperidín-1-carboxílico	C <sub>28</sub> H <sub>30</sub> ClNO <sub>6</sub>	529 [M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup>
(2S,3S,4S,5R)-1-Bencil-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-piperidín-3,4,5-triol*	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> ClNO <sub>4</sub>	468
2-{(2S,3S,4S,5R)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-piperidín-1-il}-acetamida*	C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	435
(2S,3S,4S,5R)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-1-isobutil-piperidín-3,4,5-triol*	C <sub>24</sub> H <sub>32</sub> ClNO <sub>4</sub>	492 [M+Ac]
(3S,4R,5R)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-hidroximetil-piperidín-3,4,5-triol*	C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> ClNO <sub>5</sub>	408

#### 6.25. Ensayo *in vitro* de inhibición del SGLT2 humano

Se clonó el cotransportador humano de sodio/glucosa de tipo 2 (SGLT2; número de acceso P31639; GI:400337) en el vector pIRESpuo2 para la expresión en un mamífero (constructo: HA-SGLT2-pIRESpuo2).

- 5 Se transfectaron células HEK293 con el vector humano HA-SGLT2-pIRESpuo2 y se seleccionó la línea celular estable en presencia de 0,5 µg/ml de puomicina. Se mantuvieron las células HA-SGLT2 humanas en medio DMEM que contenía FBS al 10%, GPS al 1% y 0,5 µg/ml de puomicina.

- 10 Las células HEK293 que expresaban el HA-SGLT2 humano se sembraron en placas de 384 pocillos (30.000 células/pocillo) en medio DMEM que contenía FBS al 10%, GPS al 1% y 0,5 µg/ml de puomicina, y después se incubaron durante la noche a 37°C, con 5% de CO<sub>2</sub>. A continuación, las células se lavaron con tampón de captación (NaCl 140 mM, KCl 2 mM, CaCl<sub>2</sub> 1 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, HEPES 10 mM, Tris 5 mM, albúmina de suero bovino 1 mg/ml (BSA), pH 7,3). Se añadieron a las células veinte microlitros de tampón de captación con o sin compuestos de ensayo. A continuación, se añadieron 20 microlitros de tampón de captación que contenía <sup>14</sup>C-AMG (100 nCi) a las células. Las placas celulares se incubaron a 37°C, con 5% de CO<sub>2</sub> durante 1 a 2 horas. Tras lavar las células con tampón de captación, se añadió líquido de centelleo (40 microlitros/pocillo) y se midió la captación de <sup>14</sup>C-AMG mediante la medición de la radioactividad utilizando un contador de centelleo (TopCoulter NXT; Packard Instruments).

#### 6.26. Ensayo *in vitro* de inhibición del SGLT1 humano

- 20 Se clonó cotransportador de sodio/glucosa humano de tipo 1 (SGLT1, número de acceso NP\_000334; GI: 4507031) en el vector pIRESpuo2 para la expresión en un mamífero (constructo: HA-SGLT1-pIRESpuo2).

Se transfectaron células HEK293 con el vector humano HA-SGLT1-pIRESpuo2 y se seleccionó la línea celular estable en presencia de 0,5 µg/ml de puomicina. Se mantuvieron las células HA-SGLT1 humanas en medio DMEM

que contenía FBS al 10%, GPS al 1% y 0,5 µg/ml de puromicina.

5 Las células HEK293 que expresaban el HA-SGLT1 humano se sembraron en placas de 384 pocillos (30.000 células/pocillo) en medio DMEM que contenía FBS al 10%, GPS al 1% y 0,5 mg/ml de puromicina, y después se incubaron durante la noche a 37°C, con 5% de CO<sub>2</sub>. A continuación, las células se lavaron con tampón de captación (NaCl 140 mM, KCl 2 mM, CaCl<sub>2</sub> 1 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, HEPES 10 mM, Tris 5 mM, albúmina de suero bovino 1 mg/ml (BSA), pH 7,3). Se añadieron a las células veinte microlitros de tampón de captación con o sin compuestos de ensayo. A continuación, también se añadieron 20 microlitros de tampón de captación que contenía <sup>14</sup>C-AMG (100 nCi) a las células. Las placas celulares se incubaron a 37°C, con 5% de CO<sub>2</sub> durante 1 a 2 horas. Tras lavar las células con tampón de captación, se añadió líquido de centelleo (40 microlitros/pocillo) y se midió la captación de <sup>14</sup>C-AMG mediante la medición de la radioactividad utilizando un contador de centelleo (TopCoulter NXT; Packard Instruments).

#### 6.27. Cálculo de los valores de IC<sub>50</sub>

Se determinó la IC<sub>50</sub> de un compuesto con respecto a una diana dada mediante el ajuste de los datos relevantes utilizando el algoritmo de Levenburg-Marquardt, a la ecuación:

$$15 \quad y = A + ((B-A)/(1+((C/x)^D)))$$

en la que A es el valor y mínimo, B es el valor y máximo, C es la IC<sub>50</sub> y D es la pendiente. El cálculo de la IC<sub>50</sub> se llevó a cabo utilizando el software XLFit4 (ID Business Solutions Inc., Bridgewater, NJ 08807) para Microsoft Excel (la ecuación anterior es el modelo 205 de dicho software).

#### 6.28. Efecto *in vivo* de los compuestos

20 Se determinaron los efectos farmacológicos de los compuestos de la invención utilizando seis ratones c57 albinos macho tratados con fármaco y seis tratados con vehículo, destetados en dieta de 45% grasas y mantenidas individualmente en una jaula metabólica Nalgene. Se proporcionó agua para beber a los ratones y pasta nutritiva rica en grasas (2 partes de dieta por cada parte de agua) *ad libitum*.

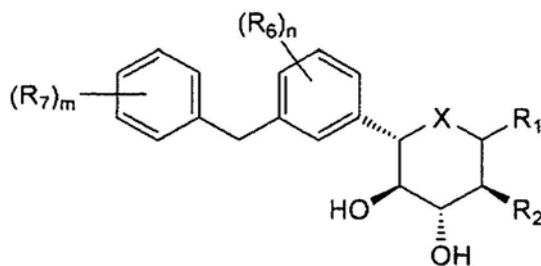
25 Los compuestos se administraron de dos maneras. De la primera manera, se proporcionó forzosamente a los ratones fármaco o vehículo el día 1 con un volumen de dosis de 5 ml/kg. Se recogió el volumen completo de orina durante las 24 horas siguientes en el recolector plástico de orina de la jaula metabólica. Se realizaron diariamente mediciones del peso corporal de los ratones, y del consumo de agua y alimento (considerando la evaporación del agua en la pasta) y del volumen de orina. Se recolectó la orina diariamente, se centrifugó y se evaluó para la concentración de glucosa utilizando un autoanalyzer Cobas. El resultado final de miligramos de glucosa excretados al día se calculó a partir del volumen total de orina y de la concentración de glucosa en la orina.

30 En el segundo método, se administraron los compuestos en la dieta. Ello se llevó a cabo mezclando el compuesto de ensayo en la pasta nutritiva rica en grasas a la concentración apropiada, considerando los valores de línea base de peso corporal y de consumo de alimento. La pasta que contenía el fármaco se proporcionó nuevamente en exceso cada día. Se confirmó la cantidad de compuesto administrada diariamente mediante el cálculo del peso corporal y consumo alimentario del animal.

35 La figura 1 muestra el efecto de cuatro compuestos de la invención (A, B, C y D), al dosificarlos oralmente a una concentración de 30 mg/kg, sobre la cantidad de glucosa excretada durante las 24 horas siguientes a la dosificación. A título comparativo, los animales de control excretaron aproximadamente 1 mg de glucosa durante las 24 horas.

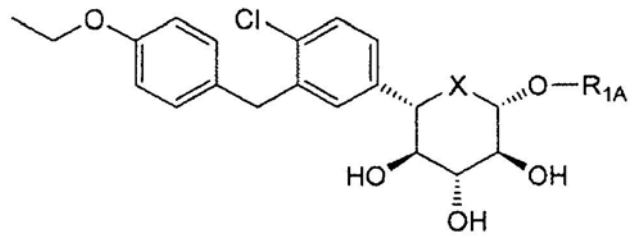
## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula:

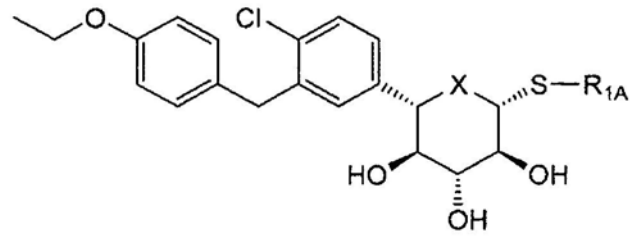


o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

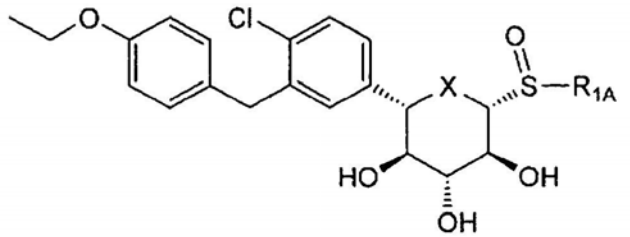
- 5 X es O, S o NR<sub>3</sub>;  
 en el caso de que X sea O, R<sub>1</sub> es OR<sub>1A</sub>, SR<sub>1A</sub>, SOR<sub>1A</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>1A</sub> o N(R<sub>1A</sub>)<sub>2</sub>;  
 en el caso de que X sea S, R<sub>1</sub> es hidrógeno, OR<sub>1A</sub>, SR<sub>1A</sub>, SOR<sub>1A</sub> o SO<sub>2</sub>R<sub>1A</sub>;  
 en el caso de que X sea NR<sub>3</sub>, R<sub>1</sub> es OR<sub>1A</sub>, SR<sub>1A</sub>, SOR<sub>1A</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>1A</sub> o R<sub>1A</sub>;  
 cada R<sub>1A</sub> es, independientemente, hidrógeno, alquilo, arilo o heterociclo;  
 10 R<sub>2</sub> es flúor o OR<sub>2A</sub>;  
 cada uno de entre R<sub>2A</sub>, R<sub>2B</sub> y R<sub>2C</sub> es, independientemente, hidrógeno, alquilo, C(O)alquilo, C(O)arilo o arilo;  
 R<sub>3</sub> es hidrógeno, C(O)R<sub>3A</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>3A</sub>, CON(R<sub>3B</sub>)<sub>2</sub>, alquilo, arilo o heterociclo;  
 cada R<sub>3A</sub> es, independientemente, alquilo o arilo;  
 cada R<sub>3B</sub> es, independientemente, hidrógeno, alquilo o arilo;  
 15 cada R<sub>6</sub> es, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, ciano, nitro, C≡CR<sub>6A</sub>, OR<sub>6A</sub>, SR<sub>6A</sub>, SOR<sub>6A</sub>,  
 SO<sub>2</sub>R<sub>6A</sub>, C(O)R<sub>6A</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>6A</sub>, CO<sub>2</sub>H, CON(R<sub>6n</sub>)(R<sub>6n</sub>), CONH(R<sub>6A</sub>), CONH<sub>2</sub>, NHC(O)R<sub>6A</sub>, NHSO<sub>2</sub>R<sub>6A</sub>, alquilo, arilo, o  
 heterociclo;  
 cada R<sub>6A</sub> es, independientemente, alquilo, arilo o heterociclo;  
 cada R<sub>7</sub> es, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, ciano, nitro, C≡CR<sub>7A</sub>, OR<sub>7A</sub>, SR<sub>7A</sub>, SOR<sub>7A</sub>,  
 20 SO<sub>2</sub>R<sub>7A</sub>, C(O)R<sub>7A</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>7A</sub>, CO<sub>2</sub>H, CON(R<sub>7A</sub>)(R<sub>7A</sub>), CONH(R<sub>7A</sub>), CONH<sub>2</sub>, NHC(O)R<sub>7A</sub>, NHSO<sub>2</sub>R<sub>7A</sub>, alquilo, arilo o  
 heterociclo;  
 cada R<sub>7A</sub> es, independientemente, alquilo, arilo o heterociclo;  
 m es 1 a 3;  
 n es 1 a 3;  
 25 "alquilo" se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal, ramificado y/o cíclico que presenta entre 1 y 20 átomos de  
 carbono; y  
 "arilo" se refiere a un anillo aromático o a un sistema de anillos aromático o parcialmente aromático compuesto de  
 átomos de carbono y de hidrógeno.
2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sub>1</sub> es OR<sub>1A</sub>.
- 30 3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sub>1</sub> es SR<sub>1A</sub>.
4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sub>1</sub> es SOR<sub>1A</sub>.
5. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sub>1</sub> es SO<sub>2</sub>R<sub>1A</sub>.
6. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sub>1</sub> es hidrógeno o R<sub>1A</sub>.
7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, en el que R<sub>1A</sub> o por lo menos un R<sub>1A</sub> es hidrógeno o  
 35 alquilo que presenta entre 1 y 4 átomos de carbono.
8. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sub>6</sub> es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, OR<sub>6A</sub> o alquilo que presenta  
 entre 1 y 4 átomos de carbono.
9. Compuesto según la reivindicación 3, en el que R<sub>7</sub> es hidrógeno, C≡CR<sub>7A</sub>, OR<sub>7A</sub> o alquilo que presenta entre 1 y 4  
 átomos de carbono.
- 40 10. Compuesto según la reivindicación 1, que es de la fórmula:



11. Compuesto según la reivindicación 2, que es de la fórmula:

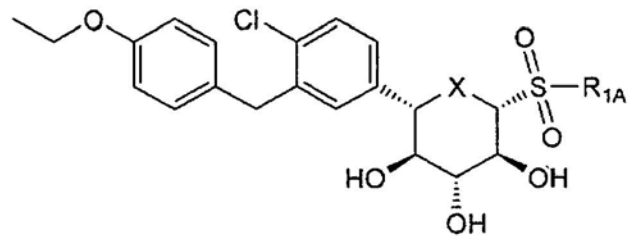


12. Compuesto según la reivindicación 1, que es de la fórmula:

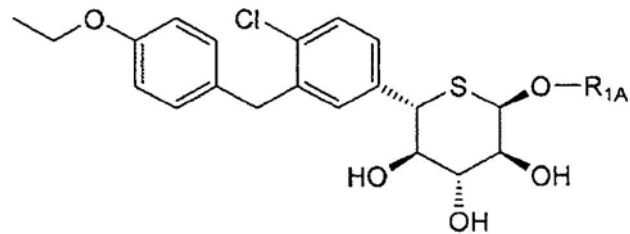


5

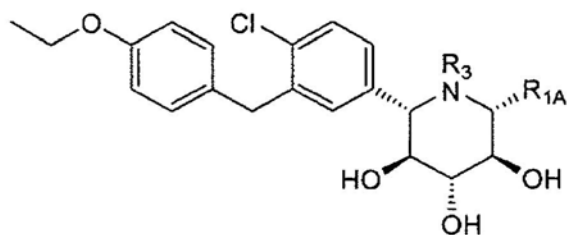
13. Compuesto según la reivindicación 1, que es de la fórmula:



14. Compuesto según la reivindicación 3, que es de la fórmula:



10 o de la fórmula:



15. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, en el que X es O.
16. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 15, en el que R<sub>1A</sub> es hidrógeno, metilo o etilo.
17. Compuesto según la reivindicación 1, que es (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-metilsulfanil-tetrahydro-pirán-3,4,5-triol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
18. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 y un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
19. Composición farmacéutica según la reivindicación 18, que contiene (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-metilsulfanil-tetrahydro-pirán-3,4,5-triol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

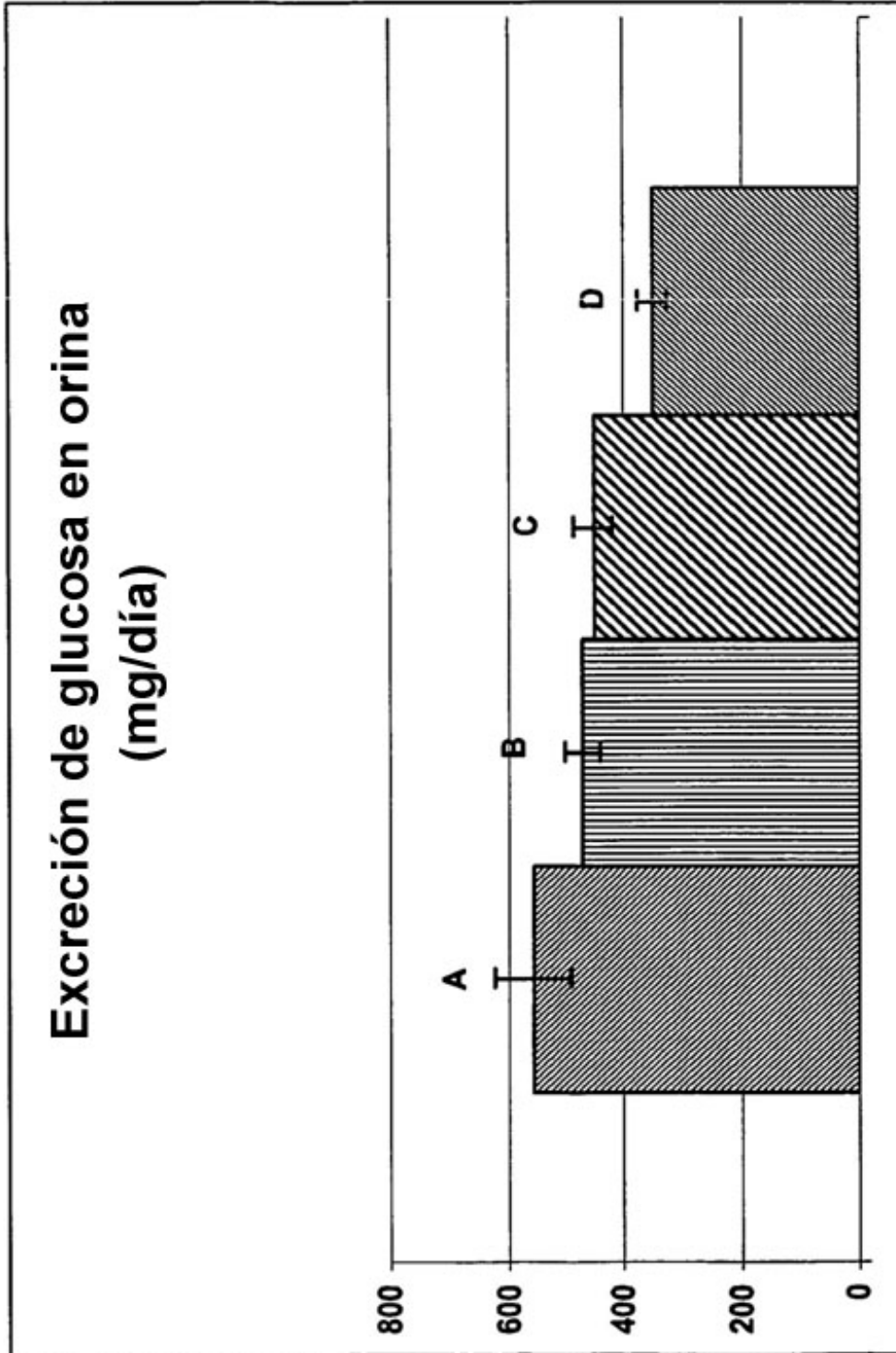


Figura 1