

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 526 660**

51 Int. Cl.:

C07H 15/18 (2006.01)

A61K 31/7028 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.10.2010 E 10771690 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.10.2014 EP 2625184**

54 Título: **Glucósido enólico de ácido fenilpirúvico antidiabético**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.01.2015

73 Titular/es:

**ZADEC APS (100.0%)
Boege Alle 5
2970 Denmark, DK**

72 Inventor/es:

**JOUBERT, ELIZABETH;
FEY, STEPHEN JOHN;
LOUW, JOHAN;
ULVEN, TROND y
TYAGI, RAHUL**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 526 660 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

Glucósido enólico de ácido fenilpirúvico antidiabético

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos para su uso como medicamentos, especialmente agentes normoglucémicos, es decir, para reducir los niveles de glucosa en sangre hasta niveles normales en mamíferos que son obesos, prediabéticos o que tienen diabetes, obesidad y/o síndrome X.

10

Antecedentes de la invención

La diabetes mellitus define un complejo de enfermedades metabólicas derivadas de múltiples factores causales, y se caracteriza por el metabolismo deficiente de la glucosa, normalmente asociado con la alteración del metabolismo de las proteínas y las grasas. Esto se traduce en niveles de glucosa en suero en ayunas y postprandial que, de no tratarse, conducen a complicaciones.

15

Se conocen cuatro formas diferentes de la diabetes mellitus: (1) diabetes mellitus de tipo 1 (DT1); (2) diabetes mellitus de tipo 2 (DT2); (3) la denominada diabetes mellitus gestacional, que comienza o se reconoce por primera vez durante el embarazo; y (4) algunas otras formas que se basan principalmente en defectos genéticos. Las dos formas principales de diabetes mellitus son la diabetes mellitus de tipo 1 y de tipo 2, entre las que la DT2 es la forma más predominante.

20

Hay muchas teorías que explican la alteración de la producción de insulina por el páncreas que conduce a la afección diabética de tipo 1. Se hace referencia a dos documentos. El primero se titula "Possible toxic effects of normal and diabetic patient serum on pancreatic B-cells" por Lernmark A., Sehlin J., Taljedal I. B., Kromann H., Nerup J., publicado en *Diabetologia*. 14 de enero de 1978; 14(1):25-31. El segundo es "Autoimmune Imbalance and Double Negative T Cells Associated with Resistant, Prone and Diabetic Animals", Hosszufalusi, N., Chan, E., Granger, G. y Charles, M.; *J Autoimmun*, 5: 305-18 (1992). Dichos documentos muestran que la inflamación de los islotes pancreáticos interrumpe la producción de insulina. En concreto, las células β productoras de insulina de los islotes pancreáticos son destruidas por el ataque inmunológico. Se reconoce que dicha destrucción de las células β se debe al ataque de varios tipos de células inmunes incluyendo las células NK (linfocitos citolíticos naturales) y los linfocitos T doble negativos. La identificación de anticuerpos contra ciertas proteínas (por ejemplo, GAD65, insulina, etc.) se usa como uno de los parámetros de diagnóstico para detectar la DT1. Aún así, dicho ataque autoinmune se considera un hecho secundario a los cambios de los propios islotes, y estos cambios probablemente se establecen muchos años antes de la aparición clínica de la diabetes.

25

30

35

La DT2 se asocia con la hiperglucemia, la hipercolesterolemia y la hiperlipidemia. La insensibilidad a la insulina en la DT2 conduce a una reducción de la utilización de glucosa por parte del hígado, el músculo y el tejido adiposo, y a un aumento del nivel de glucosa en sangre. La hiperglucemia no controlada se asocia con la disfunción y la insuficiencia de varios órganos tales como los ojos, el corazón, los vasos sanguíneos, el riñón y los nervios, lo que conduce a un aumento de la mortalidad prematura debido a un aumento del riesgo de enfermedades microvasculares y macrovasculares, incluyendo nefropatía, neuropatía, retinopatía, ulceración de las piernas y los pies, enfermedad del hígado graso, hipertensión, enfermedades cardiovasculares y enfermedades cerebrovasculares (apoplejía), las denominadas complicaciones diabéticas. Pruebas recientes han demostrado que el control estricto de la glucemia es un factor importante en la prevención de dichas complicaciones de la DT2. Por lo tanto, el control glucémico óptimo por fármacos o regímenes terapéuticos es una metodología importante para el tratamiento de la DT2.

40

45

La DT2 es la forma de diabetes mellitus que se produce predominantemente en adultos, en quienes la producción adecuada de insulina está disponible para su uso en la etapa temprana de las enfermedades, aunque existe un defecto en la acción de la insulina, especialmente en la utilización y el metabolismo de la glucosa mediados por la insulina en los tejidos periféricos. Los cambios en diversos tejidos asociados con la DT2 también existen muchos años antes de que se detecten síntomas clínicos.

50

55

La DT2 se diagnostica por la elevación de los niveles de glucosa en plasma. Tras el diagnóstico de la diabetes por la elevación de los niveles de glucosa en sangre, las terapias tales como la dieta y el ejercicio y/o la medicación disponible pueden generar una mejora temporal en los niveles de glucosa en plasma, pero no pueden detener la progresión de la enfermedad. La tasa de fracaso de dichas terapias se asocia con la tasa de reducción continua de las células β .

60

La incidencia de la DT2 está aumentando en todo el mundo. A pesar de que los factores genéticos pueden desempeñar un papel, normalmente, el aumento se atribuye a los cambios en el estilo de vida tales como la adopción de una dieta occidental, rica en grasas, que conduce a la obesidad, que puede ser un factor que contribuye al aumento de dicha enfermedad. Se ha observado que los factores del estilo de vida, tales como el aumento de la ingesta de grasas y la reducción del ejercicio, están asociados con la obesidad y la resistencia a la insulina. En

65

ratas, la alimentación alta en grasas induce un estado de resistencia a la insulina asociada con la disminución de la glucólisis estimulada por la insulina y la síntesis de glucógeno. Dicha enfermedad se produce como consecuencia de que los tejidos sensibles a la insulina periféricos, tales como el músculo y el tejido adiposo, muestran una reducción significativa de la respuesta a la insulina que genera un aumento de la glucosa y los ácidos grasos circulantes en la sangre. La baja respuesta a la insulina provoca una reducción de la glucólisis que, a su vez, inicia la gluconeogénesis y la glucogenolisis en el hígado, siendo "desactivadas" ambas por la insulina en condiciones normales.

Las células pancreáticas son capaces de hacer frente a la fase inicial de resistencia a la insulina mediante la producción de un exceso de insulina y el aumento de la cantidad de insulina secretada. La hiperinsulinemia resultante para mantener la normoglucemia finalmente provoca la disfunción celular que conduce a la diabetes total. Es evidente que la DT2 depende de las lesiones producidas tanto a nivel periférico como a nivel celular.

La diabetes se considera insidiosa, ya que, en este momento, no hay cura conocida. No obstante, se han usado diversos tratamientos para mejorar la diabetes.

En la actualidad, los pacientes con DT1 se tratan con insulina. Desafortunadamente, el uso de la insulina actualmente requiere múltiples dosis diarias, normalmente administradas mediante autoinyección, requiriendo la determinación de la dosis apropiada de insulina estimaciones frecuentes del azúcar en la orina o en la sangre, realizadas bien por el paciente o por el médico que la administra. La administración accidental de una dosis excesiva de insulina puede provocar hipoglucemia, con efectos adversos que varían de alteraciones leves de la glucosa en sangre hasta el coma o incluso la muerte.

El tratamiento de la DT2 inicialmente implica cambios en la dieta y en el estilo de vida (incluyendo el aumento del ejercicio). Cuando dichas medidas no consiguen mantener el control glucémico adecuado, los pacientes son tratados con agentes hipoglucémicos orales y/o insulina exógena. Los actuales agentes farmacológicos orales para el tratamiento de la DT2 incluyen aquellos que potencian la secreción de insulina (agentes de sulfonilureas), aquellos que mejoran la acción de la insulina en el hígado (agentes de biguanida), agentes sensibilizadores a la insulina (tiazolidindionas) y agentes que actúan para inhibir la captación de glucosa en el tracto gastrointestinal (inhibidores de la α -glucosidasa). Las biguanidas, tales como la metformina, se hicieron disponibles para el tratamiento de la diabetes de tipo 2 a finales de 1950, y han sido eficaces agentes hipoglucemiantes desde entonces. Como sensibilizador de la insulina, la metformina actúa predominantemente en el hígado, donde suprime la liberación de glucosa. También se ha observado que la metformina inhibe la actividad enzimática del complejo I de la cadena respiratoria y, por lo tanto, afecta tanto a la función mitocondrial como a la respiración celular, y al hacerlo, reduce la relación ATP/ADP que activa las proteínas quinasas activadas por AMP provocando respuestas catabólicas a corto plazo y sensibilización a la insulina a largo plazo. Dicho fármaco ha demostrado ser eficaz tanto en monoterapia como en combinación con sulfonilureas o insulina.

Sin embargo, los agentes actualmente disponibles, en general, no consiguen mantener el control glucémico adecuado a largo plazo debido al deterioro progresivo de la hiperglucemia, producido como consecuencia de la pérdida progresiva de la función de las células del páncreas. La proporción de pacientes capaces de mantener los niveles glucémicos se reduce notablemente a lo largo del tiempo, necesitando la administración de agentes farmacológicos adicionales/alternativos. Además, los fármacos pueden tener efectos secundarios no deseados y están asociados con altas tasas de fracaso primario y secundario.

Por lo tanto, existe la necesidad de compuestos con efectos secundarios mínimos para la prevención, el control y/o el tratamiento de la diabetes mellitus y para la prevención de las complicaciones físicas asociadas con la misma como se ha mencionado anteriormente. Muchos pacientes están interesados en terapias alternativas que puedan minimizar los efectos secundarios asociados con las altas dosis de fármacos y producir beneficios clínicos añadidos. La diabetes mellitus es una enfermedad progresiva y crónica, que habitualmente no se reconoce hasta que se ha producido un daño significativo en las células pancreáticas responsables de producir insulina y en el sistema cardiovascular. Por lo tanto, también existe un interés creciente en el desarrollo de nuevos tratamientos de la diabetes mellitus en personas con riesgo, especialmente en personas de vida avanzada, pero también en los niños obesos (que tienen un alto riesgo de desarrollar DT1 o DT2). Dado que la DT2 a menudo se asocia con síntomas del síndrome X ("síndrome metabólico"), tales como hipertrigliceridemia o dislipidemia, los compuestos de acuerdo con la presente invención también son útiles para el tratamiento o la prevención del síndrome X.

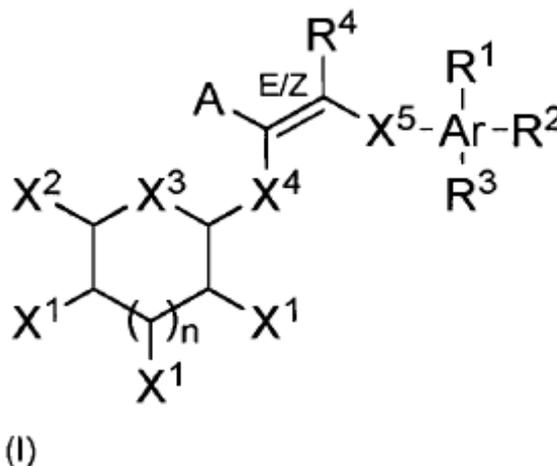
Se ha vuelto a centrar la atención en la secreción de insulina basada en los islotes pancreáticos, que está controlada por la secreción de insulina dependiente de la glucosa. Este enfoque tiene el potencial de estabilizar y restaurar la función de las células β . En este sentido, recientemente, se han identificado varios receptores huérfanos acoplados a proteínas G (GPCR) que se expresan preferentemente en la célula β y participan en la secreción de insulina dependiente de la glucosa (GDIS). El GPR119 es un GPCR de la superficie celular que se expresa a un alto nivel en los islotes humanos (y de roedores), así como en líneas celulares secretoras de insulina. Recientemente, se han identificado amida de ácido graso de cadena larga natural, oleoiletanolamida (OEA) y varios lisofosfolípidos saturados e insaturados de cadena larga, tales como 1-palmitoil-lisofosfatidilcolina y 2-oleoil-lisofosfatidilcolina, así como compuestos sintéticos, como ligandos para GPR119. La administración aguda de un agonista de GPR119

5 sintético de bajo peso molecular a ratas reduce 24 h la ingesta de alimentos acumulada sin alterar significativamente la actividad locomotora y, en estudios crónicos, reduce la ingesta de alimentos acumulada y el peso corporal, lo que indica que los agonistas de GPR119 pueden ser agentes eficaces contra la obesidad. Los agonistas de GPR119 sintéticos también aumentan la liberación de insulina de islotes murinos estáticos aislados solo en condiciones de

10 Hay varias ventajas posibles del GPR119 como posible diana para el tratamiento de la diabetes de tipo 2 y la obesidad. En primer lugar, dado que la secreción de insulina mediada por GPR119 depende de la glucosa, hay poco o ningún riesgo de hipoglucemia. En segundo lugar, la eficacia de la pérdida de peso de los agonistas de GPR119 debería contribuir a la eficacia antihiperglucémica en sujetos obesos diabéticos y prediabéticos, y la activación de GPR119 puede permitir el tratamiento simultáneo de las comorbilidades comunes de la obesidad y la intolerancia a la glucosa/diabetes. En tercer lugar, la distribución limitada de los tejidos de GPR119 en los seres humanos (principalmente, en los islotes y el tracto GI) sugiere que habría menor posibilidad de efectos secundarios asociados con la actividad GPR119 en otros tejidos. En cuarto lugar, los agonistas de GPR119 pueden tener el potencial de restaurar o preservar la función de los islotes, dado que los agonistas de GPR119 aumentan los niveles de GLP-1. La GLP-1 es una hormona incretina que efectúa GDIS y ejerce efectos antiapoptóticos y proliferativos sobre los islotes. Un efecto protector sobre los islotes tras el agonismo de GPR119 sería muy ventajoso, porque la terapia de la diabetes a largo plazo a menudo conduce a la reducción gradual de la actividad de los islotes, de modo que tras largos períodos de tratamiento con múltiples agentes antihiperglucémicos orales, suele ser necesario tratar a los pacientes diabéticos de tipo 2 con inyecciones diarias de insulina. Al restaurar o preservar la función de los islotes, los agonistas de GPR119 pueden retrasar o prevenir la reducción y la pérdida de la función de los islotes en un paciente diabético de tipo 2.

25 Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I o una de sus sales fisiológicamente aceptables:



30 en la que,

Ar es benceno;

n es 1;

35 R¹, R², R³ y R⁴ están seleccionados, de manera independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, arilo, alquilo C₁₋₆, alquino C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₃, cicloalqueno C₅₋₁₀, cicloalqueno C₅₋₁₀-alquilo C₁₋₃, alquilcarbonilo C₁₋₄, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₄, di-(alquil C₁₋₃)aminocarbonilo, pirrolidin-1-il-carbonilo, piperidin-1-il-carbonilo, morfolin-4-il-carbonilo, piperazin-1-il-carbonilo, 4-(alquil C₁₋₄)piperizin-1-il-carbonilo, alcocarbonilo C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄, di-(alquil C₁₋₃)amino, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 4-(alquil C₁₋₄)piperazin-1-ilo, alquilcarbonilamino C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₆, cicloalquiloxi C₃₋₁₀, cicloalqueno C₅₋₁₀, ariloxi, alquilsulfanilo C₁₋₄, alquilsulfino C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, cicloalquilsulfanilo C₃₋₁₀, cicloalquilsulfino C₃₋₁₀, cicloalquilsulfonilo C₃₋₁₀, cicloalqueno C₅₋₁₀, cicloalqueno C₅₋₁₀, cicloalqueno C₅₋₁₀, arilsulfanilo, arilsulfino, arilsulfonilo, hidroxilo, ciano y nitro,

40 X¹ está seleccionado, de manera independiente, del grupo que consiste en -OH, -CH₂OR⁵, H, -OR⁵ y -C(O)R⁵;

X² está seleccionado del grupo que consiste en -OH, -CH₂OR⁵, H, -OR⁵ y -C(O)R⁵;

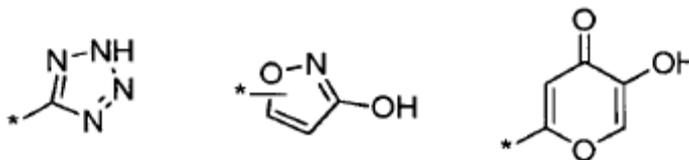
45 X³ es -O-;

X⁴ es -O-;

X⁵ = (-CH₂)_m;

m es 0, 1, 2 o 3.

A está seleccionado del grupo que consiste en $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{SO}_3\text{H}$; $-\text{SO}_2\text{HNR}^5$; $-\text{PO}(\text{OH})_2$; $-\text{CONH}(\text{CO})\text{R}^5$; $-\text{CONH}(\text{CO})\text{H}$, $-\text{CONHSO}_2\text{R}^5$; $-\text{CONHCN}$; y



donde el enlace marcado con * está unido al etileno; y

5 R^5 está seleccionado del grupo que consiste en cadena alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificada, cadena alquenoilo $\text{C}_2\text{-C}_6$ lineal o ramificada, o alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, carbociclo y heterociclo; con la condición de que:

- 10
- X^2 es diferente de $-\text{OH}$, cuando X^3 es $-\text{O}-$ y al menos un X^1 es OH ;
 - Si R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son $-\text{H}$, A no es $-\text{CO}_2\text{H}$ ni $-\text{CO}_2\text{R}^5$, cuando X^1 es $-\text{OH}$, X^3 y X^4 es $-\text{O}-$, X^2 es $-\text{CH}_2\text{OH}$, n es 1 y X^5 es $(-\text{CH}_2)_m-$, donde m es 0; y
 - R^1 , R^2 o R^3 no está en posición *para* con respecto a X^5 si R^1 , R^2 o R^3 está seleccionado entre alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquenoilo C_{5-10} , arilo e hidroxilo.

15 Los compuestos de la presente invención son particularmente útiles para el tratamiento de la DT1, la DT2, la obesidad y/o el síndrome X. También se desvelan composiciones dietéticas y farmacéuticas que contienen dichos compuestos y un método para el tratamiento de la DT1, la DT2, la obesidad y/o el síndrome X en animales incluyendo seres humanos, comprendiendo dicho método la etapa de administrar una dosis eficaz de un compuesto de fórmula I a animales incluyendo seres humanos que están en necesidad de la misma. Sin quedar ligados a un modo específico de acción, es probable que una parte significativa del efecto terapéutico de los compuestos de la presente invención se pueda atribuir a su agonismo hacia GPR119. Por lo tanto, también se desvelan compuestos de la presente invención como agonistas de GPR119.

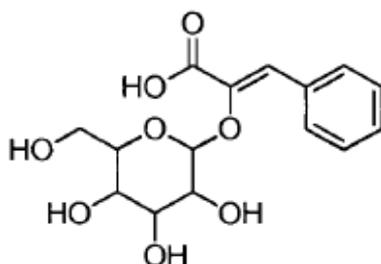
20

25 En el contexto de la presente invención, "tratamiento" también engloba el tratamiento conjunto, así como la prevención y el control.

Los animales en el contexto de la presente invención pueden ser mamíferos incluyendo seres humanos. Los ejemplos preferidos de mamíferos, además de los seres humanos, son los perros, gatos, cobayas, conejos (Jack), liebres, hurones, caballos y rumiantes (vacas, ovejas y cabras).

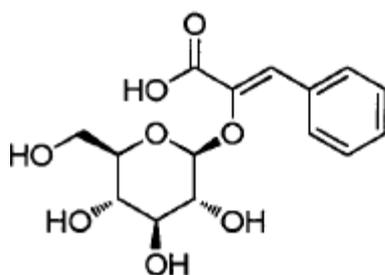
30

Además, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula II para su uso como un medicamento:



(II)

En una realización preferida, la presente invención se refiere a un isómero óptico de fórmula II, es decir, el compuesto de fórmula III para su uso como un medicamento:



(III)

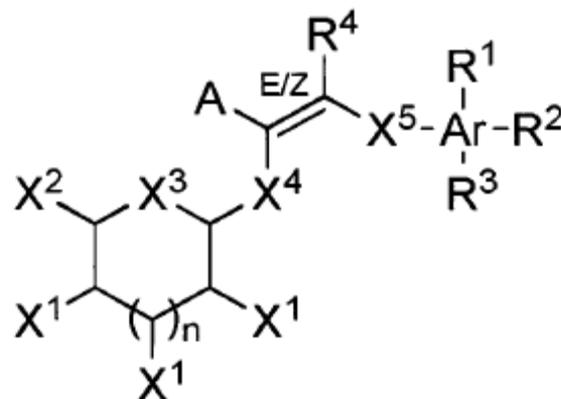
35

Cuando se hace referencia al compuesto de fórmula (II), el isómero de fórmula (III) es el isómero óptico más preferido. En cuanto a otros isómeros, se prefiere la forma *Z* del compuesto (II) o (III), sin embargo, la forma *E* también está activa.

5 El compuesto (II) y (III) de la presente invención es particularmente útil para el tratamiento de la DT1, la DT2, la obesidad y/o el síndrome X. Se desvelan composiciones dietéticas y farmacéuticas que contienen dicho compuesto y un método para el tratamiento de la DT1, la DT2, la obesidad y/o el síndrome X en animales incluyendo los seres humanos, comprendiendo dicho método la etapa de administrar una dosis eficaz de un compuesto de fórmula II a animales incluyendo los seres humanos que están en necesidad de la misma.

10 En el contexto de la presente invención, el término "tratamiento" también engloba el tratamiento conjunto, así como la prevención y el control.

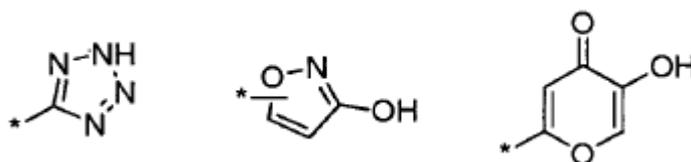
La presente invención también se dirige a un compuesto de fórmula IV para su uso como un medicamento:



(IV)

15 en la que,
Ar es benceno;
n es 0, 1 o 2;
R¹, R², R³ y R⁴ están seleccionados, de manera independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro,
20 bromo, yodo, arilo, alquilo C₁₋₆, alquino C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₃,
cicloalqueno C₅₋₁₀, cicloalqueno C₅₋₁₀-alquilo C₁₋₃, alquilcarbonilo C₁₋₄, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo,
aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₄, di-(alquil C₁₋₃)aminocarbonilo, pirrolidin-1-il-carbonilo, piperidin-1-
ilcarbonilo, morfolin-4-ilcarbonilo, piperazin-1-ilcarbonilo, 4-(alquil C₁₋₄)piperizin-1-ilcarbonilo, alcocarbonilo C₁₋₄,
25 amino, alquilamino C₁₋₄, di-(alquil C₁₋₃)amino, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 4-(alquil C₁₋₄)
piperazin-1-ilo, alquilcarbonilamino C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalqueno C₅₋₁₀, arilo C₁₋₆,
alquilsulfanilo C₁₋₄, alquilsulfino C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, cicloalquilsulfanilo C₃₋₁₀, cicloalquilsulfino C₃₋₁₀,
cicloalquilsulfonilo C₃₋₁₀, cicloalquilsulfonilo C₅₋₁₀, cicloalquilsulfonilo C₅₋₁₀, cicloalquilsulfonilo C₅₋₁₀, arilsulfanilo,
arilsulfino, arilsulfonilo, hidroxilo, ciano y nitro,
30 X¹ es -OH;
X² está seleccionado del grupo que consiste en -CH₂OH, -OH, -CH₂OR⁵, H, -OR⁵ y -C(O)R⁵;
X³ es -O-;
X⁴ es -O-;
X⁵ = (-CH₂)_m;
m es 0, 1, 2 o 3.

35 A está seleccionado del grupo que consiste en -CO₂H, -CO₂R⁵, -SO₃H; -SO₂HNR⁵; -PO(OH)₂; -CONH(CO)R⁵;
-CONH(CO)H, -CONHSO₂R⁵; -CONHCN; y



donde el enlace marcado con * está unido al etileno; y

40 R⁵ está seleccionado del grupo que consiste en cadena alquilo C₁-C₆ lineal o ramificada, cadena alqueno C₂-C₆
lineal o ramificada o alquino, arilo, aralquilo, heteroarilo, carbociclo y heterociclo;

con la condición de que X^2 es diferente de -OH, cuando X^3 es -O-; y al menos un X^1 es OH.

También se desvela el uso de los compuestos de fórmulas I-IV según lo definido anteriormente para:

- 5 • ayudar a controlar los niveles de azúcar en sangre, es decir, ayudar al organismo equilibrando los niveles de azúcar en sangre; ayudar a mantener los niveles equilibrados de glucosa en sangre, sobre todo en los seres humanos con diabetes; ayudar mejorando la captación de glucosa por las células y reduciendo los niveles de
- 10 fórmula I pueden ser inhibidores de la α -glucosidasa, agentes de tratamiento y/o control de la hiperglucemia y agentes hipoglucemiantes; y mejorar la DT1;
- reducir el antojo de comer azúcar;
- 15 • reducir el apetito;
- preservar o mejorar la función de las células β pancreáticas, potenciando así una función pancreática saludable; es decir, los compuestos de fórmula I son potenciadores de la función de las células β pancreáticas;
- 20 • tratar y controlar la sensibilidad a la insulina, por ejemplo, ayudando a restablecer/mejorar la sensibilidad a la insulina; es decir, los compuestos de fórmula I pueden ser agentes sensibilizadores a la insulina;
- retrasar, prevenir o controlar la DT2 no autoinmune, evitando de este modo también los trastornos/las complicaciones que acompañan a la diabetes tales como los mencionados anteriormente, es decir, los
- 25 compuestos de fórmula I pueden ser agentes de prevención de la DT2.

Los compuestos de la presente invención están particularmente destinados a la prevención de la DT2 no autoinmune en aquellos individuos con alto riesgo de desarrollar dicha enfermedad, tales como individuos con pre-diabetes, alteración de la tolerancia a la glucosa (IGT) u obesidad.

Se desvelan composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de fórmula I-IV, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, con uno o más vehículos y/o diluyentes inertes.

Se desvela el uso de al menos un compuesto de fórmula I-IV o una de las sales fisiológicamente aceptables de dicho compuesto para la preparación de una composición farmacéutica que es adecuada para el tratamiento o la prevención de enfermedades o afecciones tales como la diabetes.

Se desvela el uso de al menos un compuesto de fórmula I-IV para la preparación de una composición farmacéutica que es adecuada para el tratamiento de trastornos metabólicos.

Los compuestos de fórmula I-IV son particularmente adecuados para la prevención o el tratamiento de enfermedades, particularmente, de trastornos metabólicos o afecciones tales como DT1 y DT2, complicaciones de la diabetes (tales como, por ejemplo, retinopatía, nefropatía o neuropatías, pie diabético, úlceras, macroangiopatías), acidosis o cetosis metabólica, hipoglucemia reactiva, hiperinsulinemia, trastorno metabólico de la glucosa, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, dislipidemias de diferentes orígenes, aterosclerosis y enfermedades relacionadas, obesidad, presión arterial alta, insuficiencia cardíaca crónica, edema e hiperuricemia. Dichas sustancias también son adecuadas para prevenir la degeneración de las células β , tal como, por ejemplo, la apoptosis o la necrosis de las células β pancreáticas. Las sustancias también son adecuadas para mejorar o restablecer la funcionalidad de las células pancreáticas, y también para aumentar el número y el tamaño de las células β pancreáticas. Los compuestos de acuerdo con la invención también se pueden usar como diuréticos o antihipertensivos, y son adecuados para la prevención y el tratamiento de la insuficiencia renal aguda.

En particular, los compuestos de fórmula I-IV, incluyendo las sales fisiológicamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de la diabetes, en particular, la DT1 y LA DT2, y/o las complicaciones diabéticas.

La dosis requerida para lograr la actividad correspondiente para el tratamiento o la prevención depende normalmente del compuesto que se vaya a administrar, del paciente, de la naturaleza y de la gravedad de la enfermedad o afección, y del método y de la frecuencia de administración, y la decidirá el médico del paciente. Para un experto en la materia esto dependería, entre otras cosas, de la eficacia de la absorción, la tasa de metabolismo y la excreción. Además, el entorno intestinal puede influir en la absorción y la estabilidad de los compuestos de la invención. Con este fin, los compuestos de fórmula I preparados de acuerdo con la invención se pueden formular, opcionalmente, junto con otras sustancias activas, junto con uno o más vehículos y/o diluyentes inertes convencionales, por ejemplo, con almidón de maíz, lactosa, glucosa, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, polivinilpirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, agua, agua/etanol, agua/glicerol, agua/sorbitol,

agua/polietilenglicol, propilenglicol, alcohol cetilestearílico, carboximetilcelulosa o sustancias grasas tales como grasa dura o mezclas adecuadas de los mismos, para producir preparaciones galénicas convencionales tales como comprimidos recubiertos o sin recubrir, cápsulas, polvos, soluciones, suspensiones o supositorios.

5 El uso del compuesto de fórmula I-IV, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, en combinación con otra sustancia activa puede tener lugar simultáneamente o en momentos escalonados, pero particularmente en un breve espacio de tiempo. Si se administran simultáneamente, las dos sustancias activas se administran juntas al paciente; mientras que, si se usan en momentos escalonados, las dos sustancias activas se administran a un paciente una después de la otra en un período inferior o igual a 12 horas, pero en particular inferior o igual a 6 horas.

10 Por consiguiente, en otro aspecto, se desvela una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I-IV o una sal fisiológicamente aceptable de dicho compuesto y al menos una de las sustancias activas descritas anteriormente como compañeros de combinación, opcionalmente, junto con uno o más vehículos y/o diluyentes inertes.

15 Se desvela un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento (incluyendo la profilaxis) de enfermedades y afecciones mediadas a través de GPR119.

20 Un aspecto de la invención es un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento (incluyendo la profilaxis) de trastornos o afecciones metabólicos, tales como la diabetes y/o la obesidad.

Se desvela el uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento (incluyendo la profilaxis) de los trastornos o las afecciones metabólicos, tales como la diabetes y/o la obesidad.

25 Se desvela un método para aumentar la secreción de GLP-1 de una manera independiente y dependiente de la glucosa a través de la administración de un agonista de GPR119, tal como un compuesto de la invención.

30 Se desvela un método para reducir la ingesta de alimentos a través de la administración de un agonista de GPR119, tal como un compuesto de la invención.

Descripción detallada de la invención

35 La expresión "composiciones dietéticas" comprende cualquier tipo de alimento (enriquecido), pienso (animal), (enriquecido) y bebida, incluyendo también la nutrición clínica, y también los suplementos dietéticos, así como los aditivos correspondientes: aditivos alimentarios, aditivos para bebidas, aditivos para piensos. También se incluye un alimento/pienso funcional, es decir, un alimento/pienso que se ha enriquecido con vitaminas o productos farmacéuticos para proporcionar beneficios más específicos, así como un producto nutracéutico, es decir, una píldora u otro producto farmacéutico que tenga valor nutricional.

40 Las composiciones dietéticas desveladas en el presente documento pueden contener además hidrocoloides protectores (tales como gomas, proteínas, almidones modificados), aglutinantes, agentes filmógenos, agentes/materiales de encapsulación, materiales de pared/cubierta, compuestos de matriz, recubrimientos, emulsionantes, agentes tensioactivos, agentes solubilizantes (aceites, grasas, ceras, lecitinas, etc.), adsorbentes, portadores, cargas, compuestos combinados, agentes dispersantes, agentes humectantes, agentes coadyuvantes (disolventes), agentes de fluidez, agentes enmascaradores del sabor, agentes de ponderación, agentes formadores de gelatina, agentes gelificantes, antioxidantes y antimicrobianos.

50 Se desvela una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de fórmula I-IV como se ha definido y con las preferencias dadas anteriormente y un vehículo farmacéutico convencional.

55 Además de un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos un compuesto de fórmula I-IV, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden contener además aditivos farmacéuticos convencionales y adyuvantes, excipientes o diluyentes, incluyendo, pero sin limitación, agua, gelatina de cualquier origen, gomas vegetales, ligninsulfonato, talco, azúcares, almidón, goma árabe, aceites vegetales, polialquilenglicoles, agentes aromatizantes, conservantes, estabilizantes, agentes emulsionantes, tampones, lubricantes, colorantes, agentes humectantes, cargas, y similares. El material portador puede ser material portador inerte orgánico o inorgánico adecuado para la administración oral/parenteral/inyectable.

60 Las composiciones dietéticas y farmacéuticas desveladas en el presente documento pueden estar en cualquier forma galénica que sea adecuada para su administración al organismo de un animal, incluyendo el cuerpo humano, especialmente en cualquier forma que sea convencional para la administración oral, por ejemplo, en forma sólida tal como (aditivos/suplementos para) alimentos o piensos, premezcla de alimentos o piensos, alimentos o piensos enriquecidos, comprimidos, píldoras, gránulos, grageas, cápsulas y formulaciones efervescentes tales como polvos y comprimidos, o en forma líquida, tales como soluciones, emulsiones o suspensiones como, por ejemplo, bebidas, pastas y suspensiones oleaginosas. Las pastas se pueden llenar en cápsulas de cubierta dura o blanda, con lo que

las cápsulas presentan, por ejemplo, una matriz de gelatina (pescado, cerdo, aves de corral, vaca), proteínas vegetales o ligninsulfonato. Los ejemplos de otras formas de aplicación son las formas para la administración sublingual, transdérmica, parenteral o inyectable. Las composiciones alimenticias y farmacéuticas pueden estar en forma de formulaciones de liberación controlada (retardada). Además, se ha demostrado que mediante la unión de los compuestos de la presente invención a moléculas secundarias, tales como ciertos péptidos, se logra el aumento de la estabilidad prolongando el período activo.

Las bebidas abarcan bebidas no alcohólicas y alcohólicas, así como los preparados líquidos que se añaden al agua potable y al alimento líquido. Las bebidas no alcohólicas son, por ejemplo, refrescos, bebidas deportivas, zumos de frutas, limonadas, bebidas acuosas (es decir, bebidas a base de agua con un bajo contenido de calorías), té y bebidas a base de leche. El alimento líquido es, por ejemplo, sopas y productos lácteos.

Los compuestos de fórmula I-IV, así como (las mezclas de) los materiales vegetales y extractos vegetales que los contienen, y las composiciones dietéticas/farmacéuticas que los contienen son, por lo tanto, adecuados para el tratamiento de animales, incluyendo los seres humanos.

Por lo tanto, se desvela un método para el tratamiento de la DT1 y/o la DT2 no autoinmune, la obesidad y/o el síndrome X en animales incluyendo seres humanos, comprendiendo dicho método la etapa de administrar una dosis eficaz de un compuesto de fórmula I como se ha definido anteriormente a los animales incluyendo los seres humanos que están en necesidad de la misma.

Los animales en el contexto de la presente invención pueden ser mamíferos incluyendo seres humanos. Los ejemplos preferidos de mamíferos, además de los seres humanos, son otros primates, perros, gatos, cobayas, conejos, liebres, hurones, caballos y rumiantes (vacas, ovejas y cabras).

Para los seres humanos, una dosis diaria adecuada de un compuesto de fórmula I-IV puede estar en el intervalo de 0,00003 mg por kg de peso corporal a 60 mg por kg de peso corporal al día. Más preferida puede ser una dosis diaria de 0,0003 a 6 mg por kg de peso corporal, pudiendo preferirse una dosis diaria de 0,0003 a 3 mg por kg de peso corporal al día, pudiéndose preferir especialmente una dosis diaria de 0,003 a 0,3 mg por kg de peso corporal al día, pudiendo ser la más preferida una dosis diaria de 0,015 hasta 0,06 mg por kg de peso corporal al día.

Los compuestos de la presente invención pueden cristalizar en más de una forma, una característica conocida como polimorfismo, y dichas formas polimórficas ("polimorfos"). En general, el polimorfismo puede ocurrir como respuesta a cambios en la temperatura, presión, o ambas, y también puede producirse por variaciones en el proceso de cristalización. Los polimorfos se pueden distinguir por varias características físicas tales como los patrones de difracción de rayos X, la solubilidad y el punto de fusión.

Algunos de los compuestos descritos en el presente documento pueden ser capaces de existir como estereoisómeros tales como por tener un carbono quiral, sulfóxido de azufre o doble enlace mediante el cual los compuestos pueden existir como enantiómeros *R* o *S*, o isómeros *E* o *Z*. El alcance de la presente invención incluye la totalidad de dichos isómeros individuales, racematos, enantiómeros purificados y mezclas enantioméricamente enriquecidas de los compuestos de la presente invención.

Por lo general, pero no de manera absoluta, las sales de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables. Las sales comprendidas dentro de la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de la presente invención. Las sales de los compuestos de la presente invención pueden comprender sales de adición de ácido. Las sales representativas incluyen sales de acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, edetato de calcio, camsilato, carbonato, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilsulfato, maleato monopotásico, mucato, napsilato, nitrato, *N*-metilglucamina, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, potasio, salicilato, sodio, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietyoduro, trimetilamonio y valerato. Otras sales, que no son farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles en la preparación de los compuestos de la presente invención, y se debería considerar que dichas sales forman un aspecto adicional de la invención.

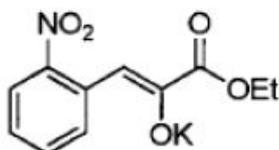
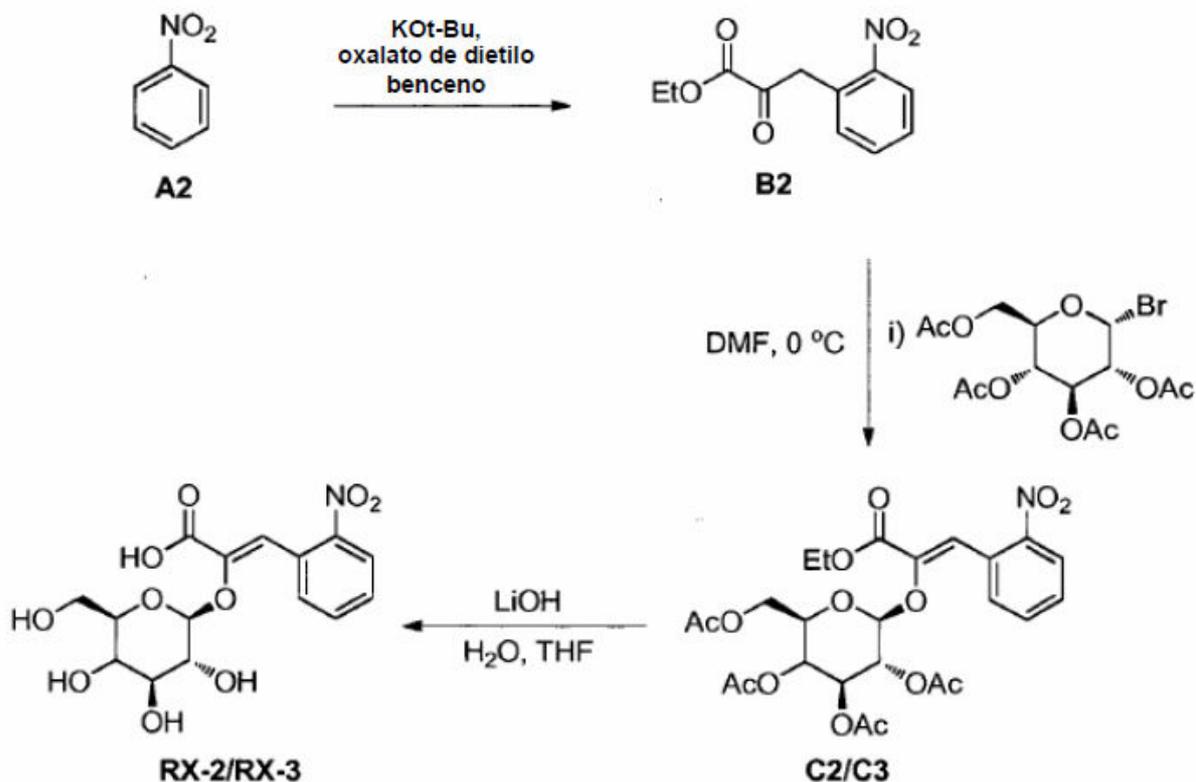
Se desvelan solvatos de los compuestos de la fórmula representada. "Solvato" se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (en la presente invención, un compuesto de la presente invención, o una sal o un derivado fisiológicamente funcional del mismo) y un disolvente. Dichos disolventes, para el fin de la invención, no deberían interferir con la actividad biológica del soluto. Preferentemente, el disolvente usado es un disolvente farmacéuticamente aceptable tal como agua, etanol y ácido acético.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden obtener usando métodos de síntesis, en principio, conocidos. Preferentemente, los compuestos se obtienen mediante los siguientes métodos de acuerdo con la invención, que se describen con más detalle más adelante.

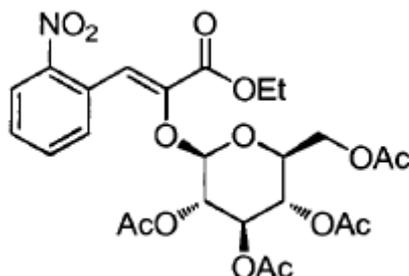
5 Las siguientes descripciones de los métodos de síntesis preferidos se refieren a productos finales en una configuración de β -D-glucopiranosilo y β -D-galactopiranosilo. La síntesis de los compuestos correspondientes en la configuración de α -D-glucopiranosilo o α -L-glucopiranosilo (o cualquier otras piranosas o furanosas) será evidente para el experto en la materia, por analogía, y por esta razón no se proporcionan más explicaciones ni diagramas de síntesis, con el interés de aclarar la información.

En los siguientes esquemas, se dan las rutas de síntesis generales para obtener los compuestos de la presente invención.

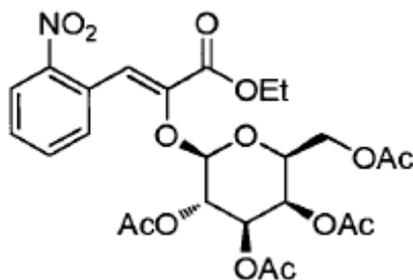
10 **Ruta de síntesis general 1 (RX-2 y RX-3)**



15 **(Z)-3-Etoxi-1-(2-nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-2-olato de potasio (B2)**. La síntesis se realizó de acuerdo con Khour y Skibo (*J. Org. Chem.* 2007, 72, 8636-8647). A una suspensión de *t*-butóxido de potasio (1,64 g, 14,58 mmol) en 10 ml de benceno seco en atmósfera de nitrógeno, se añadió oxalato de dietilo (2,1 g, 14,58 mmol). Se añadió una solución de 2-nitrotolueno (2 g, 14,56 mmol) en 30 ml de benceno seco gota a gota, y se formó un sólido rojo de inmediato. Se agitó la mezcla de reacción adicionalmente a temperatura ambiente durante 45 min. Se recogió el precipitado sólido de color rojo por filtración y se lavó con benceno, proporcionando la sal de potasio de 3-(2-nitrofenil)-2-oxopropanoato de etilo **B2** con un rendimiento del 68 %.

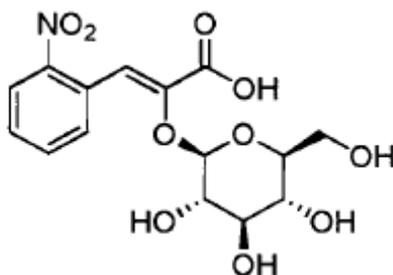


5 **Triacetato de (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(acetoximetil)-6-(((Z)-3-etoxi-1-(2-nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-2-il)oxi)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo (C2).** Se añadió una solución de la sal de potasio de 2-nitrofenilpiruvato **B2** (100 mg, 0,36 mmol) en DMF seca (3 ml) gota a gota durante un período de 15 min, a una solución agitada previamente enfriada de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glucosa (149 mg, 0,36 mmol) en DMF seca (2 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Se elevó la temperatura gradualmente hasta la temperatura ambiente. Se dejó la mezcla de reacción en agitación durante 15 h, y se inactivó la reacción con solución acuosa saturada de NaCl enfriada (25 ml). Se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml), se secó (MgSO₄), se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, hexano-benceno-acetona-metanol, 5:4:5:1) para aislar el compuesto resultante **C2** puro con un rendimiento del 40 %.

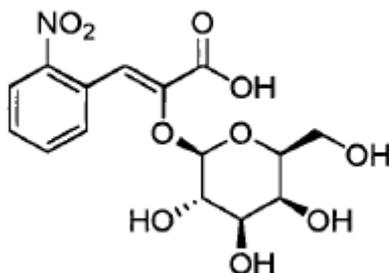


15 **Triacetato de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(acetoximetil)-6-(((Z)-3-etoxi-1-(2-nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-2-il)oxi)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo (C3).** Se añadió la solución de sal de potasio de 2-nitrofenilpiruvato **B2** (100 mg, 0,36 mmol) en DMF seca (3 ml) gota a gota durante un período de 15 min, a una solución agitada previamente enfriada de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-galactosa (149 mg, 0,36 mmol) en DMF seca (2 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Se elevó la temperatura gradualmente hasta la temperatura ambiente. Se dejó la mezcla de reacción en agitación durante 15 h, y se inactivó la reacción con solución acuosa saturada de NaCl enfriada (25 ml). Se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml), se secó (MgSO₄), se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, hexano-benceno-acetona-metanol, 5:4:5:1) para aislar el compuesto resultante **C3** puro con un rendimiento del 50 %.

Etapa 3: Hidrólisis



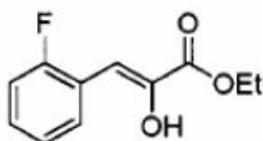
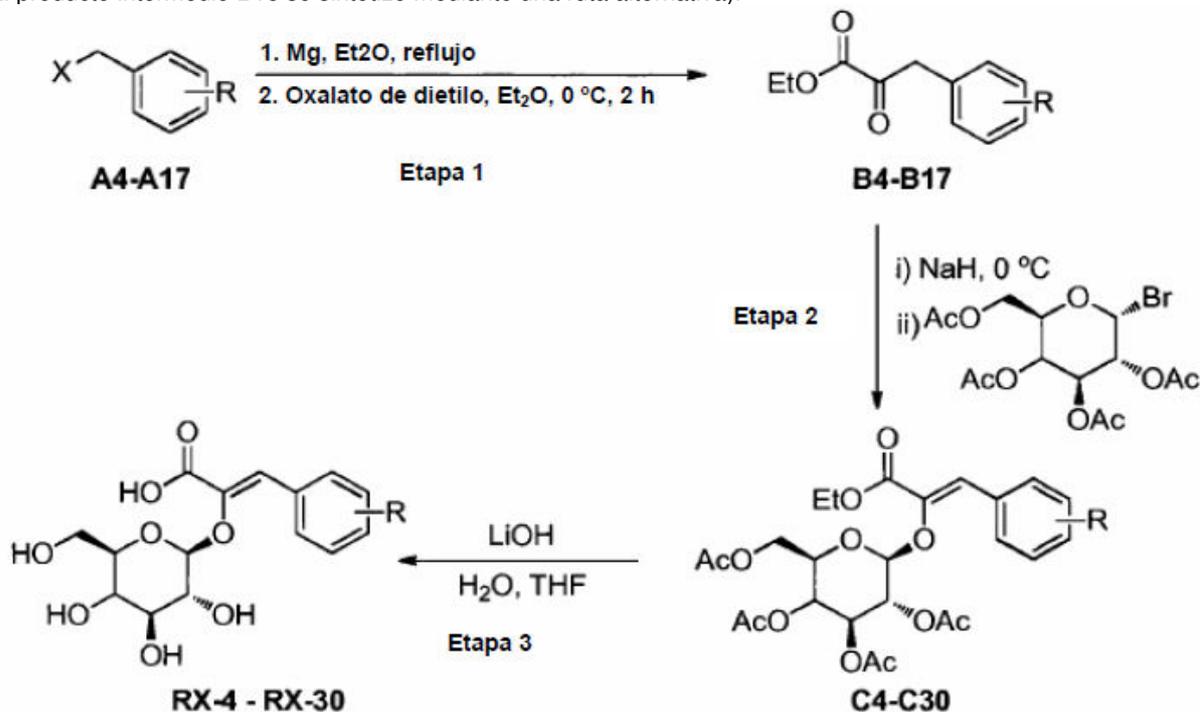
25 **Ácido (Z)-3-(2-nitrofenil)-2-(((2R,3S,4R,5R,6S)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)acrílico (RX-2).** Se disolvió el éster **C2** (20 mg, 0,035 mmol) en THF (0,4 ml) y se añadió una solución de LiOH (8,44 mg, 0,352 mmol) en 0,3 ml de agua. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se evaporó el disolvente y se acidificó la mezcla de reacción mediante el uso de solución de TFA al 0,1 % en agua hasta pH < 5. Se filtró la solución y se liofilizó, dando **RX-2** en forma de un sólido amarillo claro junto con la sal trifluoroacetato de litio, que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa usando acetonitrilo-agua como eluyente, y se aisló el producto en forma de un sólido blanco con rendimiento cuantitativo tras la liofilización: RMN de ¹H (400 MHz, MeOH-d₄): δ 8,22 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 7,90 (dd, $J = 8,2; 1,2$ Hz, 1 H), 7,70-7,56 (m, 1 H), 7,52-7,38 (m, 1 H), 7,03 (s, 1 H), 5,04 (d, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 3,74 (dd, $J = 12,0; 2,4$ Hz, 1 H), 3,63 (dd, $J = 12,0; 5,2$ Hz, 1 H), 3,44-3,34 (m, 3H), 3,21 (m, 1 H); ESI-HRMS m/z : calculado para C₁₅H₁₇NO₁₀Na⁺: 394,0745; encontrado 394,0755.



Ácido **(Z)-3-(2-nitrofenil)-2-(((2R,3S,4R,5S,6S)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)acrilico (RX-3)**. Se disolvió el éster **C3** (20 mg, 0,035 mmol) en THF (0,4 ml), y se añadió una solución de LiOH (8,44 mg, 0,352 mmol) en 0,3 ml de agua. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se evaporó el disolvente y se acidificó la mezcla de reacción mediante el uso de solución de TFA al 0,1 % en agua hasta pH < 5. Se filtró la solución y se liofilizó, dando **RX-3** en forma de un sólido amarillo claro junto con la sal trifluoroacetato de litio, que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa usando acetonitrilo-agua como eluyente, y se aisló el producto en forma de un sólido blanco con rendimiento cuantitativo tras la liofilización: RMN de ¹H (400 MHz, MeOH-d₄): δ 8,12 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,55 (t, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,39 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,19 (s, 1 H), 4,96 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 3,73 (d, *J* = 3,0 Hz, 1 H), 3,65-3,44 (m, 3H), 3,39 (dd, *J* = 9,7; 3,3 Hz, 1H), 3,34 (t, *J* = 6,1 Hz, 1 H); RMN de ¹³C (101 MHz, MeOH-d₄): δ 149,85; 146,87; 133,87; 133,83; 129,83; 129,76; 125,01; 119,00; 103,57; 77,10; 74,96; 72,76; 69,93; 61,90; ESI-HRMS *m/z*: calculado para C₁₅H₁₇NO₁₀Na⁺: 394,0745, encontrado 394,075.

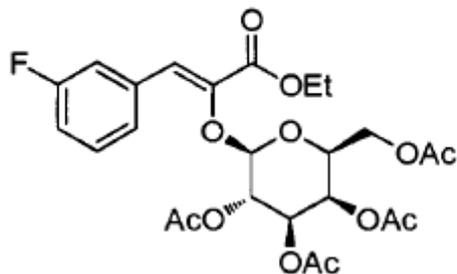
Síntesis de RX-4 a RX-30

(El producto intermedio B18 se sintetizó mediante una ruta alternativa).

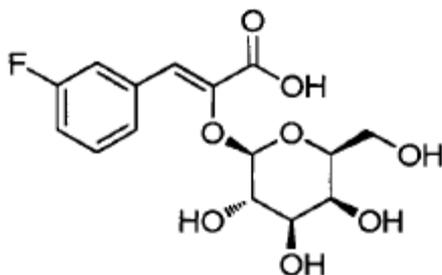


(2-Fluorofenil)piruvato de etilo (B4). A una suspensión de virutas de Mg (0,231 g, 9,51 mmol) en éter dietílico (1,5 ml), se añadió una solución de cloruro de 2-fluorobencilo (1,25 g, 8,65 mmol) en éter dietílico (9 ml) gota a gota a la mezcla de reacción a reflujo. Se agitó la mezcla durante 10 min, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se

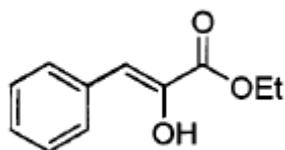
C5



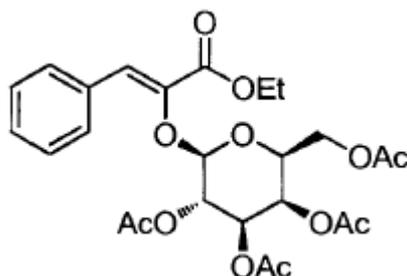
5 **Triacetato de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(acetoximetil)-6-(((Z)-3-etoxi-1-(3-fluorofenil)-3-oxoprop-1-en-2-il)oxi)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo (C5).** El compuesto del título se preparó como se describe para **C4** mediante el uso de 3-(3-fluorofenil)-2-oxopropanoato de etilo **B5** (100 mg, 0,476 mmol), hidruro de sodio (13 mg, 0,523 mmol) y bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-galactosa (196 mg, 0,476 mmol). El compuesto se aisló en forma de sólido blanco con un rendimiento del 79 %.



10 **Ácido (Z)-3-(3-Fluorofenil)-2-(((2R,3S,4R,5S,6S)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)acrilico (RX-5).** Los compuestos del título se preparó como se describe para **RX-4**, dando el producto en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 85 %: RMN de ^1H (400 MHz, MeOH- d_4): δ 7,66 (d, J = 10,9 Hz, 1 H), 7,47 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,23 (m, 1 H), 6,92 (m, 1 H), 6,87 (s, 1 H), 5,05 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 3,79-3,68 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 3,47-3,36 (m, 2H); RMN de ^{13}C (101 MHz, MeOH- d_4): δ 167,75; 164,06 (d, $^1J_{\text{C,F}}$ = 243,1 Hz), 137,21 (d, $^3J_{\text{C,F}}$ = 8,6 Hz), 130,79 (d, $^3J_{\text{C,F}}$ = 8,3 Hz), 127,62; 127,59; 123,12; 117,71 (d; $^2J_{\text{CF}}$ = 23,0 Hz); 116,29 (d; $^2J_{\text{CF}}$ = 21,6 Hz); $^1\text{O}3,66$; 77,27; 75,15; 72,99; 70,03; 61,99; ESI-HRMS m/z : calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{FO}_8\text{Na}^+$: 367,0800, encontrado 367,0796.

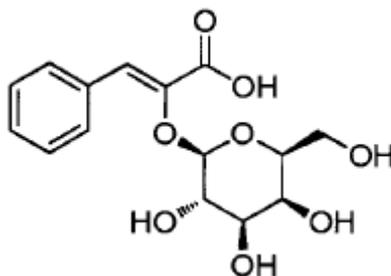


20 **Fenilpiruvato de etilo (B6).** El compuesto del título se preparó como se describe para **B4** usando bromuro de bencilo (1,250 g, 7,31 mmol), magnesio (0,195 g, 8,04 mmol) y oxalato de dietilo (2,136 g, 14,62 mmol) en forma de aceite incoloro con un rendimiento del 80 % y se usó al instante en la siguiente etapa.

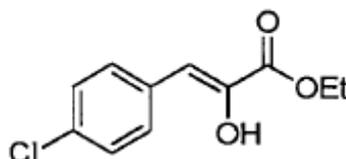


25 **Triacetato de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(acetoximetil)-6-(((Z)-3-etoxi-3-oxo-1-fenilprop-1-en-2-il)oxi)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo (C6).** El compuesto del título se preparó como se describe para **C4** usando (3-(fenil)-2-oxopropanoato de etilo **B6** (100 mg, 0,520 mmol), hidruro de sodio (13,73 mg, 0,572 mmol) y bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-galactosa (214 mg, 0,520 mmol). El compuesto resultante se aisló en forma de sólido blanco con

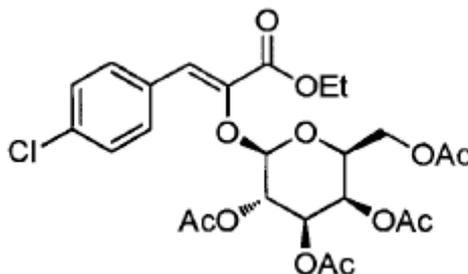
un rendimiento del 37 %.



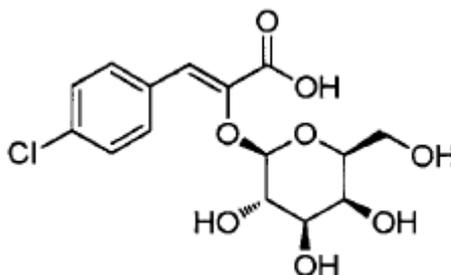
- 5 **Ácido (Z)-3-fenil-2-(((2R,3S,4R,5S,6S)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)acrílico (RX-6).** El compuesto del título se preparó como se describe para **RX-4**, dando el producto en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 92 %: RMN de ^1H (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7,86 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,30 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,23 (m, 1 H), 6,81 (s, 1 H), 4,97 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 3,90-3,81 (m, 2H), 3,72-3,62 (m, 2H), 3,58-3,48 (m, 2H); ESI-HRMS m/z : calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClO}_8\text{Na}^+$: 348,0821, encontrado 348,0812.



- 10 **(4-Clorofenil)piruvato de etilo (B7).** El compuesto del título se preparó como se describe para **B4** usando cloruro de 4-clorobencilo (1,250 g, 7,76 mmol), magnesio (0,208 g, 8,54 mmol) y oxalato de dietilo (2,269 g, 15,53 mmol). El producto se aisló en forma de aceite incoloro con un rendimiento del 74 % y se usó de inmediato en la siguiente etapa.

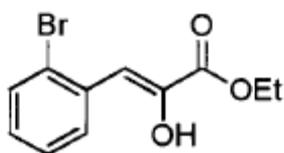


- 15 **Triacetato de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(acetoximetil)-6-(((Z)-1-(4-clorofenil)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-2-il)oxi)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo (C7).** Este se preparó como se describe para **C4** usando 3-(4-clorofenil)-2-oxopropanoato de etilo **B7** (100 mg, 0,441 mmol), hidruro de sodio (11,65 mg, 0,485 mmol) y bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-galactosa (181 mg, 0,441 mmol). El compuesto resultante se aisló en forma de sólido blanco con un rendimiento del 66 %.

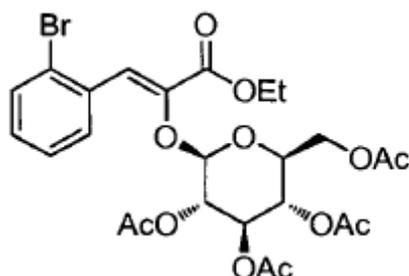


- 25 **Ácido (Z)-3-(4-clorofenil)-2-(((2R,3S,4R,5S,6S)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)acrílico (RX-7).** Este se preparó como se describe para **(RX-4)** en forma de sólido blanco con un rendimiento del 93 %: RMN de ^1H (400 MHz, MeOH- d_4): δ 7,74 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,17 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,64 (s, 1 H), 4,88 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 3,78-3,66 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 3,41 (m, 2H); RMN de ^{13}C (101 MHz, MeOH- d_4): δ 171,46; 150,37; 134,73; 134,15; 132,59 (2C); 129,13 (2C); 118,94; 104,39; 77,36; 75,63; 73,17; 70,13; 62,15; ESI-HRMS m/z :

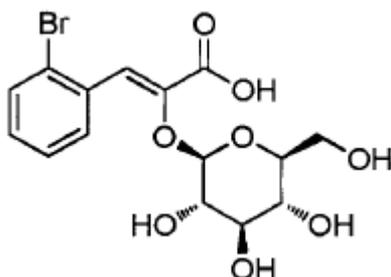
calculado para $C_{15}H_{17}ClO_8Na^+$: 383,0505, encontrado 383,0515.



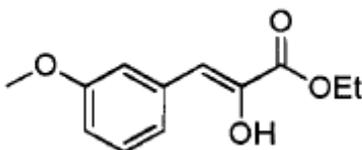
- 5 **(2-Bromofenil)piruvato de etilo (B8)**. El compuesto del título se preparó como se describe para **(B4)** usando bromuro de 2-bromobencilo (1,250 g, 5,00 mmol), magnesio (0,134 g, 5,50 mmol) y oxalato de dietilo (1,462 g, 10,00 mmol). El producto se aisló en forma de aceite incoloro con un rendimiento del 80 % y se usó de inmediato en la siguiente etapa.



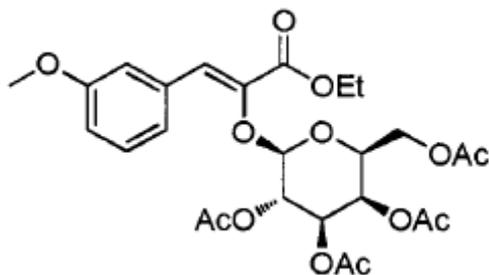
- 10 **Triacetato de (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(acetoximetil)-6-(((Z)-1-(2-bromofenil)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-2-il)oxi)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo (C8)**. El compuesto del título se preparó como se describe para **C4** usando 3-(2-bromofenil)-2-oxopropanoato de etilo **B8** (100 mg, 0,369 mmol), hidruro de sodio (9,74 mg, 0,406 mmol) y bromuro de 2,3,4,6 tetra-O-acetil- α -D-glucosa (152 mg, 0,369 mmol). El compuesto resultante se aisló en forma de sólido blanco con un rendimiento del 17 %.



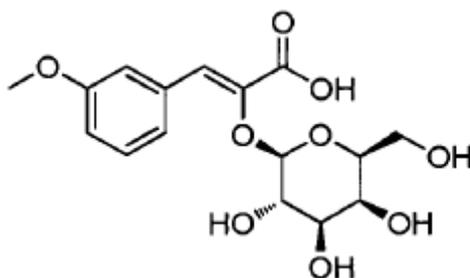
- 15 **Ácido (Z)-3-(2-bromofenil)-2-(((2R,3S,4R,5R,6S)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)acrílico (RX-8)**. El compuesto del título se preparó como se describe para **RX-4**, dando el producto en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 88 %: RMN de 1H (400 MHz, MeOH- d_4): δ 8,21 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,51 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,33-7,21 (m, 2H), 7,10 (t, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 5,13 (d, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 3,67 (dd, $J = 12,0$; 2,2 Hz, 1 H), 3,54 (dd, $J = 12,0$; 5,1 Hz, 1 H), 3,32-3,23 (m, 3H), 3,12 (m, 1 H); RMN de ^{13}C (101 MHz, MeOH- d_4): δ 166,77; 144,20; 134,41; 133,66; 133,26; 131,14; 15 128,38; 125,54; 123,23; 102,58; 78,52; 77,99; 75,51; 71,29; 62,45; ESI-HRMS m/z : calculado para $C_{15}H_{17}BrO_8Na^+$: 427,0000, encontrado 427,0002.



- 25 **(3-Metoxifenil)piruvato de etilo (B9)**. El compuesto del título se preparó como se describe para **B4** usando bromuro de 3-metoxibencilo (1,5 g, 7,46 mmol), magnesio (0,199 g, 8,21 mmol) y oxalato de dietilo (2,18 g, 14,92 mmol). El producto se aisló en forma de aceite incoloro con un rendimiento del 74 % y se usó de inmediato en la siguiente etapa.

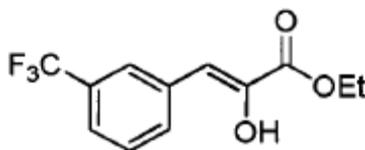


5 **Triacetato de (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-(acetoximetil)-6-(((*Z*)-3-etoxi-1-(3-metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-2-il)oxi)tetrahidro-2*H*-piran-3,4,5-triilo (C9).** El compuesto del título se preparó como se describe para **C4** usando 3-(3-metoxifenil)-2-oxopropanoato de etilo **B9** (100 mg, 0,369 mmol), hidruro de sodio (11,88 mg, 0,495 mmol) y bromuro de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- α -D-galactosa (185 mg, 0,450 mmol). El compuesto resultante se aisló en forma de sólido blanco con un rendimiento del 62 %.

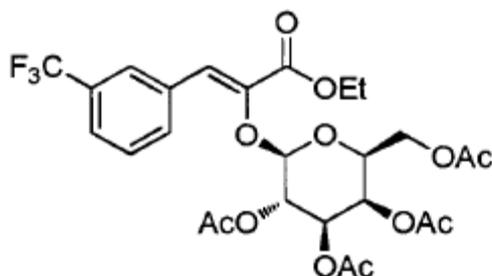


10 **Ácido (Z)-3-(3-metoxifenil)-2-(((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*,6*S*)-3,4,5-trihidroxi-6(hidroxiimetil)tetrahidro-2*H*-piran-2-il)oxi)acrílico (RX-9).** El compuesto del título se preparó como se describe para **RX-4**, dando el producto en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 94 %: RMN de ^1H (400 MHz, MeOH- d_4): δ 7,73 (s, 1 H), 7,30-7,17 (m, 2H), 7,05 (s, 1 H), 6,86 (dd, $J = 7,1; 2,3$ Hz, 1 H), 5,14 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 3,89-3,80 (m, 5H), 3,66 (ddd, $J = 25,2; 11,2; 6,2$ Hz, 2H), 3,54 (dd, $J = 9,6; 3,4$ Hz, 1 H), 3,48 (t, $J = 6,0$ Hz, 1 H); RMN de ^{13}C (101 MHz, MeOH- d_4): δ 167,38; 160,97; 142,92; 135,86; 130,10; 126,16; 124,56; 117,14; 115,56; 103,57; 77,19; 75,01; 73,09; 70,00; 62,08; 55,98; ESI-HRMS m/z : calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_9\text{Na}^+$: 379,1107, encontrado 379,1010.

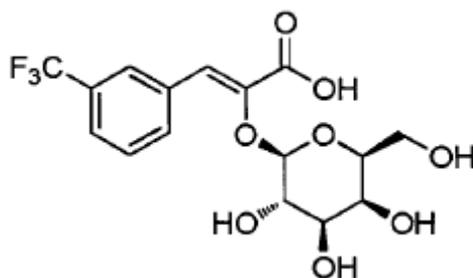
15



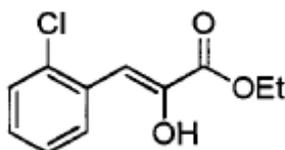
20 **(3-Trifluorometilfenil)piruvato de etilo (B10).** El compuesto del título se preparó como se describe para **B4** usando bromuro de 3-trifluorometilbencilo (2,5 g, 10,46 mmol), magnesio (0,280 g, 11,50 mmol) y oxalato de dietilo (3,06 g, 20,92 mmol). El producto se aisló en forma de aceite incoloro con un rendimiento del 78 % y se usó al instante en la siguiente etapa.



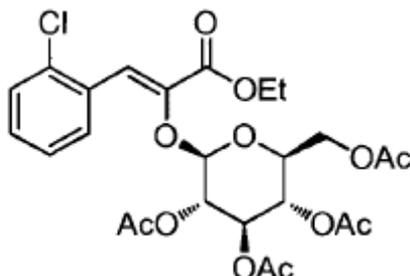
25 **Triacetato de (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-(acetoximetil)-6-(((*Z*)-3-etoxi-3-oxo-1-(3(trifluorometil)fenil)prop-1-en-2-il)oxi)tetrahidro-2*H*-piran-3,4,5-triilo (C10).** El compuesto del título se preparó como se describe para **C4** usando 3-(3-(trifluorometil)fenil)-2-oxopropanoato de etilo **B10** (100 mg, 0,384 mmol), hidruro de sodio (10,14 mg, 0,544 mmol) y bromuro de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- α -D-galactosa (158 mg, 0,384 mmol). El compuesto resultante se aisló en forma de sólido blanco con un rendimiento del 22 %.



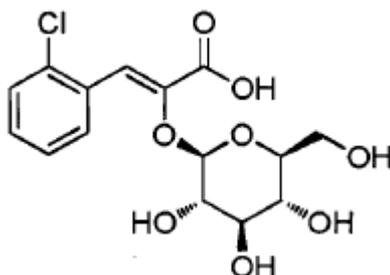
5 **Ácido (Z)-3-(3-(trifluorometil)fenil)-2-(((2R,3S,4R,5S,6S)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)acrílico (RX-10).** El compuesto del título se preparó como se describe para **RX-4**, dando el producto en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 96 %: RMN de ^1H (400 MHz, MeOH- d_4): δ 8,16-7,99 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,00 (s, 1 H), 5,10 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 3,79-3,69 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,47-3,37 (m, 2H); RMN de ^{13}C (101 MHz, MeOH- d_4): δ 166,82; 144,41; 135,74; 135,03; 131,85; 131,53; 130,09; 128,11; 126,14; 123,80; 103,55; 77,20; 75,01; 72,94; 69,97; 61,97; ESI-HRMS m/z : calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}_8\text{Na}^+$: 417,0768, encontrado 417,0767.



10 **(2-Clorofenil)piruvato de etilo (B11).** El compuesto del título se preparó como se describe para **B4** usando cloruro de 2-clorobencilo (1,250 g, 7,76 mmol), magnesio (0,208 g, 8,54 mmol), oxalato de dietilo (2,269 g, 15,53 mmol). El producto se aisló en forma de aceite incoloro con un rendimiento del 74 % y se usó al instante en la siguiente etapa.

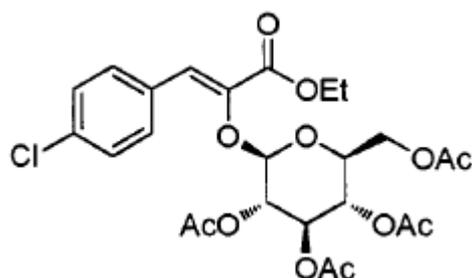


15 **Triacetato de (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(acetoximetil)-6-(((Z)-1-(2-clorofenil)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-2-il)oxi)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo (C11).** El compuesto del título se preparó como se describe para **C4** usando 3-(2-clorofenil)-2-oxopropanoato de etilo **B11** (100 mg, 0,441 mmol), hidruro de sodio (11,65 mg, 0,485 mmol) y bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glucosa (181 mg, 0,441 mmol). El compuesto resultante se aisló en forma de
20 sólido blanco con un rendimiento del 16 %.

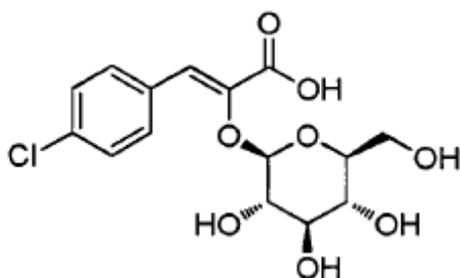


25 **Ácido (Z)-3-(2-clorofenil)-2-(((2R,3S,4R,5R,6S)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)acrílico (RX-11).** El compuesto del título se preparó como se describe para **RX-4**, dando el producto en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 88 %: RMN de ^1H (400 MHz, MeOH- d_4): δ 8,26 (d, $J = 9,1$ Hz, 1 H), 7,31 (m, 2H), 7,26-7,12 (m, 2H), 5,15 (d, $J = 7,0$ Hz, 1 H), 3,67 (d, $J = 12,0$ Hz, 1 H), 3,54 (dd, $J = 12,0; 5,1$ Hz, 1 H), 3,35-3,23 (m, 3H), 3,13 (m, 1 H); RMN de ^{13}C (101 MHz, MeOH- d_4): δ 166,76; 144,33; 135,08; 133,11; 132,60; 130,99;

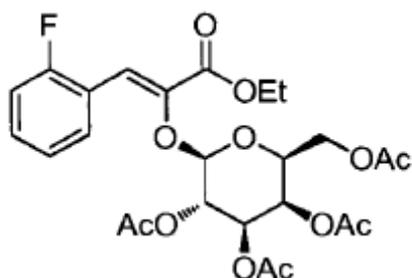
130,31; 127,83; 120,38; 102,58; 78,54; 78,00; 30 75,54; 71,29; 62,45; ESI-HRMS m/z : calculado para $C_{15}H_{17}ClO_8Na^+$: 383,0505, encontrado 383,0490.



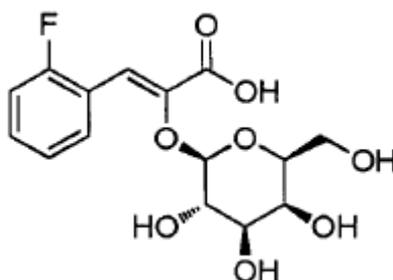
- 5 **Triacetato de (2*S*,3*S*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-(acetoximetil)-6-(((*Z*)-1-(4-clorofenil)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-2-il)oxi)tetrahidro-2*H*-pirano-3,4,5-triilo (C12).** El compuesto del título se preparó como se describe para **C4** usando 3-(4-clorofenil)-2-oxopropanoato de etilo **B7** (100 mg, 0,441 mmol), hidruro de sodio (11,65 mg, 0,485 mmol) y bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glucosa (181 mg, 0,441 mmol). El compuesto resultante se aisló en forma de sólido blanco con un rendimiento del 22 %.



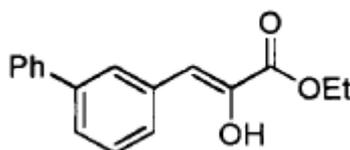
- 10 **Ácido (Z)-3-(4-clorofenil)-2-(((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2*H*-piran-2-il)oxi)acrílico (RX-12).** El compuesto del título se preparó como se describe para **RX-4**, dando el producto en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 84 %: RMN de 1H (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7,76 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,25 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,92 (s, 1 H), 5,12 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 3,66 (dd, $J = 12,0$; 2,2 Hz, 1 H), 3,52 (dd, $J = 12,0$; 5,2 Hz, 1 H), 3,33 (ddd, $J = 28,5$; 18,0, 8,6 Hz, 3H), 3,17-3,10 (m, 1 H); RMN de ^{13}C (101 MHz, MeOH- d_4): δ 166,98; 143,40; 135,62; 133,48; 133,10 (2C); 129,47 (2C); 124,26; 102,87; 78,58; 78,09; 75,65; 71,32; 62,50; ESI-HRMS m/z : calculado para $C_{15}H_{17}ClO_8Na^+$: 383,0505, encontrado 383,0506:



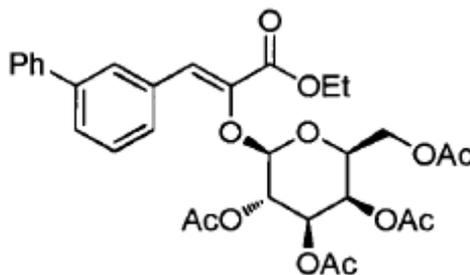
- 20 **Triacetato de (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-(acetoximetil)-6-(((*Z*)-3-etoxi-1-(2-fluorofenil)-3-oxoprop-1-en-2-il)oxi)tetrahidro-2*H*-pirano-3,4,5-triilo (C13).** El compuesto del título se preparó como se describe para (**C4**) mediante el uso de 3-(2-fluorofenil)-2-oxopropanoato de etilo **B4** (100 mg, 0,476 mmol), hidruro de sodio (13 mg, 0,523 mmol) y bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-galactosa (196 mg, 0,476 mmol). El compuesto se aisló en forma de sólido blanco con un rendimiento del 79 %.
- 25



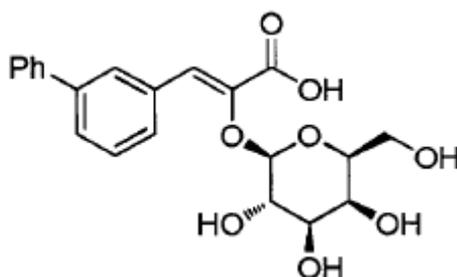
5 **Ácido (Z)-3-(2-fluorofenil)-2-(((2R,3S,4R,5S,6S)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)acrílico (RX-13).** El compuesto del título se preparó como se describe para **RX-4**, dando el producto en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 96 %: RMN de ^1H (400 MHz, MeOH- d_4): δ 8,36 (td, $J = 7,8; 1,6$ Hz, 1 H), 7,23 (ddd, $J = 15,4; 5,4; 1,7$ Hz, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 7,07 (t, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 6,98 (ddd, $J = 10,7; 8,3; 1,1$ Hz, 1 H), 5,09 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 3,76 (dd, $J = 3,4; 0,8$ Hz, 1 H), 3,70 (dd, $J = 9,7; 7,7$ Hz, 1 H), 3,55 (ddd, $J = 26,3; 11,2; 6,2$ Hz, 2H), 3,43 (dd, $J = 9,7; 3,4$ Hz, 1 H), 3,39 (td, $J = 6,2; 1,0$ Hz, 1 H); RMN de ^{13}C (101 MHz, MeOH- d_4): δ 169,41; 164,35 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 249,6$ Hz); 146,85; 135,46; 134,20; 127,77; 124,99; 118,45 (d, 1C), 118,37 (d, 1C), 105,94; 79,73; 77,48; 75,47; 72,53; 64,48; ESI-HRMS m/z : calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{FO}_8\text{Na}^+$: 367,0800, encontrado 367,0809.



10 **(3-Fenilfenil)piruvato de etilo (B12).** El compuesto del título se preparó como se describe para **B4** usando bromuro de 3-fenilbencilo (1,250 g, 5,06 mmol), magnesio (0,135 g, 5,56 mmol) y oxalato de dietilo (1,478 g, 10,12 mmol). El compuesto resultante se aisló en forma de aceite incoloro con un rendimiento del 80 % y se usó al instante en la siguiente etapa.

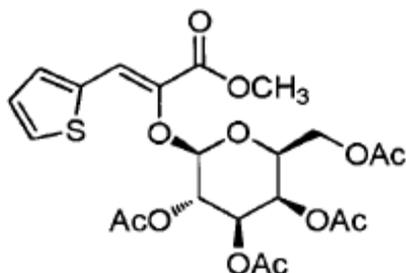


20 **Triacetato de (2R,3S,4R,5R,6S)-2-(((Z)-1-([1,1'-bifenil]-3-il)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-2-il)oxi)-6-(acetoximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo (C14).** El compuesto del título se preparó como se describe para **C4** usando 3-(3-arilfenil)-2-oxopropanoato de metilo **B12** (100 mg, 0,373 mmol), hidruro de sodio (9,0 mg, 0,373 mmol) y bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-galactosa (153 mg, 0,373 mmol). El compuesto se aisló en forma de sólido blanco con un rendimiento del 26 %.

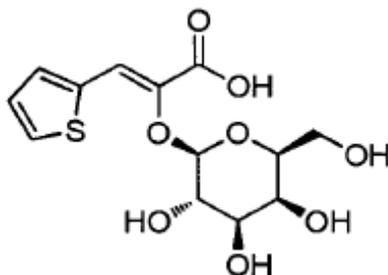


25 **Ácido (Z)-3-([1,1'-bifenil]-3-il)-2-(((2R,3S,4R,5S,6S)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)acrílico (RX-14).** El compuesto del título se preparó como se describe para **RX-4**, dando el producto en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 98 %: RMN de ^1H (400 MHz, MeOH- d_4): δ 8,24 (t, $J = 1,7$ Hz, 1 H), 7,70-7,58 (m, 3H), 7,53-7,47 (m, 1 H), 7,38-7,29 (m, 3H), 7,26-7,19 (m, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 5,05 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 3,78 (m, 2H), 3,56 (ddd, $J = 32,3; 11,2; 6,1$ Hz, 2H), 3,46 (dd, $J = 9,7; 3,4$ Hz, 1 H), 3,41 (td, $J = 6,1; 0,9$ Hz, 1 H); RMN de

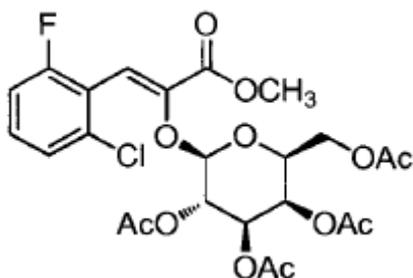
^{13}C (101 MHz, MeOH- d_4): δ 167,41; 143,18; 142,36; 141,97; 135,12; 130,78; 130,17; 129,94 (2C); 129,81; 128,52; 128,41; 128,17 (2C); 126,29; 103,89; 77,23; 75,06; 73,08; 69,99; 62,09; ESI-HRMS m/z : calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_8\text{Na}^+$: 425,1207, encontrado 425,1216.



5 **Triacetato de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(acetoximetil)-6-(((Z)-3-metoxi-3-oxo-1-(tiofen-2-il)prop-1-en-2-il)oxi)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo (C15).** El compuesto del título se preparó como se describe para **C4** usando 2-oxo-3-(tiofen-2-il)propanoato de metilo **B13** (Otava, 100 mg, 0,543 mmol), hidruro de sodio (13,03 mg, 0,373 mmol) y bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-galactosa (223 mg, 0,543 mmol). El compuesto se aisló en forma de sólido blanco con un rendimiento del 23 %.

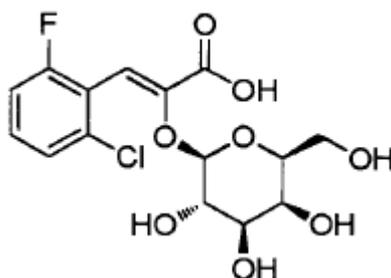


15 **Ácido (Z)-3-(tiofen-2-il)-2-(((2R,3S,4R,5S,6S)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)acrilico (RX-15).** El compuesto del título se preparó como se describe para **RX-4**, dando el producto en forma de un sólido marrón con un rendimiento del 98 %: RMN de ^1H (400 MHz, MeOH- d_4): δ 7,40 (d, $J = 5,1$ Hz, 1 H), 7,28 (d, $J = 4,1$ Hz, 1 H), 7,21 (s, 1 H), 6,94 (dd, $J = 5,1$; 3,7 Hz, 1 H), 5,21 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 3,86 (dd, $J = 9,6$; 7,8 Hz, 1 H), 3,77 (d, $J = 3,0$ Hz, 1 H), 3,55 (m, 2H), 3,45 (dd, $J = 9,7$; 3,4 Hz, 1 H), 3,40 (t, $J = 6,1$ Hz, 1 H); RMN de ^{13}C (101 MHz, MeOH- d_4): δ 166,82; 140,45; 137,54; 131,89; 130,34; 127,58; 120,02; 102,99; 77,18; 75,13; 73,06; 70,12; 62,08; ESI-HRMS m/z : calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_8\text{SNa}^+$: 355,0459, encontrado 355,0469.

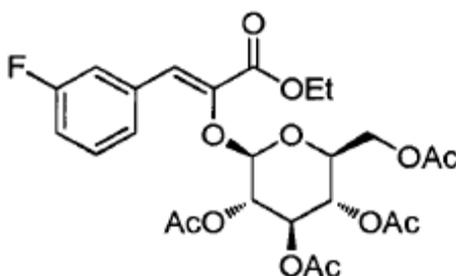


20 **Triacetato de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(acetoximetil)-6-(((Z)-1-(2-cloro-6-fluorofenil)-3-metoxi-3-oxoprop-1-en-2-il)oxi)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo (C16).** El compuesto del título se preparó como se describe para **C4** usando 2-oxo-3-(2-cloro-6-fluorofenil)propanoato de metilo **B14** (Otava, 100 mg, 0,434 mmol), hidruro de sodio (10,41 mg, 0,434 mmol) y bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-galactosa (178 mg, 0,434 mmol). El compuesto se aisló en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 26 %.

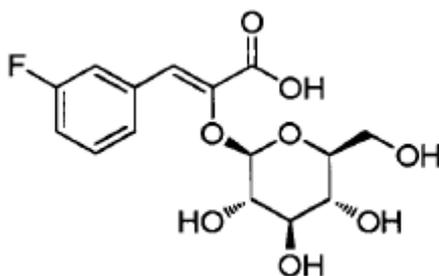
25



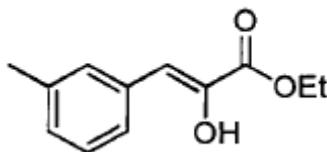
- 5 **Ácido (Z)-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-(((2R,3S,4R,5S,6S)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)acrilico (RX-16).** El compuesto del título se preparó como se describe para **RX-4**, dando el producto en forma de un sólido marrón con un rendimiento cuantitativo: RMN de ^1H (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7,22 (m, 2H), 6,99 (t, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 4,52 (d, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 3,67 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 3,45 (m, 2H), 3,33-3,24 (m, 2H), 3,11 (m, 1 H); ESI-HRMS m/z : calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClFO}_8\text{Na}^+$: 401,0410, encontrado 401,0409.



- 10 **Triacetato de (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(acetoximetil)-6-(((Z)-3-etoxi-1-(3-fluorofenil)-3-oxoprop-1-en-2-il)oxi)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo (C17).** El compuesto del título se preparó como se describe para **C4** usando 3-(3-fluorofenil)-2-oxopropanoato de etilo **B5** (100 mg, 0,476 mmol), hidruro de sodio (13 mg, 0,523 mmol) y bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glucosa (196 mg, 0,476 mmol). El compuesto se aisló en forma de sólido blanco con un rendimiento del 19 %.

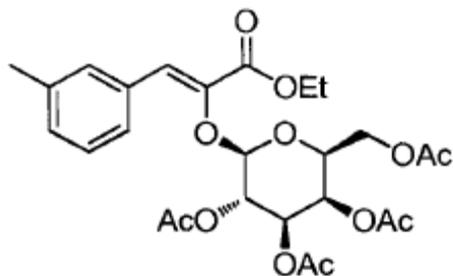


- 15 **Ácido (Z)-3-(3-fluorofenil)-2-(((2R,3S,4R,5R,6S)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)acrilico (RX-17).** El compuesto del título se preparó como se describe para **RX-4**, dando el producto en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 92 %: RMN de ^1H (400 MHz, MeOH- d_4): δ 7,69-7,60 (m, 1 H), 7,45 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,25 (m, 1 H), 6,96 (ddd, $J = 8,4; 2,6; 0,8$ Hz, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 5,17 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 3,68 (dd, $J = 12,0; 2,3$ Hz, 1 H), 3,52 (dd, $J = 12,0; 5,4$ Hz, 1 H), 3,32 (m, 3H), 3,15 (m, 1H); RMN de ^{13}C (101 MHz, MeOH- d_4): δ 166,78; 164,04 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 243,2$ Hz), 143,86; 137,04 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 8,5$ Hz), 130,90 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 8,4$ Hz), 127,66; 127,63; 124,04; 117,69 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 23,0$ Hz), 116,56 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 21,7$ Hz), 102,68; 78,63; 78,11; 75,69; 71,45; 62,61; ESI-HRMS m/z : calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{FO}_8\text{Na}^+$: 367,0800, encontrado 367,0800.

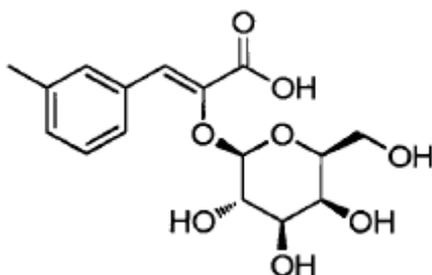


- 25 **(3-Metilfenil)piruvato de etilo (B15).** El compuesto del título se preparó como se describe para **B4** usando bromuro de 3-metilbencilo (1,250 g, 6,75 mmol), magnesio (0,181 g, 7,43 mmol) y oxalato de dietilo (1,974 g, 13,51 mmol). El compuesto resultante se aisló en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 72 % y se usó al instante en la

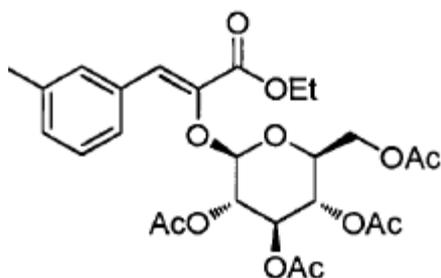
siguiente etapa.



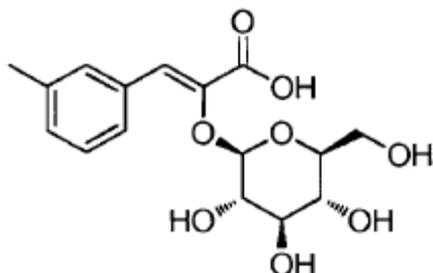
- 5 **Triacetato de (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-(acetoximetil)-6-(((*Z*)-3-etoxi-3-oxo-1-(*m*-tolil)prop-1-en-2-il)oxi)tetrahidro-2*H*-piran-3,4,5-triilo (C18).** El compuesto del título se preparó como se describe para **C4** usando 3-(3-metilfenil)-2-oxopropanoato de etilo **B15** (100 mg, 0,485 mmol), hidruro de sodio (11,64 mg, 0,485 mmol) y bromuro de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- α -D-galactosa (199 mg, 0,485 mmol). El compuesto se aisló en forma de sólido blanco con un rendimiento del 25 %.



- 10 **Ácido (Z)-3-(*m*-Tolil)-2-(((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*,6*S*)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2*H*-piran-2-il)oxi)acrílico (RX-18).** El compuesto del título se preparó como se describe para **RX-4**, dando el producto en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 96 %: RMN de ^1H (400 MHz, MeOH- d_4): δ 7,64 (s, 1 H), 7,58 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 7,13 (t, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 7,03 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 6,94 (s, 1 H), 4,97 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 3,82-3,69 (m, 2H), 3,61-3,49 (m, 2H), 3,47-3,33 (m, 2H), 2,24 (s, 3H); RMN de ^{13}C (101 MHz, MeOH- d_4): δ 167,69; 142,77; 139,05; 134,43; 132,40; 130,83; 129,23; 129,00; 126,37; 103,76; 77,11; 75,02; 73,02; 70,04; 61,99; 21,40; ESI-HRMS m/z : calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_8\text{Na}^+$: 363,1051, encontrado 363,1055.

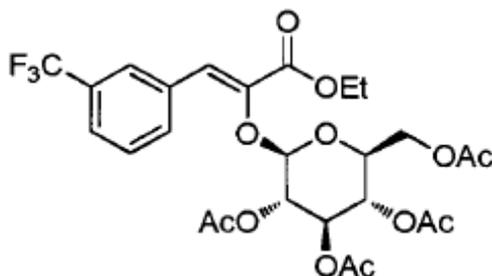


- 20 **Triacetato de (2*S*,3*S*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-(acetoximetil)-6-(((*Z*)-3-etoxi-3-oxo-1-(*m*-tolil)prop-1-en-2-il)oxi)tetrahidro-2*H*-piran-3,4,5-triilo (C19).** El compuesto del título se preparó como se describe para **C4** usando 3-(3-metilfenil)-2-oxopropanoato de etilo **B18** (100 mg, 0,485 mmol), hidruro de sodio (11,64 mg, 0,485 mmol) y bromuro de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- α -D-glucosa (199 mg, 0,485 mmol). El compuesto se aisló en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 19 %.

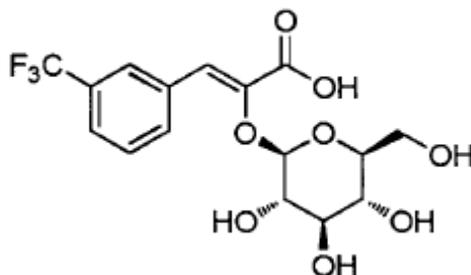


25

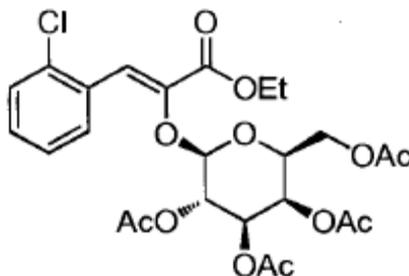
5 **Ácido (Z)-3-(m-tolil)-2-(((2R,3S,4R,5R,6S)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirán-2-il)oxi)acrílico (RX-19).** El compuesto del título se preparó como se describe para (RX-4), dando el producto en forma de un sólido blanco con un rendimiento cuantitativo: RMN de ¹H (400 MHz, MeOH-d₄): δ 7,60 (s, 1 H), 7,57 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,14 (t, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 7,04 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 6,94 (s, 1 H), 5,08 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 3,66 (dd, *J* = 12,0; 2,3 Hz, 1 H), 3,51 (dd, *J* = 12,0; 5,3 Hz, 1 H), 3,45-3,23 (m, 3H), 3,16-3,09 (m, 1 H), 2,24 (s, 3H); RMN de ¹³C (101 MHz, MeOH-d₄): δ 166,64; 141,90; 15 138,26; 133,76; 131,51; 130,02; 128,46; 128,08; 125,43; 102,13; 77,71; 77,30; 74,92; 70,62; 61,82; 20,64; ESI-HRMS *m/z*: calculado para C₁₆H₂₀O₈Na⁺: 363,1051, encontrado 363,1044.



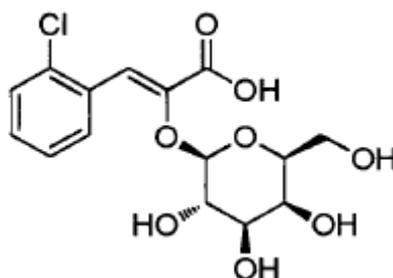
10 **Triacetato de (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(acetoximetil)-6-(((Z)-3-etoxi-3-oxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)prop-1-en-2-il)oxi)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triilo (C20).** El compuesto del título se preparó como se describe para C4 usando 3-(3-(trifluorometil)fenil)-2-oxopropanoato de etilo B10 (100 mg, 0,384 mmol), hidruro de sodio (10,14 mg, 0,544 mmol) y bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-α-D-glucosa (158 mg, 0,384 mmol). El compuesto resultante se aisló en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 22 %.



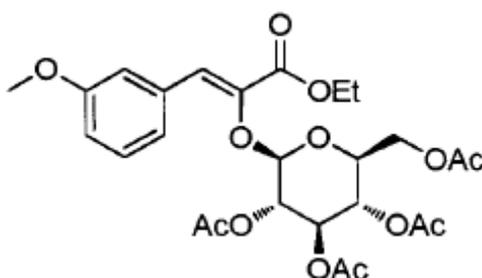
15 **Ácido (Z)-3-(3-(trifluorometil)fenil)-2-(((2R,3S,4R,5R,6S)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirán-2-il)oxi)acrílico (RX-20).** El compuesto del título se preparó como se describe para RX-4, dando el producto en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 82 %: RMN de ¹H (400 MHz, MeOH-d₄): δ 8,22 (s, 1 H), 7,93 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 7,48 (m, 2H), 7,03 (s, 1 H), 5,22 (d, *J* = 7,4 Hz, 1 H), 3,70 (dd, *J* = 12,0; 2,2 Hz, 1 H), 3,50 (dd, *J* = 12,0; 5,5 Hz, 1 H), 3,44-3,31 (m, 2H), 3,28-3,15 (m, 2H); RMN de ¹³C (101 MHz, MeOH-d₄): δ 166,56; 144,23; 135,80; 134,97; 131,79; 131,47; 130,09; 128,00; 126,16; 123,97; 102,69; 78,66; 78,01; 75,72; 71,59; 62,75; ESI-HRMS *m/z*: calculado para C₁₆H₁₇F₃O₈Na⁺: 417,0768, encontrado 417,0757.



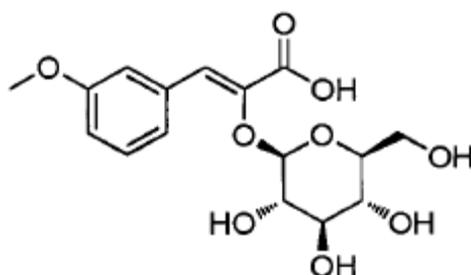
25 **Triacetato de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(acetoximetil)-6-(((Z)-1-(2-clorofenil)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-2-il)oxi)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triilo (C21).** El compuesto del título se preparó como se describe para C4 usando 3-(2-clorofenil)-2-oxopropanoato de etilo B11 (100 mg, 0,441 mmol), hidruro de sodio (11,65 mg, 0,485 mmol) y bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-α-D-galactosa (181 mg, 0,441 mmol). El compuesto resultante se aisló en forma de sólido blanco con un rendimiento del 36 %.



5 **Ácido (Z)-3-(2-clorofenil)-2-(((2R,3S,4R,5S,6S)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)acrilico (RX-21).** El compuesto del título se preparó como se describe para **RX-4**, dando el producto en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 89 %: RMN de ^1H (400 MHz, MeOH- d_4): δ 8,31 (m, 1 H), 7,39-7,26 (m, 2H), 7,24-7,13 (m, 2H), 5,07 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 3,76 (d, $J = 4,2$ Hz, 1 H), 3,65 (dd, $J = 9,7; 7,7$ Hz, 1 H), 3,62-3,50 (m, 2H), 3,44-3,36 (m, 2H); RMN de ^{13}C (101 MHz, MeOH- d_4): δ 166,99; 144,50; 135,13; 133,42; 132,62; 131,03; 130,29; 127,98; 120,52; 103,40; 77,26; 74,98; 72,94; 70,07; 62,02; ESI-HRMS m/z : calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClO}_8\text{Na}^+$: 383,0505, encontrado 383,0495.

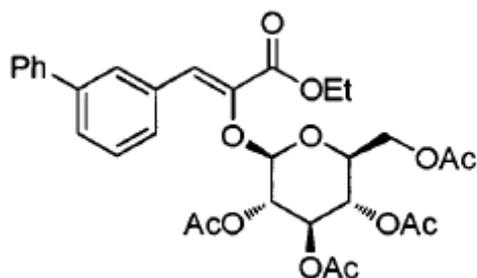


10 **Triacetato de (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(acetoximetil)-6-(((Z)-3-etoxi-1-(3-metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-2-il)oxi)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo (C22).** El compuesto del título se preparó como se describe para **C4** usando 3-(3-metoxifenil)-2-oxopropanoato de etilo **B9** (100 mg, 0,369 mmol), hidruro de sodio (11,88 mg, 0,495 mmol) y bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glucosa (185 mg, 0,450 mmol). El compuesto resultante se aisló en forma de sólido blanco con un rendimiento del 22 %.

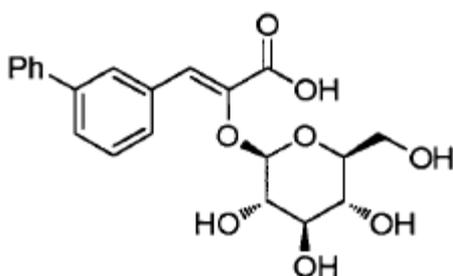


20 **Ácido (Z)-3-(3-metoxifenil)-2-(((2R,3S,4R,5R,6S)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)acrilico (RX-22).** El compuesto del título se preparó como se describe para **RX-4**, dando el producto en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 84 %: RMN de ^1H (400 MHz, MeOH- d_4): δ 7,58-7,53 (m, 1 H), 7,24-7,11 (m, 2H), 6,94 (s, 1 H), 6,79 (ddd, $J = 7,4; 2,5; 1,9$ Hz, 1 H), 5,14 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 3,72 (s, 3H), 3,67 (dd, $J = 12,0; 2,4$ Hz, 1 H), 3,52 (dd, $J = 12,0; 5,3$ Hz, 1 H), 3,43-3,23 (m, 3H), 3,14 (m, 1 H); RMN de ^{13}C (101 MHz, MeOH- d_4): δ 167,18; 160,95; 142,87; 135,93; 130,17; 125,92; 124,47; 116,70; 115,89; 102,78; 78,57; 78,10; 75,82; 71,46; 62,57; 55,84; ESI-HRMS m/z : calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_9\text{Na}^+$: 379,1000, encontrado 379,1007.

25

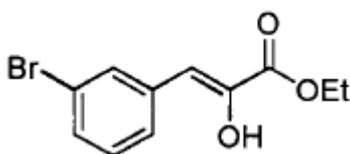


5 **Triacetato** (*2R,3S,4R,5S,6S*)-2-(((*Z*)-1-([1,1'-Bifenil]-3-il)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-2-il)oxi)-6-(acetoximetil)tetrahidro-2*H*-piran-3,4,5-triilo (**C23**). El compuesto del título se preparó como se describe para **C4** usando 3-(3-arilfenil)-2-oxopropanoato de etilo (**B14**) (100 mg, 0,373 mmol), hidruro de sodio (9,0 mg, 0,373 mmol) y bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glucosa (153 mg, 0,373 mmol). El compuesto se aisló en forma de sólido blanco con un rendimiento del 16 %.

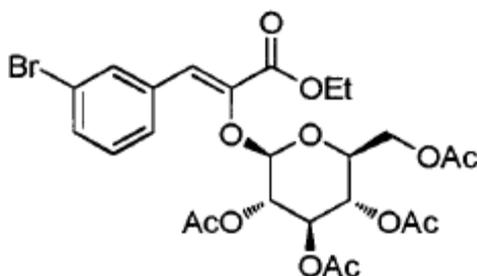


10 **Ácido** (*Z*)-3-([1,1'-Bifenil]-3-il)-2-(((*2R,3S,4R,5R,6S*)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2*H*-piran-2-il)oxi)acrílico (**RX-23**). El compuesto del título se preparó como se describe para **RX-4**, dando el producto en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 91 %: RMN de ^1H (400 MHz, MeOH- d_4): δ 8,27 (s, 1 H), 7,75 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 7,70-7,64 (m, 2H), 7,58 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,44 (m, 3H), 7,33 (m, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 5,25 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 3,77 (dd, $J = 12,0; 2,3$ Hz, 1 H), 3,60 (dd, $J = 12,0; 5,5$ Hz, 1 H), 3,55-3,33 (m, 3H), 3,29-3,22 (m, 1 H); ESI-HRMS m/z : calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_8\text{Na}^+$: 30 425,1207, encontrado 425,1205.

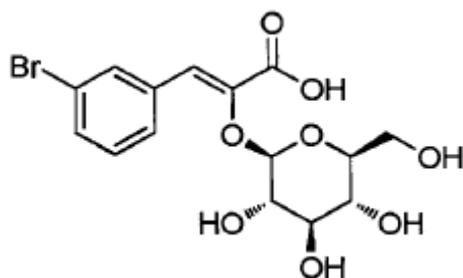
15



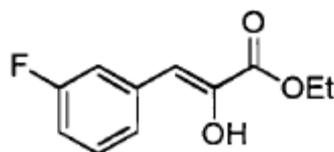
20 **(2-Bromofenil)piruvato de etilo** (**B16**). El compuesto del título se preparó como se describe para **B4** usando bromuro de 3-bromobencilo (1,250 g, 5,00 mmol), magnesio (0,134 g, 5,50 mmol) y oxalato de dietilo (1,462 g, 10,00 mmol). El producto se aisló en forma de aceite incoloro con un rendimiento del 80 % y se usó al instante en la siguiente etapa.



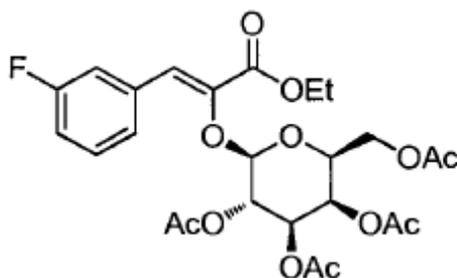
25 **Triacetato** de (*2S,3S,4R,5S,6R*)-2-(acetoximetil)-6-(((*Z*)-1-(3-bromofenil)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-2-il)oxi)tetrahidro-2*H*-piran-3,4,5-triilo (**C24**). El compuesto del título se preparó como se describe para **C4** usando 3-(3-bromofenil)-2-oxopropanoato de etilo **B16** (100 mg, 0,369 mmol), hidruro de sodio (9,74 mg, 0,406 mmol) y bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glucosa (152 mg, 0,369 mmol). El compuesto resultante se aisló en forma de sólido blanco con un rendimiento del 24 %.



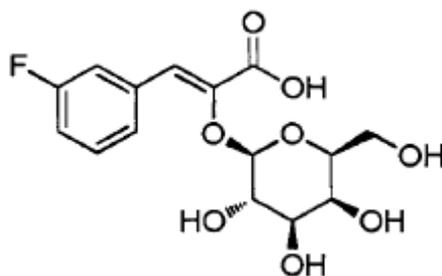
5 **Ácido (Z)-3-(3-bromofenil)-2-(((2R,3S,4R,5R,6S)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)acrílico (RX-24).** El compuesto del título se preparó como se describe para **RX-4**, dando el producto en forma de un sólido blanco con un rendimiento cuantitativo: RMN de ^1H (400 MHz, MeOH- d_4): δ 8,03 (t, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 7,66 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,34 (m, 1 H), 7,16 (t, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 5,13 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 3,69 (dd, $J = 12,0; 2,3$ Hz, 1 H), 3,53 (dd, $J = 12,0; 5,5$ Hz, 1 H), 3,41-3,22 (m, 3H), 3,16 (m, 1 H); RMN de ^{13}C (101 MHz, MeOH- d_4): δ 167,62; 145,44; 137,31; 133,97; 15 132,36; 130,97; 130,17; 123,19; 122,68; 102,89; 78,66; 78,17; 75,73; 71,49; 62,75; ESI-HRMS m/z : calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BrO}_8\text{Na}^+$: 427,0000, encontrado 427,0011.



10 **(3-Fluorofenil)piruvato de etilo (B17).** El compuesto del título se preparó como se describe para **B4** usando bromuro de 3-bromobencilo (1,250 g, 5,00 mmol), magnesio (0,134 g, 5,50 mmol) y oxalato de dietilo (1,462 g, 10,00 mmol). El producto se aisló en forma de aceite incoloro con un rendimiento del 80 % y se usó al instante en la siguiente etapa.

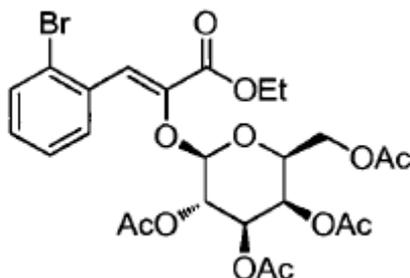


20 **Triacetato de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(acetoximetil)-6-(((Z)-3-etoxi-1-(3-fluorofenil)-3-oxoprop-1-en-2-il)oxi)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo (C25).** El compuesto del título se preparó como se describe para **C4** usando 3-(3-bromofenil)-2-oxopropanoato de etilo **B17** (100 mg, 0,369 mmol), hidruro de sodio (9,74 mg, 0,406 mmol) y bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-galactosa (152 mg, 0,369 mmol). El compuesto resultante se aisló en forma de sólido blanco con un rendimiento del 24 %.

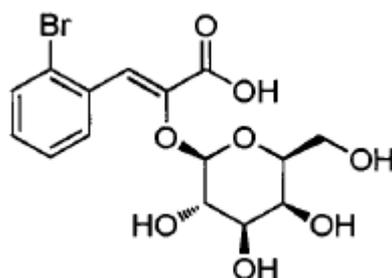


25 **Ácido (Z)-3-(3-fluorofenil)-2-(((2R,3S,4R,5S,6S)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)acrílico (RX-25).** El compuesto del título se preparó como se describe para **RX-4**, dando el producto en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 98 %: RMN de ^1H (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7,98 (t, $J = 1,7$ Hz, 1 H), 7,75 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 7,39-7,33 (m, 1 H), 7,16 (t, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 6,89 (s, 1 H), 5,06 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 3,81-3,69 (m, 2H), 3,57 (ddd, $J = 29,4; 11,2; 6,2$ Hz, 2H), 3,41 (m, 2H); ESI-HRMS m/z : calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BrO}_8\text{Na}^+$: 427,0000,

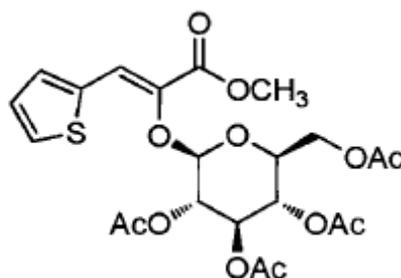
encontrado 427,8897.



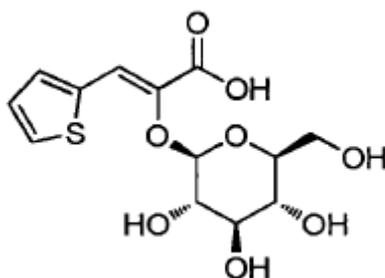
- 5 **Triacetato de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(acetoximetil)-6-(((Z)-1-(2-bromofenil)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-2-il)oxi)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo (C26).** El compuesto del título se preparó como se describe para **C4** usando 3-(2-bromofenil)-2-oxopropanoato de etilo **B8** (100 mg, 0,369 mmol), hidruro de sodio (9,74 mg, 0,406 mmol) y bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-galactosa (152 mg, 0,369 mmol). El compuesto resultante se aisló en forma de sólido blanco con un rendimiento del 24 %.



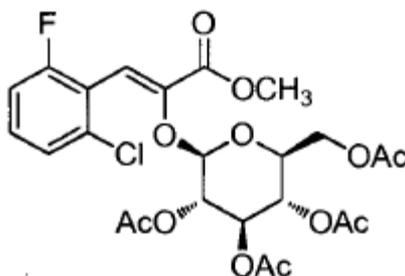
- 10 **Ácido (Z)-3-(2-bromofenil)-2-(((2R,3S,4R,5S,6S)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)acrílico (RX-26).** El compuesto del título se preparó como se describe para **RX-4**, dando el producto en forma de un sólido blanco con un rendimiento cuantitativo: RMN de ^1H (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8,26 (dd, $J = 7,8, 1,6$ Hz, 1 H), 7,50 (dd, $J = 8,1; 1,2$ Hz, 1 H), 7,29-7,21 (m, 2H), 7,13-7,06 (m, 1 H), 5,05 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 3,76 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 3,67-3,49 (m, 3H), 3,39 (m, 2H); ESI-HRMS m/z : calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BrO}_8\text{Na}^+$: 427,0000, encontrado 427,0012.



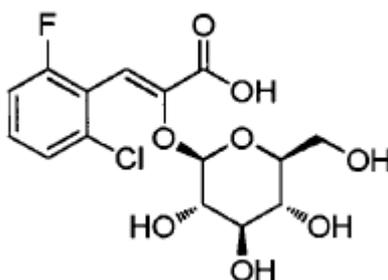
- 20 **Triacetato de (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(acetoximetil)-6-(((Z)-3-metoxi-3-oxo-1-(tiofen-2-il)prop-1-en-2-il)oxi)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo (C27).** El compuesto del título se preparó como se describe para **C4** usando 2-oxo-3-(tiofen-2-il)propanoato de metilo **B15** (Otava, 100 mg, 0,543 mmol), hidruro de sodio (13,03 mg, 0,373 mmol) y bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-galactosa (223 mg, 0,543 mmol). El compuesto se aisló en forma de sólido blanco con un rendimiento del 18 %.



- 5 **Ácido (Z)-3-(tiofen-2-il)-2-(((2R,3S,4R,5R,6S)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)acrílico (RX-27).** El compuesto del título se preparó como se describe para **RX-4**, dando el producto en forma de un sólido marrón con un rendimiento del 84 %: RMN de ^1H (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7,42 (dd, $J = 4,3; 0,9$ Hz, 1 H), 7,29-7,22 (m, 2H), 6,95 (dd, $J = 5,1; 3,8$ Hz, 1 H), 5,31 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 3,67 (dd, $J = 12,1; 2,3$ Hz, 1 H), 3,53 (ddd, $J = 26,3; 10,6; 6,7$ Hz, 2H), 3,36-3,23 (m, 2H), 3,18-3,12 (m, 1 H); ESI-HRMS m/z : calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_8\text{SNa}^+$: 355,0459, encontrado 355,0443.



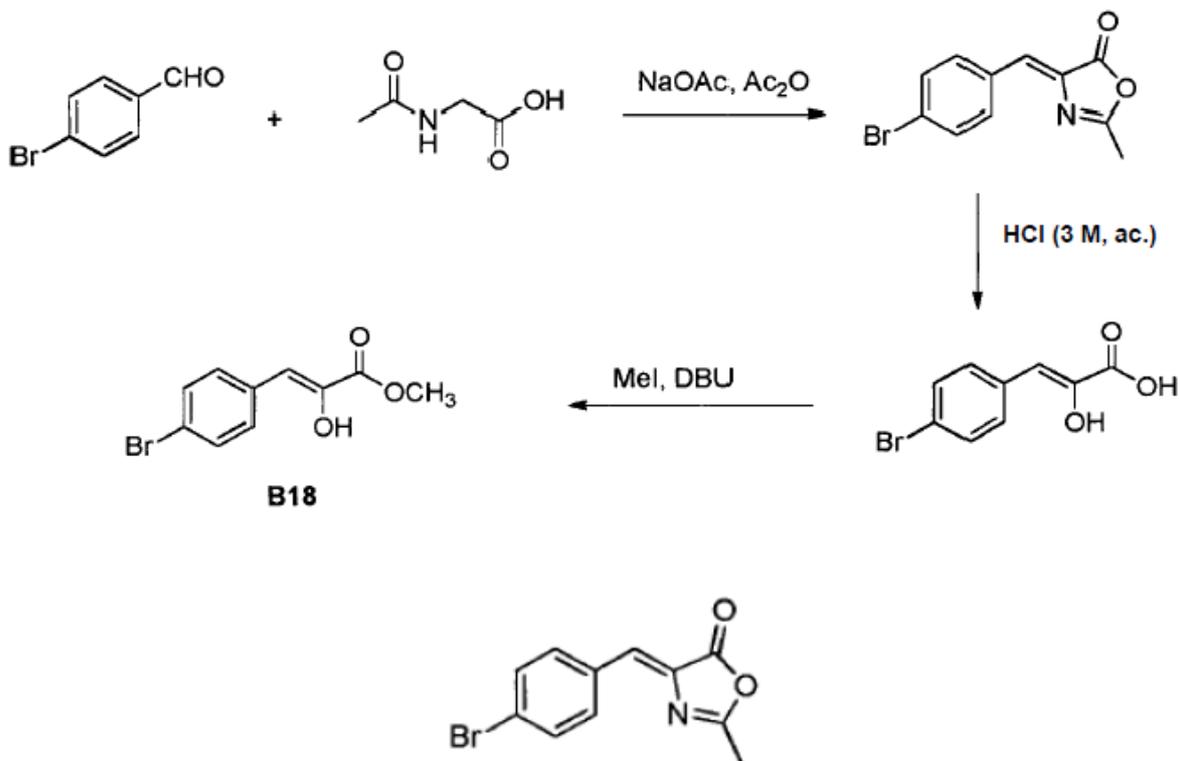
- 10 **Triacetato de (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(acetoximetil)-6-(((Z)-1-(2-cloro-6-fluorofenil)-3-metoxi-3-oxoprop-1-en-2-il)oxi)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo (C28).** El compuesto del título se preparó como se describe para **C4** usando 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-oxopropanoato de metilo **B16** (100 mg, 0,434 mmol), hidruro de sodio (10,41 mg, 0,434 mmol) y bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glucosa (178 mg, 0,434 mmol). El compuesto se aisló en forma de sólido blanco con un rendimiento del 8 %.



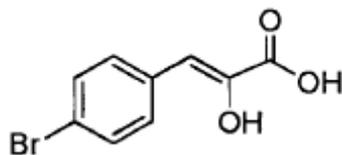
- 15 **Ácido (Z)-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-(((2R,3S,4R,5R,6S)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)acrílico (RX-28).** El compuesto del título se preparó como se describe para **RX-4**, dando el producto en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 94 %: RMN de ^1H (400 MHz, MeOH- d_4): δ 7,28-7,15 (m, 2H), 7,01 (t, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,88 (s, 1 H), 4,67 (d, $J = 6,7$ Hz, 1 H), 3,47 (cd, $J = 11,9; 3,6$ Hz, 2H), 3,19-3,11 (m, 3H), 2,89-2,81 (m, 1H); RMN de ^{13}C (101 MHz, MeOH- d_4): δ 165,61; δ 160,88 (d; $^1J_{\text{C,F}} = 251,8$ Hz); 145,81; 134,89 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 5,0$ Hz), 130,59 (d, $^3J_{\text{C,F}} J = 9,5$ Hz), 125,13 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 3,5$ Hz), 121,77 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 19,6$ Hz), 115,22; 1114,58 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 22,7$ Hz), 102,59; 77,22; 76,96; 74,41; 70,18; 61,47; ESI-HRMS m/z : calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClFO}_8\text{Na}^+$: 401,0410, encontrado 401,0407.

25 **Síntesis del (4-bromofenil)piruvato de metilo intermedio (B18)**

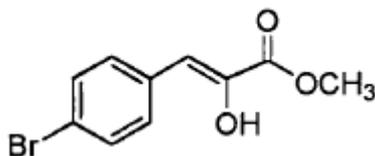
La síntesis se realizó mediante una ruta correspondiente a la descrita por Busca *et al.* (*Org. Bioorg. Chem.* 2004, 2, 2684-2691).



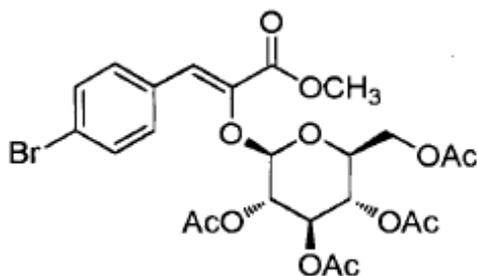
- 5 **4-(4-Bromobenciliden)-2-metiloxazol-5(4H)-ona.** Una mezcla de 4-bromobenzaldehído (2,88 g, 35,10 mmol), *N*-acetil-glicina (3,80 g, 32,40 mmol) y acetato de sodio (2,88 g, 35,1 mmol) en anhídrido acético (13,79 g, 135 mmol), se calentó a reflujo durante 1 h con agitación continua. Después de enfriar, se inactivó la reacción con hielo y se agitó vigorosamente durante 1 h en un baño de hielo para permitir la precipitación. La filtración produjo el compuesto con un rendimiento del 64 %.



- 10 **Ácido 3-(4-bromofenil)-2-hidroxiacrílico.** Se agitó una suspensión de 4-(4-bromobenciliden)-2-metiloxazol-5(4H)-ona (1,00 g, 3,76 mmol) en ácido clorhídrico acuoso 3 M (3 ml, 9,00 mmol) a reflujo durante 3 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente para permitir la cristalización. La filtración proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 72 %.

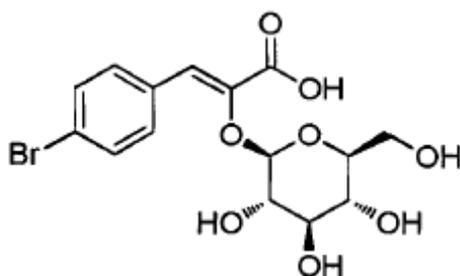


- 15 **(4-Bromofenil)piruvato de metilo (B18).** A una solución de ácido 3-(4-bromofenil)-2-oxopropiónico (70,0 mg, 0,288 mmol) en DMF (2 ml) a 0 °C, se añadió DBU (72,2 mg, 0,288 mmol) y yodometano (204 mg, 1,440 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 2,5 horas a la misma temperatura. Se acidificó la reacción con HCl 1 M y se extrajo con éter (3 x 25 ml), se secó (MgSO₄), se concentró a presión reducida y se secó al vacío, obteniéndose el compuesto oleaginoso de color marrón claro B18 con un rendimiento del 68 %, y se usó como tal en la siguiente etapa.
- 20

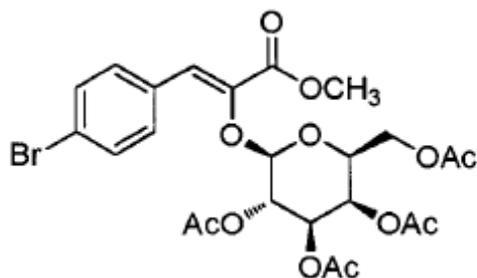


5 **Triacetato de (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(acetoximetil)-6-(((Z)-1-(4-bromofenil)-3-metoxi-3-oxoprop-1-en-2-il)oxi)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo (C29).** El compuesto del título se preparó como se describe para **C4** usando 3-(4-bromofenil)-2-oxopropanoato de metilo **B18** (100 mg, 0,389 mmol), hidruro de sodio (10,27 mg, 0,428 mmol) y bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glucosa (160 mg, 0,389 mmol). El compuesto resultante se aisló en forma de sólido blanco con un rendimiento del 34 %.

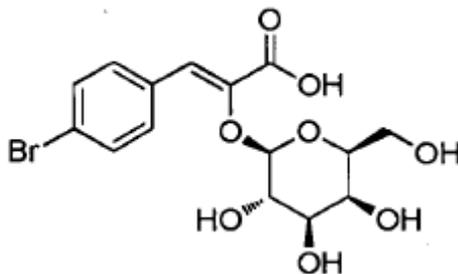
RX-29



10 **Ácido (Z)-3-(4-bromofenil)-2-(((2R,3S,4R,5R,6S)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)acrílico (RX-29).** El compuesto del título se preparó como se describe para **RX-4**, dando el producto en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 94 %: RMN de ^1H (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7,69 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,41 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,91 (s, 1 H), 5,12 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 3,66 (dd, $J = 12,0; 2,3$ Hz, 1 H), 3,52 (dd, $J = 12,0; 5,2$ Hz, 1 H), 3,32 (m, 3H), 3,17-3,11 (m, 1 H); ESI-HRMS m/z : calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BrO}_8\text{Na}^+$: 427,0000, encontrado 427,0016.



20 **Triacetato de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(acetoximetil)-6-(((Z)-1-(4-bromofenil)-3-metoxi-3-oxoprop-1-en-2-il)oxi)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo (C30).** El compuesto del título se preparó como se describe para **C4** usando 3-(4-bromofenil)-2-oxopropanoato de metilo **B18** (100 mg, 0,389 mmol), hidruro de sodio (10,27 mg, 0,428 mmol) y bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-galactosa (160 mg, 0,389 mmol). El compuesto resultante se aisló en forma de sólido blanco con un rendimiento del 11 %.



5 **Ácido (Z)-3-(4-bromofenil)-2-(((2R,3S,4R,5S,6S)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)acrilico (RX-30).** El compuesto del título se preparó como se describe para **RX-4**, dando el producto en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 96 %: RMN de ^1H (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7,71 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,39 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,90 (s, 1 H), 5,03 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 3,78-3,67 (m, 2H), 3,55 (ddd, $J = 28,8; 11,2; 6,2$ Hz, 2H), 3,46-3,36 (m, 2H); ESI-HRMS m/z : calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BrO}_8\text{Na}^+$: 427,0000, encontrado 427,0017.

10 La invención se ilustra con mayor detalle mediante los siguientes ejemplos.

10 Ejemplo 1

Ácido 3-fenil-2-(3,4,5-trihidroxi-6-hidroximetil-tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilico (RX1)

15 Se aisló el glucósido enólico de ácido fenilpirúvico (en el presente documento, RX1) por extracción con disolvente seguida por SPE y HPLC semi-preparativa de un lote de rooibos (*Aspalathus linearis*). Como alternativa, el compuesto se puede aislar según lo descrito por Marais *et al* (*Tetrahedron Letters*, 1996).

20 Como se muestra en la Figura 1, RX1 es capaz de reducir el azúcar en sangre de los monos durante períodos prolongados de tiempo. La Figura 1 muestra la reducción del nivel de glucosa en plasma de un primate M1081 diabético (6,3 mmol/l de glucosa basal) durante 6 h tras una sola dosis de RX1 (ensayada a aprox. 70,5 ug/animal de 6,78 kg = 10,4 ug/kg de peso corporal).

25 Ejemplo 2

Valores de AUC de la tasa de secreción de insulina estimulada con glucosa de monos prediabéticos sin tratar y tratados con RX-1

30 Se trataron monos de Vervet prediabéticos (niveles de glucosa en plasma en ayunas de entre 4,0 y 5,5 mM) con 10 ug/kg de RX-1 3 veces al día con las comidas durante 7 días. Se extrajeron muestras de sangre tras la estimulación con 1,75 g/kg de glucosa oral a los 0, 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120 y 180 minutos. Los valores de AUC calcularon los valores medios de secreción de insulina estimulada por la glucosa durante el intervalo de tiempo de 0 a 120 min. Se usaron cuatro monos en cada grupo (sin tratar, tratados con RX1). Como se desprende de la Figura 2, el tratamiento con RX-1 redujo la secreción de insulina en un 46 %, mientras que se logró un mejor control de la glucemia.

35 Ejemplo 3

Captación de glucosa en adipocitos 3T3-L1 transformados

40 Se transformaron células 3T3-L1 en cultivo usando medios de diferenciación DMEM modificados suplementados con insulina, dexametasona e isobutilmetilxantina, y se cultivaron durante 3 días. A continuación, se cultivaron los adipocitos 3T3-L1 transformados durante 5 días más en DMEM modificado suplementado con FCS al 10 % antes de exponerlo a la insulina, metformina y los compuestos de la presente invención (véase la Tabla 1). Se determinó la captación de glucosa durante un período de tres (3) horas tras los 5 días de tratamiento usando un método colorimétrico de la glucosa oxidasa (Biovision Inc, EE.UU.).

50 La Tabla 1 muestra los datos de la captación de la glucosa de las células adiposas 3T3-L1 tras dos (2) días de pre-sensibilización con los extractos pertinentes, seguida de un ensayo de captación de la glucosa de tres (3) horas con medios que contienen glucosa 8 mM. La columna de la concentración de glucosa representa la concentración de glucosa que queda en los medios tras tres (3) horas de exposición a las células. La columna de la captación de glucosa representa la captación de glucosa de los medios tras una exposición de 3 horas. D.E. representa la desviación estándar. Los aumentos porcentuales calculados desde el vehículo disolvente pertinente y los valores = P se reflejan en las dos últimas columnas, respectivamente.

5 El ensayo de captación de glucosa de las células adiposas 3T3-L1 mostró que el ácido 3-fenil-2-(3,4,5-trihidroxi-6-hidroximetil-tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrílico (RX-1), el triacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(acetoximetil)-6-((*Z*)-3-metoxi-3-oxo-1-fenil-prop-1-en-2-iloxi)tetrahidro-2*H*-piran-3,4,5-triilo (triacetato de RX-1) y el (*Z*)-metil-3-fenil-2-((2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetra-hidro-2*H*-piran-2-iloxi)acrilato (acrilato de RX-1) aumentaron significativamente la captación de glucosa durante un período de cultivo de 3 horas.

Tabla 1

Célula adiposa 3T3-L1: datos de captación de la glucosa				
	Conc. de glucosa (nM/ul)	D.E.	Captación de la glucosa (nM/ul)	% de captación
DMSO (vehículo)	3,81	0,10	2,33	100,00
<i>Insulina</i>	2,86	0,17	3,13	134,03
<i>Metformina</i>	3,27	0,12	2,73	117,14
RX-1	3,19	0,27	2,86	122,64
Triacetato RX-1	2,92	0,09	3,05	130,78
Acrilato RX-1	2,82	0,23	3,16	135,53

Ejemplo 4

10

Análisis de las propiedades hipoglucemiantes de Rx-1 en ratas Wistar obesas resistentes a la insulina

15

El objetivo del estudio era determinar si las propiedades hipoglucemiantes de Rx-1 están relacionadas con la expresión de los genes implicados en la captación de la glucosa, la señalización de la insulina, la oxidación de los ácidos grasos, la señalización de las citocinas y el receptor de glucagón en el hígado y el músculo, y con la expresión de los genes implicados en el procesamiento del glucagón, la expresión de la insulina y los factores de transcripción importantes para el desarrollo de las células β en el páncreas.

20

Métodos y Resultados

25

Se alimentaron ratas macho de tres semanas de vida con una dieta alta en grasas durante 24 semanas para inducir la obesidad y la resistencia a la insulina. Tras ello, se trataron las ratas con 0,3 mg/kg de Rx-1 al día durante dos semanas y, a continuación, con 3 mg/kg de Rx-1 al día durante siete días. Se midieron las concentraciones de glucosa en ayunas antes del tratamiento, después de dos semanas de tratamiento con 0,3 mg/kg de Rx-1 y luego otra vez después de siete días de tratamiento con 3 mg/kg de Rx-1. Tras el tratamiento con 3 mg/kg de Rx-1, las ratas fueron sacrificadas y se tomaron biopsias de hígado, músculo y páncreas. Se usó la PCR cuantitativa en tiempo real para medir la expresión de 12 genes en muestras de hígado y músculo, y diez genes en muestras de páncreas.

30

Las ratas fueron alojadas en la Unidad de Primates (Consejo de Investigación Médica, Sudáfrica). El tratamiento de las ratas, incluyendo la alimentación, las mediciones de glucosa y los sacrificios, se realizaron de acuerdo con los procedimientos operativos convencionales (plataforma de descubrimiento de la diabetes, Consejo de Investigación Médica). En síntesis, se alimentaron ratas de tres semanas de vida con una dieta alta en grasas durante 24 semanas para inducir la DT2. El grupo de estudio consistió en trece ratas, ocho ratas se trataron por sonda diariamente con 0,3 mg/kg de Rx-1 durante dos semanas, y luego con 3 mg/kg de Rx-1 durante siete días. Se usaron cinco ratas como controles, y se trataron solo con agua durante tres semanas. Las ratas fueron sacrificadas después del tratamiento, y se extrajo tejido hepático, muscular y pancreático, y se almacenó en *RNalater* (Ambion) según lo recomendado por el fabricante. El estudio fue aprobado por el comité de ética del Consejo de Investigación Médica de Sudáfrica.

40

- Extracción de ARN del tejido hepático

45

Se retiró el tejido del *RNalater*, se pesó (80-100 mg) y se colocó en un tubo de microcentrifugación de 2 ml que contenía 1 ml de Trizol (Invitrogen) y un cordón de acero inoxidable (Qiagen). Se homogenizó el tejido en el TissueLyser (Qiagen) a 25 Hz durante 6 min, se centrifugó a 12.000 g durante 10 min a 4 °C, y se retiró el sobrenadante y se incubó a temperatura ambiente durante 5 min. Tras ello, se añadieron 0,2 ml de cloroformo (Sigma), se agitó vigorosamente durante 15 s, y luego se incubó a temperatura ambiente durante 3 min mezclando ocasionalmente. Se centrifugaron las muestras a 12.000 g durante 15 min a 4 °C y se transfirió la fase acuosa a un nuevo tubo. Se hizo precipitar el ARN mediante la adición de 0,5 ml de isopropanol, se mezcló bien durante 30 s, y se colocó a -20 °C durante la noche. Al día siguiente, se centrifugaron los tubos a 12.000 g durante 20 min a 4 °C. Se lavó el sedimento con 1 ml de etanol al 75 % y se centrifugó a 12.000 g durante 15 min a 4 °C. Se repitió la etapa de lavado. Tras el segundo lavado, se secó el sedimento al aire colocando los tubos destapados (en hielo) en un

50

armario de PCR durante 2 horas. Durante dicha incubación, se fue eliminando ocasionalmente el exceso de líquido con tubos de transferencia sobre una toalla de papel. Se volvió a suspender el sedimento mediante la adición de 100 µl de agua exenta de RNasa y se incubó a 55 °C durante 10 min. Se determinaron las concentraciones de ARN usando un espectrofotómetro (Nanodrop Technologies). Tras ello, se purificó el ARN con el kit RNeasy Mini de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Qiagen) y se volvieron a determinar las concentraciones con el Nanodrop. Se retiró el ADN genómico mediante el tratamiento del ARN con DNasa exenta de ADN Turbo (Ambion) y se incubó a 37 °C durante 90 min según las instrucciones del fabricante, pero usando 1,5 x las unidades de DNasa y el tiempo de incubación recomendados por el kit. En resumen, se incubaron 20 µg de ARN con 1,5 µl (3 unidades) de ADNasa, 5 µl de tampón de DNasa y agua exenta de nucleasa en un volumen final de reacción de 50 µl durante 45 min a 37 °C, y tras ello, se añadieron e incubaron durante otros 45 min otras 3 unidades de DNasa. Se inactivó la DNasa mediante la adición de 1/5 de volumen (10 µl) del reactivo de inactivación de ADNasa suministrado con el kit. Las reacciones se incubaron a temperatura ambiente durante 2 min y se centrifugaron a 14.000 rpm durante 1,5 min. Se retiró el sobrenadante, y se midieron las concentraciones de ARN usando el Nanodrop. La calidad del ARN tratado con DNasa se determinó con el kit RNA 6000 Nano usando el sistema Lab-on-a-Chip de Bioanalyser 2100 según lo recomendado por los fabricantes (Agilent Technologies).

-Transcripción inversa

Se convirtió el ARN extraído de tejido hepático, muscular y pancreático en ADNc usando el kit de transcripción inversa de alta capacidad según lo recomendado por los fabricantes (Applied Biosystems). En resumen, se añadieron 2 µg de ARN tratado con DNasa al agua exenta de nucleasa en un volumen de 10 µl. Tras ello, se añadieron 2 µl tampón de reacción, 0,8 µl de dNTP, 2 µl de cebadores aleatorios, 1 µl de inhibidor de RNasa, 1 µl de transcriptasa inversa y 3,2 µl de agua exenta de nucleasa. Se preparó la misma reacción sin la enzima de transcripción inversa (menos la reacción con transcriptasa inversa) para examinar la contaminación del ADN genómico. Se incubaron las reacciones a 25 °C durante 10 min, 37 °C durante 120 minutos y 85 °C durante 5 s para inactivar la transcriptasa inversa. Las muestras de ADNc se almacenaron a -20 °C hasta el análisis de expresión.

- PCR cuantitativa en tiempo real, recogida y evaluación de datos

El grado de contaminación del ADN genómico se examinó realizando una qRT-PCR de las reacciones de transcriptasa inversa. Se mezclaron los ADNc sin diluir (más y menos las reacciones de transcriptasa inversa) preparados a partir del hígado, músculo y páncreas con 12,5 µl de mezcla de verde SYBR (Applied Biosystems), 2,25 µl de cebador directo Gapdh 10 µM (900 nM), 2,25 µl de cebador inverso Gapdh 10 µM (900 nM) y H₂O en un volumen final de 25 µl. Una vez añadidos todos los reactivos, se centrifugaron brevemente los tubos de PCR para asegurar que todas las soluciones estaban en el fondo de los tubos. Las reacciones de PCR se realizaron en el sistema de detección de secuencias ABI 7500 (Applied Biosystems), usando el software de cuantificación absoluta (AQ) (SDS V1.4), y marcando todas las muestras como desconocidas. Se usaron las condiciones de ciclado universales; 50 °C durante 2 min y 95 °C durante 10 min, seguidas de 40 ciclos a 95 °C durante 15 s y 60 °C durante 1 min. Se añadió una curva de disociación. Los datos se adquirieron durante la etapa de extensión (60 °C durante 1 min). Tras la serie, se usaron los ajustes predeterminados para el ciclo umbral (C_T) y la línea basal, y los valores de Ct se exportaron a Excel para su análisis.

Para el análisis de la expresión génica, se mezclaron 25 ng de ADNc preparado a partir de hígado, músculo y páncreas con 12,5 µl de mezcla madre de PCR universal Taqman (Applied Biosystems), 1,25 µl de cebador específico del gen y mezclas de sonda (ensayos de expresión génica Taqman previamente desarrollados, Applied Biosystems) y H₂O en un volumen final de 25 µl. Los ensayos Taqman usados se enumeran en la Tabla 1. El sufijo _m representa un ensayo cuya sonda abarca una unión exón-exón del gen asociado y, por tanto, no detectará el ADN genómico, mientras que el sufijo _s representa un ensayo cuyos cebadores y sondas se han diseñado dentro de un solo exón, y dichos ensayos sí detectarán el ADN genómico.

Las reacciones de PCR se realizaron en el sistema de detección de secuencias ABI 7500 (Applied Biosystems) usando condiciones de ciclado universales como se han descrito anteriormente. Todas las muestras se realizaron por duplicado. Los datos generados en el instrumento ABI 7500 se analizaron con el software de cuantificación relativa (RQ) ABI (SDS V1.4) usando un umbral Ct de 0,1. Los niveles relativos de expresión se determinaron mediante el uso del método $2^{-\Delta\Delta Ct}$, donde $\Delta\Delta Ct = (Ct_{\text{gen estudiado}} - Ct_{\text{gen constitutivo}})_{\text{tratado}} - (Ct_{\text{gen estudiado}} - Ct_{\text{gen constitutivo}})_{\text{control}}$. La expresión génica se normalizó con respecto a los genes constitutivos para corregir las diferencias en la carga de ADNc. Se usaron dos ensayos de expresión génica, β-actina (ActB) y gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (Gapdh) (Tabla 1) como controles endógenos. Los datos de la expresión génica relativa generados mediante el software RQ para cada uno de los dos controles endógenos individualmente o los datos normalizados con respecto a la media de los dos controles endógenos se importaron a Microsoft Excel y se analizaron.

- Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos normalizados de expresión génica antes y después del tratamiento se realizó mediante ensayos t de student para muestras no relacionadas de dos colas (versión 3.02 del programa informático

GraphPad Prism, San Diego, California, EE.UU.). La significación estadística se indicó con un valor de $P \leq 0,05$.

El objetivo de dicho estudio era determinar si el tratamiento con Rx-1 afectaba a los niveles de expresión de los genes implicados en la captación de la glucosa, la señalización de la insulina, la oxidación de los ácidos grasos, la señalización de las citocinas y el metabolismo de los hidratos de carbono en el hígado y el músculo de ratas OB/IR Wistar. Se analizó el efecto del tratamiento con Rx-1 sobre la expresión de los genes implicados en el procesamiento del glucagón, la expresión de la insulina y los factores de transcripción en el páncreas. El análisis de los perfiles de expresión génica después del tratamiento puede dar una idea de los mecanismos de acción de Rx-1.

Los niveles de expresión génica en las ratas tratadas con Rx-1 y las ratas de control se normalizaron con respecto a ActB, Gapdh o la media de ActB y Gapdh. Aunque la expresión génica varió de acuerdo con el control endógeno usado, en general, el tratamiento con Rx-1 reguló positivamente los genes implicados en la captación de la glucosa (Glut1 y Glut2), la señalización de la insulina (IR e IRS2), la oxidación de los ácidos grasos (PPAR α), la señalización de las citocinas (SOCS₃) y el metabolismo de los hidratos de carbono (GcgR) en el hígado. El tratamiento con Rx-1 no afectó a la expresión de dichos genes en las muestras musculares. En el páncreas, el tratamiento con Rx-1 aumentó la expresión de los genes implicados en el procesamiento del glucagón, GLP-1R, Gcg y GcgR, los genes que codifican la insulina Ins1 e Ins2 y los factores de transcripción Isl1 y Pdx1. Ninguno de los cambios observados en el páncreas fueron estadísticamente significativos. La expresión de Pcsk2 y nestina no fue afectada por el tratamiento con Rx-1. En dicho estudio, no se pudo detectar Neuro3.

El tratamiento con Rx-1 aumentó la expresión del gen Gck en el hígado de ratas OB/IR. Sin embargo, el aumento no fue estadísticamente significativo. Gck es una enzima expresada predominantemente en el hígado, donde detecta la glucosa y la convierte en glucosa-6-fosfato, la primera etapa de la glucólisis (Agius, 2008). Se ha informado de una serie de factores, incluyendo la insulina (Iynedjian *et al.* 1988) y compuestos fenólicos (Valentova *et al.* 2007) que regulan positivamente la expresión del gen Gck en el hígado. El tratamiento con Rx-1 disminuyó los niveles de ARNm de Gck en el músculo. Previamente, se ha informado de que el músculo no es una fuente importante de la actividad de Gck.

Dicho estudio mostró un aumento de la expresión de Glut1 y Glut2 en el hígado de ratas OB/IR Wistar tratadas con Rx-1. Los niveles de ARNm de Glut4 en el músculo de dichos animales no se vieron afectados por el tratamiento. La glucosa es importante para el metabolismo celular y la síntesis de ATP a través de la glucólisis y el ciclo del ácido cítrico. El transporte de glucosa facilitador en las células está mediado por miembros de la familia de proteínas GLUT que pertenecen a una superfamilia mucho mayor de 12 transportadores de segmento transmembrana. En la actualidad, se han identificado trece isoformas del transportador de glucosa de mamíferos (Joost *et al.* 2002). Dichas proteínas se expresan de una manera específica del tejido y de la célula.

GLUT1 se expresa ampliamente y media el transporte de la glucosa hacia los glóbulos rojos y por toda la barrera hematoencefálica, y cubre las necesidades basales de glucosa de la mayoría de las células. También desempeña un papel en el transporte de la glucosa a través de los tejidos de la barrera epitelial y endotelial. Makni *et al.* (2008) indicaron que los polimorfismos de Glut1 están asociados con la DT2 en la población tunecina.

GLUT2 es una isoforma de alta Km expresada en los hepatocitos, las células β pancreáticas y las membranas basolaterales de las células epiteliales intestinales y renales. Los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en el gen Glut2 de sujetos finlandeses con intolerancia a la glucosa se asociaron con un riesgo triple de desarrollar DT2 (Laukkanen *et al.*, 2005).

GLUT4 se expresa exclusivamente en los tejidos sensibles a la insulina, la grasa y el músculo. Es responsable del aumento de la eliminación de glucosa en dichos tejidos en el estado postprandial, y es importante en la homeostasis de la glucosa de todo el organismo. La estimulación de la insulina produce la translocación de GLUT4 desde las vesículas intracelulares del interior de una célula a la membrana plasmática y el aumento de la captación de glucosa. La no translocación de GLUT4 genera resistencia a la insulina y DT2. La expresión y la función del gen Glut4 disminuyen durante la resistencia a la insulina, DT2, obesidad y envejecimiento (Karnieli *et al.* 2008).

Los niveles de ARNm de IR se aumentaron en el hígado de las ratas tratadas, mientras que los niveles se mantuvieron sin cambios en el músculo de dichos animales. IR es una proteína transmembrana que consiste en un dominio extracelular que se une a la insulina y un dominio intracelular con actividad de tirosina quinasa. Tras la unión a la insulina, la actividad de tirosina quinasa del sustrato de IR inicia una cascada de reacciones de fosforilación celular donde fosforila una serie de sustratos incluyendo IRS1 e IRS2. Dichos sustratos fosforilados sirven entonces como moléculas de acoplamiento que se unen y activan las quinasas celulares, tales como Pi3K, conduciendo a la captación de glucosa, al crecimiento celular y a la síntesis de proteínas (Youngren, 2007). El deterioro de la función y señalización de IR se asocia con la resistencia a la insulina y la DT2.

El tratamiento con Rx-1 aumentó la expresión del gen IRS2 en el hígado de las ratas tratadas. Los niveles de ARNm de IRS1 no sufrieron cambios en el hígado, mientras que los niveles del ARNm tanto de IRS1 como de IRS2 fueron invariables en el músculo de dichos animales. Se han identificado cuatro isoformas de proteínas del sustrato del receptor de insulina (IRS) (Thirone *et al.*, 2006), siendo las más importantes IRS1 e IRS2 es el más importante. Hay

diferencias específicas deL tejido en las funciones de las proteínas IRS, desempeñando IRS1 un papel destacado en el músculo esquelético, mientras que IRS2 es más importante en el hígado (White, 2002).

Pi3K solo se reguló positivamente en el hígado. Sin embargo, la regulación positiva no fue significativa. Pi3K desempeña un papel clave en la señalización de la insulina, y se ha demostrado que se trunca en los tejidos de pacientes con DT2. Hay una serie de estudios que han proporcionado pruebas que sugieren que la resistencia a la insulina, la principal causa de DT2, se puede tratar mediante la dirección de la propia Pi3K y de sus moduladores corriente arriba o corriente abajo (Jiang y Zhang, 2002).

PPAR α se reguló positivamente de manera significativa en el hígado tras el tratamiento con Rx-1. PPAR α se expresa predominantemente en el hígado, y en menor medida en el músculo, donde controla el metabolismo de los lípidos y la homeostasis de la glucosa (Lefebvre *et al.* 2006). Los agonistas de PPAR α se han usado para tratar la obesidad, la resistencia a la insulina y la DT2. Uno de los mecanismos mediante los que PPAR α mejora la resistencia a la insulina es la regulación positiva de los genes para el metabolismo de los ácidos grasos.

La expresión del ARNm de SOCS1 y SOCS3 se aumentó en el hígado y el músculo de las ratas tratadas con Rx-1. Solo la regulación positiva de SOCS3 en el hígado fue estadísticamente significativa. SOCS1 y SOCS3 son dos miembros de una familia de ocho proteínas que se cree que regulan las respuestas celulares hacia las citocinas de una manera de realimentación negativa (Yasukawa *et al.* 2000). Los estudios han demostrado que la expresión de SOCS1 y SOCS3 se aumenta en el hígado de ratones OB/IR (Ueki *et al.* 2005). La desactivación mediada por genes antisentido de la expresión de SOCS1 o 3 en el hígado invierte la resistencia a la insulina en ratones diabéticos, obesos, apoyando con firmeza un papel de las proteínas SOCS en la obesidad relacionada con la resistencia a la insulina (Ueki *et al.* 2005). Los resultados contradictorios obtenidos en dicho estudio ponen de relieve las complejas redes de los genes implicados en la señalización de las citocinas, la resistencia a la insulina y la DT2. La función principal de las proteínas SOCS es la de reguladores negativos de la señalización de las citocinas, por lo tanto, el aumento de la expresión de dichos genes puede dar lugar a la reducción de la señalización de las citocinas, lo que resulta beneficioso durante la resistencia a la insulina y DT2 (Krebs y Hilton, 2001).

El tratamiento con Rx-1 aumentó la expresión del gen de GcgR en el hígado y el músculo después del tratamiento. La regulación positiva de GcgR no fue estadísticamente significativa. Charbonneau indicó que la alimentación de ratas con dieta alta en grasas disminuyó el GcgR hepático total en aproximadamente un 55 % (Charbonneau *et al.*, 2007). Por lo tanto, los datos de los presentes inventores sugieren que el tratamiento con Rx-1 invierte la regulación negativa inducida por la dieta de GcgR.

La expresión génica de GLP1R se aumentó en el páncreas después de tratamiento con Rx-1. Las hormonas incretinas, el péptido similar al glucagón 1 (GLP1) y el péptido insulínotropico dependiente de la glucosa, o también conocido como péptido inhibidor gástrico (GIP), estimulan la liberación de la insulina tras la ingestión de los hidratos de carbono y de las grasas, manteniendo la homeostasis de la glucosa (Kieffer y Habener, 1999). La interrupción del gen que codifica el GLP1R provoca intolerancia a la glucosa y la incapacidad de secretar insulina en respuesta a la glucosa (Scrocchi *et al.* 1996). La activación de la GLP1R induce la neogénesis y la proliferación de las células β (Xu *et al.*, 1999), mientras que inhibe la apoptosis (Li *et al.* 2003).

El tratamiento con Rx-1 aumentó la expresión de los genes Pdx1, Ins1 e Ins2 en el páncreas. Estudios previos han indicado que el tratamiento con GLP1 aumenta los niveles de ARNm y de proteína del factor de transcripción Pdx-1 (también conocido como IDX-1, STF1 e IUF1), y de la insulina en el páncreas (Doyle y Egan, 2007). Otros estudios realizados en laboratorio de los presentes inventores demostraron que los niveles circulantes de GLP1 aumentados en la sangre de las ratas OB/IR tratadas con Rx-1 (Louw *et al.*, 2008).

Dado que se ha demostrado que RX-1 puede aumentar la expresión génica de GLP-1 y los niveles circulantes de GLP-1 en plasma, es posible que RX-1 actúe uniéndose a uno de los receptores asociados con la regulación de la secreción de la incretina. Dichos receptores se conocen como GPR 40, 43, 119, 120 y 131 (también conocidos como TGR5) (por ejemplo, Zhao Y. F., Pei J., Chen C. *J Endocrinol.* Septiembre de 2008; 198(3): 533-40. Epub 12 de junio de 2008. "Activation of ATP-sensitive potassium channels in rat pancreatic beta-cells by linoleic acid through both intracellular metabolites and membrane receptor signalling path-way").

Cornish J., MacGibbon A., Lin J. M., Watson M., Callon K. E., Tong P. C., Dunford J. E., van der Does Y, Williams G. A., Gris A. B., Naot D., Reid I. R. "Modulation of osteoclastogenesis by fatty acids". *Endocrinology.* Noviembre de 2008; 149(11):5688-95, Epub 10 de julio de 2008.

Robert M. Jonest, James N. Leonard, Daniel J. Buzard y Juerg Lehmann, "GPR119 agonists for the treatment of type 2 diabetes", *Expert Opin. Ther. Patents* (2009) 19(10)).

Como alternativa, RX-1 podría interactuar con moléculas como los cotransportadores de glucosa dependientes del sodio (la familia SGLT) (Gribble F. M., Williams L., Simpson A. K., Reimann F. *Diabetes.* Mayo de 2003; 52 (5): 1147-54. "A novel glucose-sensing mechanism contributing to glucagon-like peptide-1 secretion from the GLUTag cell line".) (O'Malley D., Reimann F., Simpson A. K., Gribble F. M. *Diabetes.* Diciembre de 2006; 55(12):3381-6. "Sodium-

coupled glucose cotransporters contribute to hypothalamic glucose sensing”). (Krimi R. B., Letteron P., Chedid P., Nazaret C., Ducroc R., Marie J. C. “Resistin-like molecule-beta inhibits SGLT-1 activity and enhances GLUT2-dependent jejunal glucose transport”. *Diabetes*. Septiembre de 2009; 58(9):2032-8).

5 Pdx1 activa la expresión génica de la insulina mediante la unión a su promotor y también prolonga la semivida del ARNm de insulina (Poitout *et al.* 2006). Estudios *in vitro* e *in vivo* realizados en roedores han demostrado que la expresión génica de la insulina se reduce en gran medida en circunstancias de niveles crónicamente elevados de glucosa y ácidos grasos (Poitout *et al.* 2006). La insulina es codificada por los genes, insulina 1 (ins1) e insulina 2 (Ins2). Se especula que, en los roedores, ins1 surgió de Ins2 debido a un proceso de duplicación-transposición
10 mediada por el ARN. Los seres humanos solo tienen un gen de la insulina, con homología con el Ins2 de roedor altamente conservado (Madadi *et al.*, 2008).

Los niveles de ARNm de Gcg, GcgR e Isl1 se aumentaron en el páncreas de ratas OB/IR tras el tratamiento con Rx-1. El glucagón es una hormona expresada en el hígado, donde estimula la producción de glucosa. Isl1 tiene un papel
15 fundamental en el desarrollo embrionario de las células endocrinas pancreáticas (Ahlgren *et al.* 1997). En 2008, Koya *et al.* indicaron que el tratamiento de ratones con diabetes inducida con estreptozotocina con Pdx-1 recombinante aumenta la regeneración de las células β y la diferenciación de las células hepáticas, restableciendo la normoglucemia. Demostraron además la regulación positiva de los niveles de ARNm de Isl1 y Gcg en el hígado y el páncreas de dichos ratones tras el tratamiento con Pdx-1 recombinante. Charbonneau *et al.* (2007) demostraron que el contenido total de proteína GcgR hepática se redujo en las ratas alimentadas con una dieta rica en grasas y que los niveles de proteína GcgR aumentaron ligeramente después del ejercicio.

La nestina es un marcador de las células madre de los islotes pancreáticos, y se ha sugerido que las células
25 positivas en nestina representan una población de células madre pancreáticas multipotentes, que se podría usar en las futuras terapias de reemplazo celular para curar la diabetes (Lumelsky *et al.* 2001). Por el contrario, Delacour *et al.* (2004) demostraron que la nestina se expresa en células exocrinas pancreáticas adultas, y sugiere que la nestina no es un marcador específico de las células endocrinas de los islotes. En el presente estudio, los niveles de ARNm de la nestina no se vieron afectados por el tratamiento con Rx-1.

30 La neurogenina-3 no se detectó en las ratas no tratadas ni en las tratadas. La neurogenina-3 es un factor de transcripción expresado en células progenitoras endocrinas, y es necesario para el desarrollo de las células endocrinas en el páncreas (Habener *et al.* 2005). Lee *et al.* (2006) indicaron que la neurogenina-3 no se expresa en el tejido pancreático de los ratones adultos. Dichos resultados coinciden con los de otros investigadores (Dor *et al.* 2004) que han indicado que la replicación de las células β existentes es el principal mecanismo de regeneración de las células β en ratones adultos.

Los niveles del ARNm de Pcsk2 o de proconvertasa 2 (PC2) no se vieron afectados por el tratamiento con Rx-1. En las células α PC2 escinde el proglucagón para producir glucagón (Wideman *et al.* 2006).

40 En resumen, dicho estudio demostró la regulación positiva de los genes implicados en la captación de la glucosa, la señalización de la insulina, el metabolismo de los ácidos grasos y la señalización de las citocinas en el hígado de ratas tratadas con Rx-1. La expresión de los genes que codifican las hormonas insulina y glucagón se aumentó en el páncreas de dichas ratas, mientras que los factores de transcripción Pdx1 e Isl1 también se regularon positivamente. Los niveles de ARNm de GcgR se aumentaron tanto en el hígado como en el páncreas de las ratas tratadas con Rx-1. Tomados en conjunto, dichos resultados sugieren que el tratamiento con Rx-1 puede revertir la resistencia a la insulina y aumentar la oxidación de los ácidos grasos en ratas OB/IR.

Los genes implicados en la captación de la glucosa (Glut1 y Glut2), la señalización de la insulina (IR e IRS2), la oxidación de los ácidos grasos (PPAR α), la señalización de las citocinas (SOCS1 y SOCS3) y el receptor del glucagón se regularon positivamente en el hígado de ratas tratadas con Rx-1. Solo el receptor del glucagón se reguló positivamente en el músculo. La expresión del resto de los genes fue esencialmente invariable. Los genes implicados en el procesamiento del glucagón (GLP1R, Gcg y GcgR), la expresión de la insulina (Ins1 e Ins2) y los factores de transcripción (Isl1 y Pdx1) se regularon positivamente en el páncreas de las ratas tratadas con Rx-1. La expresión de Pcsk2 y nestina no fue afectada por el tratamiento con Rx-1, mientras que neuro3 no se pudo detectar.

55 Conclusiones

El análisis de la expresión génica es una técnica útil que puede dar una idea del mecanismo hipoglucemiante de acción de Rx-1. Los resultados del presente estudio sugieren que Rx-1 actúa en el hígado, donde estimula la captación de la glucosa, la señalización de la insulina y la oxidación de los ácidos grasos. Además, Rx-1 parece inhibir la señalización de las citocinas, un sello distintivo de la resistencia a la insulina y la diabetes de tipo 2. En el páncreas, el tratamiento con Rx-1 aumentó la expresión de los genes que codifican la insulina, los factores de transcripción Isl1 y Pdx1, y GLP1R. Curiosamente, los niveles de GLP1 también aumentaron en la sangre de dichas ratas. Tomados en conjunto, los presentes resultados sugieren que Rx-1 puede revertir la resistencia a la insulina y
65 aumentar la captación de la glucosa y la oxidación de los ácidos grasos en ratas, obesas, resistentes a la insulina.

Ejemplo 5Captación de la glucosa de análogos de RX-1 en adipocitos 3T3-L1 transformados

- 5 La captación de la glucosa de RX-1 y los análogos seleccionados después de la administración de compuestos de ensayo a los cultivos de células Chang se determinó en un protocolo de funcionamiento de la 2-desoxi-³H]-D-glucosa. El protocolo, que se describe a continuación con mayor detalle, se ha diseñado para ensayar la captación de la glucosa mediada por RX-1 (RX-1 y análogos). En la tabla, se muestran los valores de CE₅₀ para la captación mediada por RX-1 y los análogos representativos.

10

Tabla 2

Compuesto	CE ₅₀ (micromolar)
RX-1	3,224
RX-2	9,353
RX-4	80,77
RX-5	114,2
RX-10	105,1
RX-16	6,986
RX-18	9,5
RX-19	180,7
RX-20	5,7
RX-21	285,7

Manipulación de compuestos

- 15 Se almacenan RX-1 y los análogos de RX-1 en forma de polvo a temperatura ambiente (20-24 °C) bajo desecación al vacío a oscuras.

Soluciones madre**20 Solución madre de RX-1 (1,0 mM)**

La solución madre de RX-1 se prepara para cada serie de ensayos.

- 25 Para una solución madre de RX-1 1,0 mM, se disuelven 3,3 mg de RX-1 en 10 ml de DMEM (sin rojo fenol, glucosa, L-glutamina y piruvato) suplementado con BSA al 0,1 %.

Soluciones madre de análogos de RX-1 (5 o 4 mM)

- 30 Las soluciones madre de los análogos de RX-1 suministrados en viales criogénicos (DrugMode) se prepararán diluyendo el compuesto con 200 de agua estéril de calidad de cultivo tisular. Esto dará lugar a una solución madre 5 mM. Si el análogo se disuelve por completo, se agregarán 50 µl más de metanol (esto se registrará con claridad en la hoja de registro). Esto dará lugar a una solución madre 4 mM. Las soluciones madre se mantendrán en hielo en todo momento y los análogos se almacenarán en alícuotas de 20 µl a -80 °C para su uso posterior. Los tubos que se hayan descongelado estarán claramente marcados en la etiqueta.

35

Soluciones de trabajo

Solución de control positivo de RX-1 (10 µM)

- 40 • Para preparar una solución de RX-1 10 µM como control positivo, se añaden 30 µl a 2.970 µl de medios de DMEM modificados suplementados con glucosa 8 mM.

Soluciones de ensayo de análogo de RX-1 (31,6 µM)

- 45 • Para preparar una solución de ensayo de análogo de RX-1 31,6 µM, se añaden 19 µl de la 5 mM a 2.981 µl de medios de DMEM modificados suplementados con glucosa 8 mM. Para preparar una solución de ensayo de análogo de RX-1 31,6 µM a partir de una solución madre 4 mM, se añaden 24 µl a 2.976 µl de medios de DMEM

modificados suplementados con glucosa 8 mM.

Siembra de células en placas de 24 pocillos

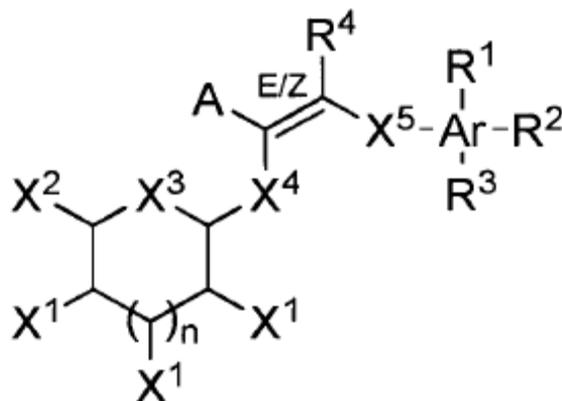
- 5 • Se cultivan células Chang de acuerdo con los procedimientos descritos en los SOP de cultivo de células MRC: descongelación de la línea celular TC-B2a y mantenimiento de la línea celular TC-B1a-principios generales. Es necesario asegurarse de que las células estén en la fase logarítmica (es decir, < 70 % de confluencia) y menos de 20 pasajes.
- Se recogen las células usando solución de tripsina al 0,25 % (p/v)/EDTA 0,53 mM.
- 10 • Se hace el recuento de las células y se vuelven a suspender a 30.000 células/ml (densidad de la siembra de células Chang para placa de 24 pocillos = 30.000 células/ml) en EMEM (con piruvato y NEAA, pero sin L-glutamato (Lonza, EE.UU.) que contenía FBS al 10 % (Gibco, Reino Unido) y se aplica con una pipeta 1 ml/pocillo de suspensión celular a una placa de 24 pocillos correspondiente a 30.000 células/pocillo.

15 Ensayo de captación de 2-desoxi-[³H]-D-glucosa

- Después de 3 días de crecimiento celular, se aspira el medio.
- Se lavan las células una vez con DPBS previamente calentado a 37 °C.
- 20 • Se añaden 500 µl de DMEM/BSA al 0,1 % a 37 °C previamente calentado (sin rojo fenol, glucosa ni piruvato) a células privadas de suero para eliminar la glucosa residual y el FBS.
- Se incuba a 37 °C en aire humidificado y CO₂ al 5 % durante 30 min.
- Se aspira el DMEM/BSA al 0,1 % (sin rojo fenol, glucosa ni piruvato).
- Se preparan las diluciones de ensayo como se especifica en la distribución de la placa (véase más abajo).
- 25 • Se añaden 500 µl de la dilución de ensayo previamente calentada a 37 °C por pocillo de acuerdo la distribución de la placa.
- Se incuba a 37 °C en aire humidificado y CO₂ al 5 % durante 3 horas.
- Se retira el medio de ensayo y se lavan las células una vez con DPBS (37 °C).
- Se añaden 250 µl de medio de ensayo que contenía 0,5 µCi/ml de ³H-2-DOG a cada pocillo (0,5 µl de ³H a 1 ml de medio).
- 30 • Se incuban las células a 37 °C en aire humidificado y CO₂ al 5 % durante 15 min.
- Se aspira el medio.
- Para detener la reacción, se lavan las células dos veces con DPBS enfriado con hielo.
- Se aspira el DPBS y se comprueba que los pozos están lo más secos posible.
- 35 • Se someten las células a lisis mediante la adición de 1 ml de NaOH 0,3 N/SDS al 1 %, y se incuban a 37 °C durante al menos 45 min.
- Se mezcla el lisado celular bien antes de su uso posterior en la determinación de proteínas de LSC y Bradford.

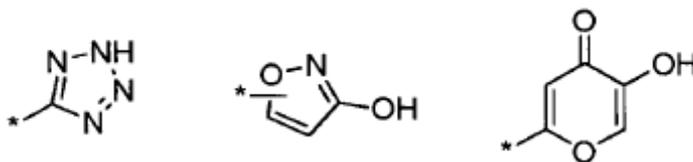
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I o una sal fisiológicamente aceptable del mismo:



(I)

- 5 en la que,
 Ar es benceno;
 n es 1;
 R¹, R², R³ y R⁴ están seleccionados, de manera independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro,
 10 bromo, yodo, arilo, alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, alquenilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₃,
 cicloalquenilo C₅₋₁₀, cicloalquenil C₅₋₁₀-alquilo C₁₋₃, alquilcarbonilo C₁₋₄, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo,
 aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₄, di-(alquil C₁₋₃)aminocarbonilo, pirrolidin-1-il-carbonilo, piperidin-1-
 15 ilcarbonilo, morfolin-4-ilcarbonilo, piperazin-1-ilcarbonilo, 4-(alquil C₁₋₄)piperizin-1-ilcarbonilo, alcoxicarbonilo C₁₋₄,
 amino, alquilamino C₁₋₄, di-(alquil C₁₋₃)amino, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 4-(alquil
 C₁₋₄)piperazin-1-ilo, alquilcarbonilamino C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₆, cicloalquiloxi C₃₋₁₀, cicloalqueniloxi C₅₋₁₀, ariloxi,
 alquilsulfanilo C₁₋₄, alquilsulfinilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, cicloalquilsulfanilo C₃₋₁₀, cicloalquilsulfinilo C₃₋₁₀,
 cicloalquilsulfonilo C₃₋₁₀, cicloalquenilsulfanilo C₅₋₁₀, cicloalquenilsulfinilo C₅₋₁₀, cicloalquenilsulfonilo C₅₋₁₀,
 arilsulfanilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, hidroxilo, ciano y nitro,
 X¹ está seleccionado, de manera independiente, del grupo que consiste en -OH, -CH₂OR⁵, H, -OR⁵ y -C(O)R⁵;
 20 X² está seleccionado del grupo que consiste en -OH, -CH₂OR⁵, H, -OR⁵ y -C(O)R⁵;
 X³ es -O-;
 X⁴ es -O-;
 X⁵ = (-CH₂)_m-;
 m es 0, 1, 2 o 3.
 25 A está seleccionado del grupo que consiste en -CO₂H, -CO₂R⁵, -SO₃H; -SO₂HNR⁵; -PO(OH)₂; -CONH(CO)R⁵;
 -CONH(CO)H, -CONHSO₂R⁵; -CONHCN; y

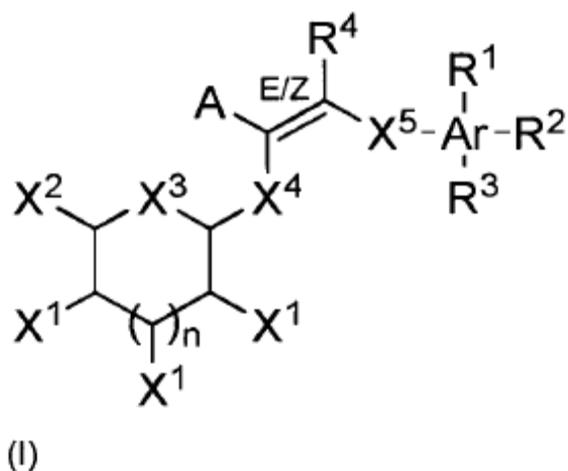


donde el enlace marcado con * está unido al etileno; y

- 30 R⁵ está seleccionado del grupo que consiste en cadena alquilo C₁₋₆ lineal o ramificada, cadena alquenilo C₂₋₆
 lineal o ramificada, o alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, carbociclo y heterociclo;
 con la condición de que:

- 35 • X² es diferente de -OH, cuando X³ es -O- y al menos un X¹ es OH;
 • Si R¹, R², R³ y R⁴ son -H, A no es -CO₂H ni -CO₂R⁵, cuando X¹ es -OH, X³ y X⁴ son -O-, X² es -CH₂OH, n es 1
 y X⁵ es (-CH₂)_m-, donde m es 0; y
 • R¹, R² o R³ no están en posición *para* con respecto a X⁵ si R¹, R² o R³ están seleccionados entre alquiloxi C₁₋₆,
 cicloalquiloxi C₃₋₁₀, cicloalqueniloxi C₅₋₁₀, ariloxi e hidroxilo.

2. Compuesto de fórmula I o una sal fisiológicamente aceptable del mismo:



en la que,

Ar es benceno;

n es 1;

R¹, R², R³ y R⁴ están seleccionados, de manera independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, arilo, alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, alquenilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₃, cicloalquenilo C₅₋₁₀, cicloalquenil C₅₋₁₀-alquilo C₁₋₃, alquilcarbonilo C₁₋₄, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₄, di-(alquil C₁₋₃)aminocarbonilo, pirrolidin-1-il-carbonilo, piperidin-1-il-carbonilo, morfolin-4-il-carbonilo, piperazin-1-il-carbonilo, 4-(alquil C₁₋₄)piperizin-1-il-carbonilo, alcoxicarbonilo C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄, di-(alquil C₁₋₃)amino, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 4-(alquil C₁₋₄)piperazin-1-ilo, alquilcarbonilamino C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₆, cicloalquiloxi C₃₋₁₀, cicloalqueniloxi C₅₋₁₀, ariloxi, alquilsulfanilo C₁₋₄, alquilsulfino C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, cicloalquilsulfanilo C₃₋₁₀, cicloalquilsulfino C₃₋₁₀, cicloalquilsulfonilo C₃₋₁₀, cicloalquenilsulfanilo C₅₋₁₀, cicloalquenilsulfino C₅₋₁₀, cicloalquenilsulfonilo C₅₋₁₀, arilsulfanilo, arilsulfino, arilsulfonilo, hidroxilo, ciano y nitro,

X¹ está seleccionado, de manera independiente, del grupo que consiste en -OH, -CH₂OR⁵, H, -OR⁵ y -C(O)R⁵;

X² es -CH₂OH;

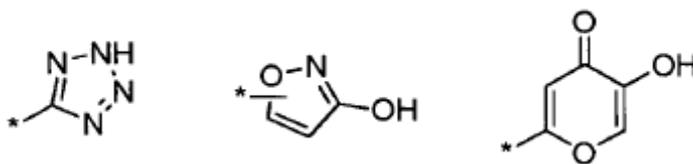
X³ es -O-;

X⁴ es -O-;

X⁵ = (-CH₂)_m;

m es 0, 1, 2 o 3.

A está seleccionado del grupo que consiste en -CO₂H, -CO₂R⁵, -SO₃H; -SO₂HNR⁵; -PO(OH)₂; -CONH(CO)R⁵; -CONH(CO)H, -CONHSO₂R⁵; -CONHCN; y



donde el enlace marcado con * está unido al etileno; y

R⁵ está seleccionado del grupo que consiste en cadena alquilo C₁₋₆ lineal o ramificada, cadena alquenilo C₂₋₆ lineal o ramificada, o alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, carbociclo y heterociclo; con la condición de que:

- Si R¹, R², R³ y R⁴ son -H, A no es -CO₂H ni -CO₂R⁵, cuando X¹ es -OH, X³ y X⁴ son -O-, X² es -CH₂OH, n es 1 y X⁵ es (-CH₂)_m, donde m es 0; y
- R¹, R² o R³ no están en posición *para* con respecto a X⁵ si R¹, R² o R³ están seleccionados entre alquiloxi C₁₋₆, cicloalquiloxi C₃₋₁₀, cicloalqueniloxi C₅₋₁₀, ariloxi e hidroxilo.

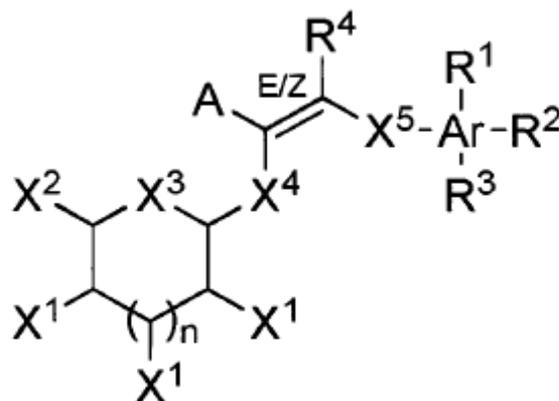
3. Compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que X¹ es -OH o -C(O)R⁵.

4. Compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que A es -COOH.

5. Compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que R¹, R², R³ y R⁴ están seleccionados, de manera independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, ciano y nitro, preferentemente

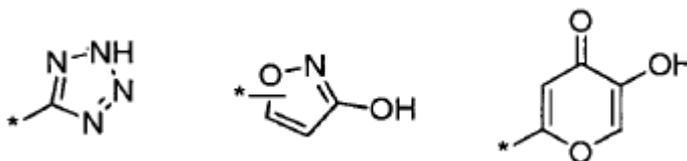
hidrógeno.

6. Compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que R¹ y R² son hidrógeno.
7. Compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que R⁴ es hidrógeno.
8. Compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 para su uso como un medicamento.
9. Compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 para su uso como un medicamento para el tratamiento de una enfermedad metabólica, incluyendo diabetes, obesidad y/o síndrome X.
10. Compuesto de fórmula IV para su uso como un medicamento:



(IV)

- 15 en la que,
Ar es benceno;
n es 1;
R¹, R², R³ y R⁴ están seleccionados, de manera independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro,
bromo, yodo, arilo, alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, alquenilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₃,
20 cicloalquenilo C₅₋₁₀, cicloalquenil C₅₋₁₀-alquilo C₁₋₃, alquilcarbonilo C₁₋₄, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo,
aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₄, di-(alquil C₁₋₃)aminocarbonilo, pirrolidin-1-il-carbonilo, piperidin-1-
ilcarbonilo, morfolin-4-ilcarbonilo, piperazin-1-ilcarbonilo, 4-(alquil C₁₋₄)piperizin-1-ilcarbonilo, alcoxicarbonilo C₁₋₄,
amino, alquilamino C₁₋₄, di-(alquil C₁₋₃)amino, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 4-(alquil
25 C₁₋₄)piperazin-1-ilo, alquilcarbonilamino C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₆, cicloalquiloxi C₃₋₁₀, cicloalqueniloxi C₅₋₁₀, ariloxi,
alquilsulfanilo C₁₋₄, alquilsulfinilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, cicloalquilsulfanilo C₃₋₁₀, cicloalquilsulfinilo C₃₋₁₀,
cicloalquilsulfonilo C₃₋₁₀, cicloalquenilsulfanilo C₅₋₁₀, cicloalquenilsulfinilo C₅₋₁₀, cicloalquenilsulfonilo C₅₋₁₀,
arilsulfanilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, hidroxilo, ciano y nitro,
X¹ es -OH;
X² está seleccionado del grupo que consiste en -OH, -CH₂OR⁵, H, -OR⁵ y -C(O)R⁵;
30 X³ es -O-;
X⁴ es -O-;
X⁵ = (-CH₂)_m;
m es 0, 1, 2 o 3.
A está seleccionado del grupo que consiste en -CO₂H, -CO₂R⁵, -SO₃H; -SO₂HNR⁵; -PO(OH)₂; -CONH(CO)R⁵;
35 -CONH(CO)H, -CONHSO₂R⁵; -CONHCN; y

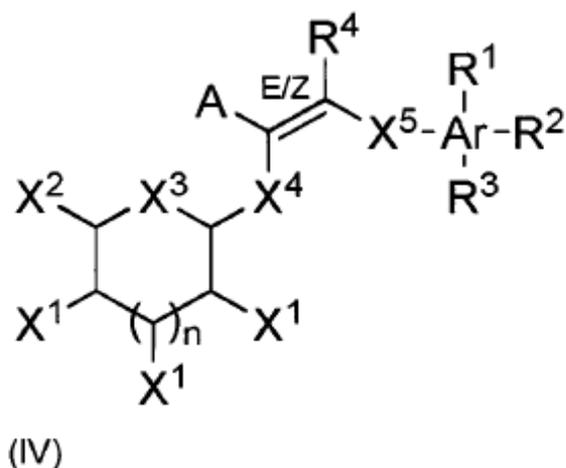


donde el enlace marcado con * está unido al etileno; y

R⁵ está seleccionado del grupo que consiste en cadena alquilo C₁₋₆ lineal o ramificada, cadena alquenilo C₂₋₆ lineal o ramificada o alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, carbociclo y heterociclo;

- 40 con la condición de que X² es diferente de -OH, cuando X³ es -O-; y al menos un X¹ es OH.

11. Compuesto de fórmula IV para su uso como un medicamento:



en la que,

Ar es benceno;

n es 1;

R¹, R², R³ y R⁴ están seleccionados, de manera independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, arilo, alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, alquenilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₃, cicloalquenilo C₅₋₁₀, cicloalquenil C₅₋₁₀-alquilo C₁₋₃, alquilcarbonilo C₁₋₄, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₄, di-(alquil C₁₋₃)aminocarbonilo, pirrolidin-1-il-carbonilo, piperidin-1-il-carbonilo, morfolin-4-il-carbonilo, piperazin-1-il-carbonilo, 4-(alquil C₁₋₄)piperizin-1-il-carbonilo, alcoxicarbonilo C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄, di-(alquil C₁₋₃)amino, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 4-(alquil C₁₋₄)piperazin-1-ilo, alquilcarbonilamino C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₆, cicloalquiloxi C₃₋₁₀, cicloalqueniloxi C₅₋₁₀, ariloxi, alquilsulfanilo C₁₋₄, alquilsulfino C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, cicloalquilsulfanilo C₃₋₁₀, cicloalquilsulfino C₃₋₁₀, cicloalquilsulfonilo C₃₋₁₀, cicloalquenilsulfanilo C₅₋₁₀, cicloalquenilsulfino C₅₋₁₀, cicloalquenilsulfonilo C₅₋₁₀, arilsulfanilo, arilsulfino, arilsulfonilo, hidroxilo, ciano y nitro,

X¹ es -OH;

X² es -CH₂OH;

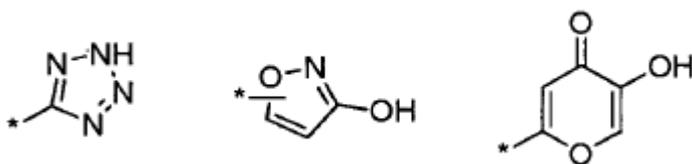
X³ es -O-;

X⁴ es -O-;

X⁵ = (-CH₂)_m;

m es 0, 1, 2 o 3.

A está seleccionado del grupo que consiste en -CO₂H, -CO₂R⁵, -SO₃H; -SO₂HNR⁵; -PO(OH)₂; -CONH(CO)R⁵; -CONH(CO)H, -CONHSO₂R⁵; -CONHCN; y



donde el enlace marcado con * está unido al etileno; y

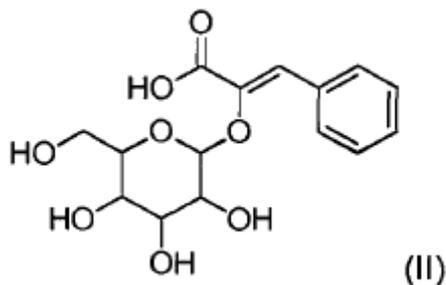
R⁵ está seleccionado del grupo que consiste en cadena alquilo C₁₋₆ lineal o ramificada, cadena alquenilo C₂₋₆ lineal o ramificada o alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, carbociclo y heterociclo.

12. Compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 10 u 11, en el que A es -COOH.

13. Compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 10 u 11, en el que R¹, R², R³ y R⁴ están seleccionados, de manera independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, ciano y nitro, preferentemente hidrógeno

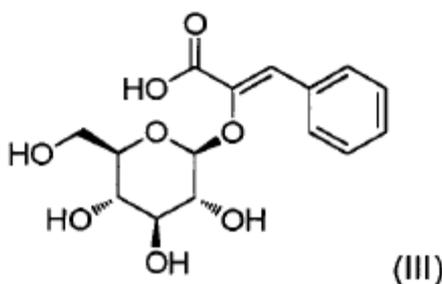
14. El compuesto de fórmula IV como se ha definido en las reivindicaciones 10 u 11 para su uso en el tratamiento de diabetes de tipo 1 (DT1), diabetes mellitus de tipo 2 no autoinmune (DT2), obesidad y/o síndrome X.

15. Compuesto de fórmula II o una sal fisiológicamente aceptable del mismo:



para su uso como un medicamento.

5 16. Compuesto de fórmula III o una sal fisiológicamente aceptable del mismo:



para su uso como un medicamento.

10 17. Compuesto de fórmulas II o III como se han definido en las reivindicaciones 15 o 16 para su uso en el tratamiento de la diabetes, tal como diabetes de tipo 1 (DT1) o diabetes de tipo 2 (DT2), la obesidad y/o el síndrome X

18. Compuesto de las reivindicaciones 1 o 2 seleccionado del grupo que consiste en:

- 15 ácido (Z)-3-(2-nitrofenil)-2-(((2R,3S,4R,5R,6S)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)acrílico (RX-2);
 ácido (Z)-3-(2-nitrofenil)-2-(((2R,3S,4R,5S,6S)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)acrílico (RX-3);
 20 ácido (Z)-3-(2-fluorofenil)-2-(((2R,3S,4R,5R,6S)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)acrílico (RX-4);
 ácido (Z)-3-(3-fluorofenil)-2-(((2R,3S,4R,5S,6S)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)acrílico (RX-5);
 ácido (Z)-3-fenil-2-(((2R,3S,4R,5S,6S)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)acrílico (RX-6);
 25 ácido (Z)-3-(4-clorofenil)-2-(((2R,3S,4R,5S,6S)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)acrílico (RX-7);
 ácido (Z)-3-(2-bromofenil)-2-(((2R,3S,4R,5R,6S)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)acrílico (RX-8);
 ácido (Z)-3-(3-metoxifenil)-2-(((2R,3S,4R,5S,6S)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetra-hidro-2H-piran-2-il)oxi)acrílico (RX-9);
 30 ácido (Z)-3-(3-(trifluorometil)fenil)-2-(((2R,3S,4R,5S,6S)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)acrílico (RX-10);
 ácido (Z)-3-(2-clorofenil)-2-(((2R,3S,4R,5R,6S)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)acrílico (RX-11);
 35 ácido (Z)-3-(4-clorofenil)-2-(((2R,3S,4R,5R,6S)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)acrílico (RX-12);
 ácido (Z)-3-(2-fluorofenil)-2-(((2R,3S,4R,5S,6S)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)acrílico (RX-13);
 ácido (Z)-3-([1,1'-bifenil]-3-il)-2-(((2R,3S,4R,5S,6S)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)acrílico (RX-14);
 40 ácido (Z)-3-(tiofen-2-il)-2-(((2R,3S,4R,5S,6S)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)acrílico (RX-15);
 ácido (Z)-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-(((2R,3S,4R,5S,6S)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)acrílico (RX-16);
 ácido (Z)-3-(3-fluorofenil)-2-(((2R,3S,4R,5R,6S)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)acrílico

- (RX-17);
ácido (*Z*)-3-(*m*-tolil)-2-(((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*,6*S*)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2*H*-piran-2-il)oxi)acrílico (RX-18);
5 ácido (*Z*)-3-(*m*-tolil)-2-(((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2*H*-piran-2-il)oxi)acrílico (RX-19);
ácido (*Z*)-3-(3-(trifluorometil)fenil)-2-(((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-tetrahidro-2*H*-piran-2-il)oxi)acrílico (RX-20);
ácido (*Z*)-3-(2-clorofenil)-2-(((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*,6*S*)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2*H*-piran-2-il)oxi)acrílico (RX-21);
10 ácido (*Z*)-3-(3-metoxifenil)-2-(((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-tetrahidro-2*H*-piran-2-il)oxi)acrílico (RX-22);
ácido (*Z*)-3-([1,1'-bifenil]-3-il)-2-(((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-tetrahidro-2*H*-piran-2-il)oxi)acrílico (RX-23);
15 ácido (*Z*)-3-(3-bromofenil)-2-(((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2*H*-piran-2-il)oxi)acrílico (RX-24);
ácido (*Z*)-3-(3-fluorofenil)-2-(((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*,6*S*)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2*H*-piran-2-il)oxi)acrílico (RX-25);
ácido (*Z*)-3-(2-bromofenil)-2-(((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*,6*S*)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2*H*-piran-2-il)oxi)acrílico (RX-26);
20 ácido (*Z*)-3-(tiofen-2-il)-2-(((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2*H*-piran-2-il)oxi)acrílico (RX-27);
ácido (*Z*)-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-(((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-tetrahidro-2*H*-piran-2-il)oxi)acrílico (RX-28); y
ácido (*Z*)-3-(4-bromofenil)-2-(((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*,6*S*)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2*H*-piran-2-il)oxi)acrílico (RX-30).
25

FIGURA 1

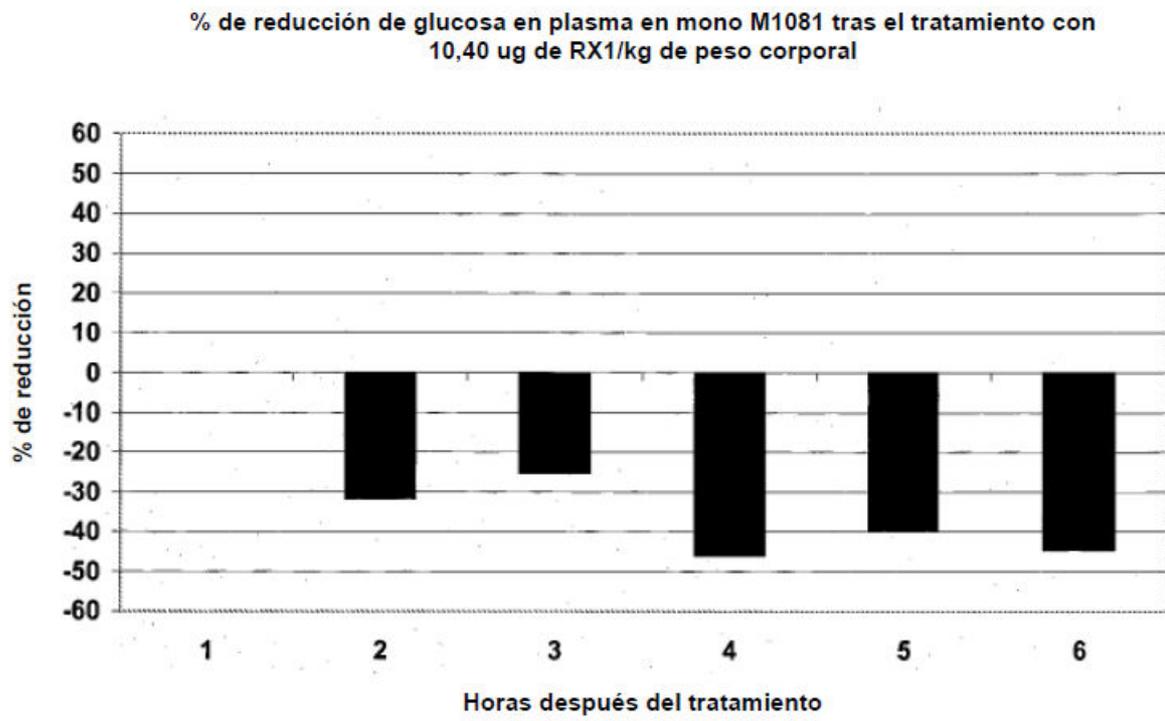


FIGURA 2

