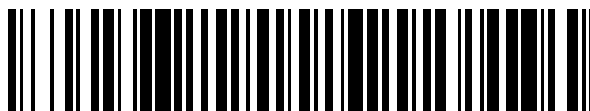


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 728 246**

51 Int. Cl.:

**C07D 309/10** (2006.01)

**C07H 5/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.11.2013 PCT/US2013/070556**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.05.2014 WO14081660**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.11.2013 E 13802774 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2019 EP 2925735**

54 Título: **Inhibidores del cotransportador 1 de sodio-glucosa**

30 Prioridad:

**20.11.2012 US 201261728373 P**

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

**23.10.2019**

73 Titular/es:

**LEXICON PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)  
8800 Technology Forest Place  
The Woodlands, TX 77381, US**

72 Inventor/es:

**CARSON, KENNETH GORDON;  
GOODWIN, NICOLE CATHLEEN;  
HARRISON, BRYCE ALDEN;  
RAWLINS, DAVID BRENT;  
STROBEL, ERIC y  
ZAMBROWICZ, BRIAN**

74 Agente/Representante:

**SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro**

ES 2 728 246 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Inhibidores del cotransportador 1 de sodio-glucosa

5 **1. CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a compuestos que pueden utilizarse para inhibir el cotransportador 1 de sodio-glucosa (SGLT1, por sus siglas en inglés), a composiciones que los comprenden y a métodos de utilización de los mismos.

10 **2. ANTECEDENTES**

La diabetes mellitus de tipo 2 es una enfermedad crónica caracterizada por hiperglucemia causada por la producción hepática de glucosa, una deficiencia en la secreción de insulina y/o resistencia periférica a la insulina. En los últimos años, se han dirigido esfuerzos considerables a encontrar maneras de tratar la enfermedad. Un enfoque relativamente nuevo es la inhibición del cotransportador de sodio-glucosa (SGLT), que reduce los niveles sanguíneos de glucosa mediante la eliminación de la glucosa del torrente sanguíneo.

Bajo condiciones normales, la glucosa plasmática es filtrada en los glomérulos renales y en individuos sanos resulta reabsorbida prácticamente por completo (Obermeier, M., et al., Drug Metabolism Disposition 38(3):405-414, 406, 2010). Esa reabsorción está mediada por dos cotransportadores de glucosa dependientes de sodio: SGLT1 y SGLT2. SGLT1 se expresa en el intestino, corazón y riñón, mientras que SGLT2 se expresa principalmente en el túbulo proximal de la nefrona. *Id.* Aunque se han descrito compuestos que inhiben ambos transportadores, la investigación se ha centrado en gran parte en encontrar inhibidores selectivos de SGLT2. Ello se debe, en parte, a que se ha encontrado en el intestino un transportador de SGLT1 defectuoso que es responsable de algunos trastornos de malabsorción de la glucosa y galactosa, y a la creencia de que la inhibición de SGLT1, por lo tanto, podría verse seguida de efectos adversos inaceptables. *Id.* De esta manera, la mayoría de inhibidores de SGLT actualmente en ensayo clínico, incluyendo la dapagliflozina, canagliflozina y empagliflozina, son inhibidores selectivos de SGLT2.

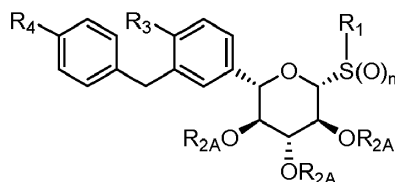
Sin embargo, los últimos resultados de ensayo clínico sugieren que la inhibición de SGLT1 pueden proporcionar beneficios que se extienden más allá de los proporcionados meramente por la inhibición de la reabsorción de la glucosa. Ver, p.ej., la solicitud publicada de patente US nº US-2011-0218159. En particular, se cree que la inhibición de SGLT1 puede incrementar los niveles de péptido-1 similar al glucagón (GLP-1, por sus siglas en inglés). Ver, p.ej., Moriya R. et al., Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 297: E1358-E1365 (2009). Varios fármacos bien conocidos para la diabetes, entre ellos sitagliptina, vildagliptina y saxagliptina, funcionan mediante la inhibición de la peptidasa IV (DPP-4), que es el enzima responsable de la degradación de GLP-1.

35 **3. SUMARIO DE LA INVENCION**

La presente invención se basa en el resultado de nuevos y potentes inhibidores del cotransportador 1 de sodio-glucosa (SGLT1). Son inhibidores particulares, inhibidores selectivos de SGLT1. Algunos inhibidores particulares presentan una baja exposición sistémica.

La presente invención se refiere, en parte, a composiciones que comprenden, y a métodos que utilizan, compuestos de fórmula:

45



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 50 R<sub>1</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-10</sub> sustituido opcionalmente, cicloalquilo C<sub>1-5</sub>, o heterociclo de 5 elementos, en donde la sustitución opcional es con uno o más R<sub>1A</sub>;  
 cada R<sub>1A</sub> es independientemente amino, éster, amida, tior, ácido carboxílico, ciano, halo, hidroxilo o alcoxi C<sub>1-4</sub> sustituido opcionalmente, cicloalquilo C<sub>1-5</sub>, o heterociclo de 5 elementos, en donde la sustitución opcional es con uno o más R<sub>1B</sub>;  
 55 cada R<sub>1B</sub> es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub>, halo o hidroxilo,  
 n es 0, 1 ó 2,  
 cada R<sub>2A</sub> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> o acilo,  
 R<sub>3</sub> es independientemente halo, hidroxilo o alquilo C<sub>1-10</sub> sustituido opcionalmente o alcoxi C<sub>1-10</sub>, en donde la sustitución opcional es con uno o más R<sub>3A</sub>;

cada  $R_{3A}$  es independientemente amino, éster, amida, tiol, ácido carboxílico, ciano, halo, hidroxilo o alcoxi  $C_{1-4}$  sustituido opcionalmente, cicloalquilo  $C_{1-5}$ , o heterociclo de 5 elementos, en donde la sustitución opcional es con uno o más  $R_{3B}$ ;

cada  $R_{3B}$  es independientemente alquilo  $C_{1-4}$ , amino, ciano, halo o hidroxilo,

5  $R_4$  es  $-R_{4A}$  o  $-OR_{4A}$

$R_{4A}$  es:

- alquilo  $C_{1-10}-N(R_{4C})_2$ ,
- alquilo  $C_{1-10}-N(R_{4C})C(O)R_{4C}$ ,
- alquilo  $C_{1-10}-C(O)N(R_{4C})_2$ ,
- 10 – alquil  $C_{1-10}-C(O)N(R_{4C})$ -alquilo  $C_{0-6}-C(O)R_{4C}$ ,
- alquil  $C_{1-10}-C(O)N(R_{4C})$ -alquilo  $C_{0-6}-C(O)N(R_{4C})_2$ ,
- alquil  $C_{1-10}-N(R_{4C})C(O)$ -alquilo  $C_{0-6}-N(R_{4C})_2$ , o
- alquil  $C_{1-10}-N(R_{4C})C(O)$ -alquilo  $C_{0-6}-N(R_{4C})C(O)R_{4C}$

15 cada  $R_{4C}$  es independientemente amino, amido, azo, carbonilo, carboxilo, ciano, formilo, guanidino, halo, hidroxilo, imido, imino, isotiocianato, nitrilo, nitro, nitroso, nitroxi, oxo, sulfanilo, sulfinilo, sulfonilo, tial, tiocianato, tiona, tiourea, urea o  $X_1$ ,  $X_1-L_1-X_2$ , o  $X_1-L_1-X_2-L_2-X_3$ , en donde cada  $X_1$ ,  $X_2$  y  $X_3$  es, independientemente, alquilo  $C_{1-4}$  sustituido opcionalmente, cicloalquilo  $C_{1-6}$ , heterociclo de 5 o 6 elementos, o arilo, en el que la sustitución opcional es con uno o más  $R_{4D}$ , y cada uno de  $L_1$  y  $L_2$  es, independientemente, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido opcionalmente o

20 heteroalquilo de 1 a 10 elementos, en el que la sustitución opcional es con uno o más  $R_{4E}$ ,

cada  $R_{4D}$  es, independientemente,  $R_{4E}$  o alquilo  $C_{1-6}$  sustituido opcionalmente con uno o más  $R_{4E}$ , y

cada  $R_{4E}$  es, independientemente, amino, amido, azo, carbonilo, carboxilo, ciano, formilo, guanidino, halo, hidroxilo, imido, imino, isotiocianato, nitrilo, nitro, nitroso, nitroxi, oxo, sulfanilo, sulfinilo, sulfonilo, tial, tiocianato, tiona o urea.

#### 25 4. BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Determinados aspectos de la presente invención podrían entenderse en referencia a las figuras.

30 La figura 1A muestra el efecto de cinco compuestos de la invención, administrados a una dosis de 1,0 mg/kg ("mpk") una vez al día durante cuatro días, sobre los niveles sanguíneos de glucosa de ratones C57/Blk6 macho de 18 semanas de edad tras ser alimentados con un pienso que contenía glucosa seis horas después de la dosis final. Las superficies bajo la curva para cada animal en el experimento se muestran en la figura 1B.

La figura 2 muestra el efecto de los compuestos sobre tGLP-1 plasmático en comparación con el vehículo, para cada ratón.

35 La figura 3 muestra el efecto del compuesto sobre la glucosa cecal de los ratones.

La figura 4 muestra la reducción dependiente de la dosis, de la excursión glucémica tras recibir un reto de glucosa administrado 15 horas después de administrar un compuesto de la invención. El compuesto se había administrado diariamente durante 22 días en ratones KKay macho de 12 semanas alimentados con una dieta rica en grasa al 45%.

40 La figura 5A muestra el efecto del compuesto sobre los niveles de HbA1c del ratón tras 26 días de administración.

La figura 5B muestra el cambio en los niveles de HbA1c en el ratón entre los días 0 y 27.

La figura 6 muestra el efecto del compuesto sobre la tGLP-1 postprandial del ratón tras 29 días de administración.

#### 45 5. DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente invención se basa en el resultado de nuevos y potentes inhibidores del cotransportador 1 de sodio-glucosa (SGLT1).

##### 50 5.1. Definiciones

A menos que se indique lo contrario, el término "alquilo" se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada con 1 a 20 (p.ej., 1 a 10 o 1 a 4) átomos de carbono. Los grupos alquilo que presentan entre 1 y 4 carbonos se denominan "alquilo inferior". Entre los ejemplos de grupos alquilo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo y dodecilo. Las fracciones cicloalquilo pueden ser monocíclicas o multicíclicas, y entre los ejemplos se incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y adamantilo. Los ejemplos adicionales de fracciones alquilo presentan partes lineales, ramificadas y/o cíclicas (p.ej., 1-etil-4-metil-ciclohexilo). El término "alquilo" incluye hidrocarburos saturados, así como grupos alquenoilo y alquinoilo.

60 A menos que se indique lo contrario, el término "arilo" se refiere a un anillo aromático o a un sistema de anillos aromático o parcialmente aromático compuesto de átomos de carbono y de hidrógeno. Un grupo arilo puede comprender múltiples anillos unidos o fusionados entre sí. Algunas fracciones arilo particulares comprenden entre seis y doce átomos de carbono en sus anillos y se denominan "arilo  $C_{6-12}$ ". Entre los ejemplos de fracciones arilo se incluyen antracenoilo, azulenoilo, bifenilo, fluorenilo, indano, indenilo, naftilo, fenantrenoilo, fenilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno y toliilo.

A menos que se indique lo contrario, los términos “halógeno” y “halo” comprenden flúor, cloro, bromo y yodo.

5 A menos que se indique lo contrario, el término “heteroalquilo” se refiere a una fracción alquilo en la que por lo menos uno de sus átomos de carbono ha sido sustituido por un heteroátomo (p.ej., N, O o S). Fracciones heteroalquilo particulares presentan 1 a 4 elementos, 1 a 10 elementos y 4 a 20 elementos, en las que el número de “elementos” es el número de carbonos o heteroátomos que constituyen la cadena (en este caso, 1 a 4, 1 a 10 o 4 a 20, respectivamente). Los ejemplos comprenden fracciones acetato, amina, amida y cetona.

10 A menos que se indique lo contrario, el término “heteroarilo” se refiere a una fracción arilo en la que por lo menos uno de sus átomos de carbono ha sido sustituido por un heteroátomo (por ejemplo, N, O o S). Entre los ejemplos se incluyen acridinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoquinazolinilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, furilo, imidazolilo, indolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, ftalazinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirimidilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, tetrazolilo, tiazolilo y triazinilo.

15 A menos que se indique lo contrario, el término “heterociclo” se refiere a un anillo monocíclico o policíclico aromático, parcialmente aromático o no aromático, o a un sistema de anillos que comprende carbonos, hidrógenos y por lo menos un heteroátomo (p.ej. N, O o S). Un heterociclo puede comprender múltiples anillos (es decir uno o más) fusionados o unidos entre sí. Los heterociclos incluyen heteroarilos. Entre los ejemplos se incluyen benzo[1,3]dioxolilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo, cinolinilo, furanilo, hidantoinilo, morfolinilo, oxetanilo, oxiranilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopianilo y valerolactamilo.

25 A menos que se indique lo contrario, la expresión “de acción local” se refiere a compuestos que presentan una exposición sistémica baja. Algunos compuestos de acción local particulares presentan una concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ) inferior a 250, 100, 50 o 10 nM al administrarlos por vía oral a una dosis de 10 mg/kg en un ratón, rata o ser humano. La exposición sistémica (p.ej.,  $C_{max}$ ) puede medirse mediante métodos bien conocidos de la técnica, incluyendo la cromatografía líquida-espectrometría de masas.

30 A menos que se indique lo contrario, los términos “controla”, “controlando” y “control” comprenden la prevención de la recurrencia de la enfermedad o trastorno especificado, en un paciente que ya ha sufrido la enfermedad o trastorno, y/o el alargamiento del tiempo durante el que un paciente que ha sufrido la enfermedad o trastorno sigue en remisión. Los términos comprenden modular el umbral, desarrollo y/o duración de la enfermedad o trastorno, o modificar el modo en que un paciente responde a la enfermedad o trastorno.

35 A menos que se indique lo contrario, la expresión “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales preparadas a partir de ácidos o bases no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos y bases inorgánicos y ácidos y bases orgánicos. Entre las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables adecuadas se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, sales metálicas preparadas a partir de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc, o sales orgánicas preparadas a partir de lisina, N,N'-dibenciletildiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaina. Entre los ácidos no tóxicos adecuados se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, ácidos inorgánicos y orgánicos tales como los ácidos acético, algínico, antranílico, benzenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fórmico, fumárico, furoico, galacturónico, glucónico, glucurónico, glutámico, glicólico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, propiónico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, tartárico y p-toluenosulfónico. Entre los ácidos no tóxicos específicos se incluyen los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico y metanosulfónico. Entre los ejemplos de sales específicas se incluyen, de esta manera, las sales hidrocioruro y mesilato. Otras son bien conocidas de la técnica. Ver, p.ej., Remington's Pharmaceutical Sciences, 18a ed. (Mack Publishing, Easton PA: 1990) y Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19a ed. (Mack Publishing, Easton PA: 1995).

50 A menos que se indique lo contrario, los términos “prevenir”, “previniendo” y “prevención” contemplan una acción que se produce antes de que el paciente empiece a sufrir la enfermedad o trastorno especificado, que inhibe o reduce la severidad de la enfermedad o trastorno. En otras palabras, las expresiones comprenden la profilaxis.

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

60 A menos que se indique lo contrario, la expresión “ $IC_{50}$  de SGLT1” es la  $IC_{50}$  de un compuesto determinada utilizando el ensayo de inhibición de SGLT1 humano *in vitro* descrito en los Ejemplos, posteriormente.

65

A menos que se indique lo contrario, la expresión "inhibidor de SGLT1" se refiere a un compuesto que presenta una IC<sub>50</sub> de SGLT1 inferior a 100 nM. Inhibidores de SGLT1 particulares presentan una IC<sub>50</sub> de SGLT1 inferior a 50, 25 o 10 nM.

A menos que se indique lo contrario, la expresión "IC<sub>50</sub> de SGLT2" es la IC<sub>50</sub> de un compuesto determinada utilizando el ensayo de inhibición de SGLT2 humano *in vitro* descrito en los Ejemplos, posteriormente.

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

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

A menos que se indique lo contrario, las expresiones "trata", "que trata" y "tratamiento" contemplan una acción que se produce mientras un paciente sufre una enfermedad o trastorno especificado, que reduce la severidad de la enfermedad o trastorno, o que retrasa o entorpece el avance de la enfermedad o trastorno.

A menos que se indique lo contrario, el término "incluye" presenta el mismo significado que "incluye, aunque sin limitación", y el término "incluye" presenta el mismo significado que "incluye, aunque sin limitación". De manera similar, la expresión "tal como" presenta el mismo significado que la expresión "tal como, pero no limitado a".

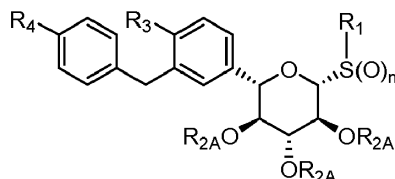
A menos que se indique lo contrario, uno o más adjetivos inmediatamente antes de una serie de sustantivos deben interpretarse como aplicados a cada uno de los sustantivos. Por ejemplo, la expresión "alquilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido" presenta el mismo significado que "alquilo opcionalmente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

Debe indicarse que una fracción química que forma parte de un compuesto de mayor tamaño puede indicarse utilizando un nombre asignado comúnmente al grupo en el caso de que aparezca en forma de molécula individual, o un nombre asignado comúnmente al radical del mismo. Por ejemplo, a los términos "piridina" y "piridilo" se les asigna el mismo significado en el caso de que se utilicen para referirse a un grupo unido a otros grupos químicos. De esta manera, las dos expresiones "XOH, en el que X es piridilo" y "XOH, en el que X es piridina" presentan el mismo significado, y comprenden los compuestos piridín-2-ol, piridín-3-ol y piridín-4-ol.

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

## 5.2. Compuestos

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula:



5

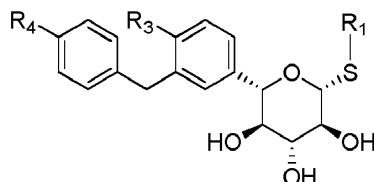
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- $R_1$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-10}$  sustituido opcionalmente, cicloalquilo  $C_{1-5}$ , o heterociclo de 5 elementos, en donde la sustitución opcional es con uno o más  $R_{1A}$ ,  
 cada  $R_{1A}$  es independientemente amino, éster, amida, tiol, ácido carboxílico, ciano, halo, hidroxilo o alcoxi  $C_{1-4}$  sustituido opcionalmente, cicloalquilo  $C_{1-5}$ , o heterociclo de 5 elementos, en donde la sustitución opcional es con uno o más  $R_{1B}$ ;  
 cada  $R_{1B}$  es independientemente alquilo  $C_{1-4}$ , halo o hidroxilo,  
 $n$  es 0, 1 ó 2,  
 cada  $R_{2A}$  es independientemente hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$  o acilo,  
 $R_3$  es independientemente halo, hidroxilo o alquilo  $C_{1-10}$  sustituido opcionalmente o alcoxi  $C_{1-10}$ , en donde la sustitución opcional es con uno o más  $R_{3A}$ ;  
 cada  $R_{3A}$  es independientemente amino, éster, amida, tiol, ácido carboxílico, ciano, halo, hidroxilo o alcoxi  $C_{1-4}$  sustituido opcionalmente, cicloalquilo  $C_{1-5}$ , o heterociclo de 5 elementos, en donde la sustitución opcional es con uno o más  $R_{3B}$ ;  
 cada  $R_{3B}$  es independientemente alquilo  $C_{1-4}$ , amino, ciano, halo o hidroxilo,  
 $R_4$  es  $-R_{4A}$  o  $-OR_{4A}$   
 $R_{4A}$  es:

- alquilo  $C_{1-10}-N(R_{4C})_2$ ,
- alquilo  $C_{1-10}-N(R_{4C})C(O)R_{4C}$ ,
- alquilo  $C_{1-10}-C(O)N(R_{4C})_2$ ,
- alquil  $C_{1-10}-C(O)N(R_{4C})$ -alquilo  $C_{0-6}-C(O)R_{4C}$ ,
- alquil  $C_{1-10}-C(O)N(R_{4C})$ -alquilo  $C_{0-6}-C(O)N(R_{4C})_2$ ,
- alquil  $C_{1-10}-N(R_{4C})C(O)$ -alquilo  $C_{0-6}-N(R_{4C})_2$ , o
- alquil  $C_{1-10}-N(R_{4C})C(O)$ -alquilo  $C_{0-6}-N(R_{4C})C(O)R_{4C}C(O)R_{4C}$

- cada  $R_{4C}$  es independientemente amino, amido, azo, carbonilo, carboxilo, ciano, formilo, guanidino, halo, hidroxilo, imido, imino, isotiocianato, nitrilo, nitro, nitroso, nitroxi, oxo, sulfanilo, sulfinilo, sulfonilo, tial, tiocianato, tiona, tiourea, urea o  $X_1$ ,  $X_1-L_1-X_2$ , o  $X_1-L_1-X_2-L_2-X_3$ , en donde cada  $X_1$ ,  $X_2$  y  $X_3$  es, independientemente, alquilo  $C_{1-4}$  sustituido opcionalmente, cicloalquilo  $C_{1-6}$ , heterociclo de 5 o 6 elementos, o arilo, en el que la sustitución opcional es con uno o más  $R_{4D}$ , y cada uno de  $L_1$  y  $L_2$  es, independientemente, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido opcionalmente o heteroalquilo de 1 a 10 elementos, en el que la sustitución opcional es con uno o más  $R_{4E}$ ,  
 cada  $R_{4D}$  es, independientemente,  $R_{4E}$  o alquilo  $C_{1-6}$  sustituido opcionalmente con uno o más  $R_{4E}$ , y  
 cada  $R_{4E}$  es, independientemente, amino, amido, azo, carbonilo, carboxilo, ciano, formilo, guanidino, halo, hidroxilo, imido, imino, isotiocianato, nitrilo, nitro, nitroso, nitroxi, oxo, sulfanilo, sulfinilo, sulfonilo, tial, tiocianato, tiona o urea.

Una realización de la invención comprende compuestos de fórmula:



45

En referencia a las fórmulas mostradas en la presente memoria, compuestos particulares de la invención son monómeros.

50 En referencia a las fórmulas mostradas en la presente memoria, en particular compuestos de la invención,  $R_1$  es alquilo  $C_{1-4}$  sustituido opcionalmente (p.ej., metilo, etilo o propilo).

En referencia a las fórmulas mostradas en la presente memoria, en particular compuestos de la invención,  $n$  es 0. En otras,  $n$  es 1. En otras,  $n$  es 2.

En referencia a las fórmulas mostradas en la presente memoria, en una realización, por lo menos un  $R_{2A}$  es acilo.

5 En referencia a las fórmulas mostradas en la presente memoria, en particular compuestos de la invención,  $R_3$  es alquilo  $C_{1-4}$  sustituido opcionalmente (p.ej., metilo, etilo o propilo). En otras,  $R_3$  es halo (p.ej., cloro). En otras,  $R_3$  es alcoxi  $C_{1-4}$  sustituido opcionalmente.

10 En referencia a las fórmulas mostradas en la presente memoria, en particular compuestos de la invención,  $R_4$  es  $R_{4A}$ . En otras,  $R_4$  es  $-OR_{4A}$ . En una realización,  $R_{4A}$  es alquilo  $C_{4-10}$  sustituido opcionalmente. En otra,  $R_{4A}$  es heteroalquilo de 4 a 10 elementos sustituido opcionalmente. En realizaciones particulares,  $R_{4A}$  es: alquilo- $C_{1-10}$ - $N(R_{4C})_2$ , -alquilo  $C_{1-10}$ - $N(R_{4C})C(O)R_{4C}$ ; -alquilo  $C_{1-10}$ - $C(O)N(R_{4C})_2$ ; -alquil  $C_{1-10}$ - $C(O)N(R_{4C})$ -alquilo  $C_{0-6}$ - $C(O)R_{4C}$ , -alquil  $C_{1-10}$ - $C(O)N(R_{4C})$ -alquilo  $C_{0-6}$ - $C(O)N(R_{4C})_2$ , -alquil  $C_{1-10}$ - $N(R_{4C})C(O)$ -alquilo  $C_{0-6}$ - $N(R_{4C})_2$ , o -alquil  $C_{1-10}$ - $N(R_{4C})C(O)$ -alquilo  $C_{0-6}$ - $N(R_{4C})C(O)R_{4C}$ .

15 Compuestos particulares de la invención son inhibidores de SGLT1 y presentan una  $IC_{50}$  de SGLT1 inferior a 50, 25 o 10 nM.

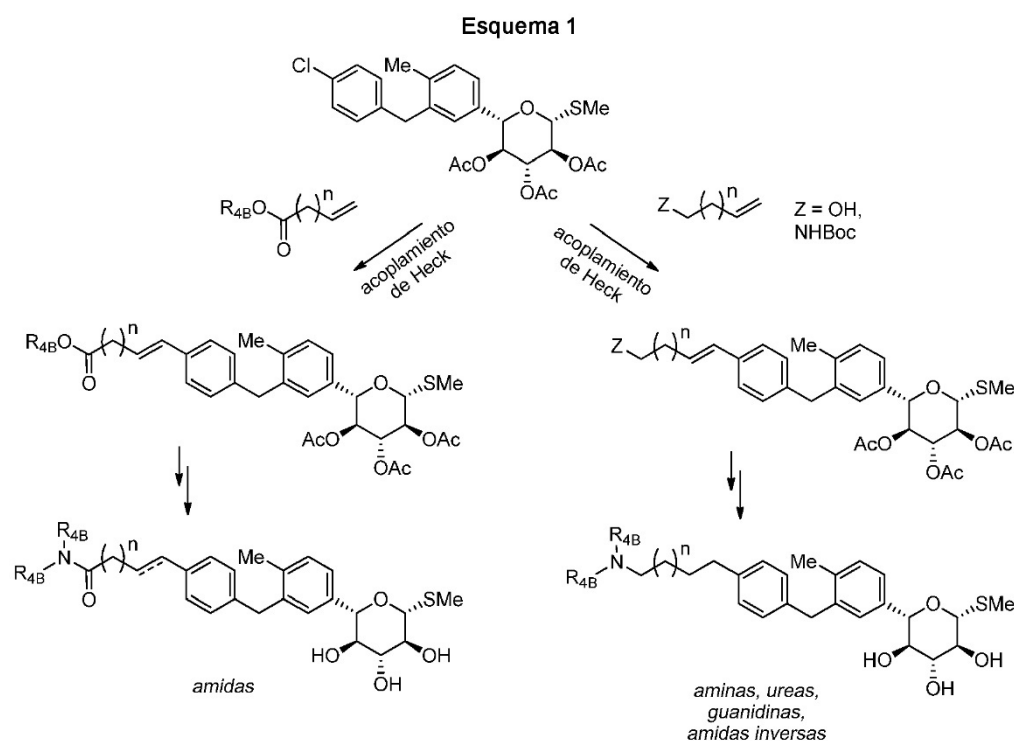
20 Compuestos particulares de la invención actúan localmente en el intestino y presentan una exposición sistémica baja. Una exposición sistémica baja puede proporcionar beneficios, incluyendo menos efectos adversos fuera de diana y una inhibición reducida de SGLT2.

25 Entre los ejemplos de exposición sistémica baja se incluyen una concentración máxima ( $C_{max}$ ) inferior a 3000 nM al administrarla por vía oral en ratones a una dosis de 150 mg/kg; una  $C_{max}$  inferior a 500 nM al administrarla por vía oral en ratones a una dosis de 50 mg/kg, o una  $C_{max}$  inferior a 100 nM al administrarla por vía oral en ratones a una dosis de 15 mg/kg. En una realización particular de la invención, un compuesto de la invención presenta una  $C_{max}$  plasmática inferior a 250, 100, 50 o 10 nM al administrarlo por vía oral a una dosis de 10 mg/kg en un ratón, rata o ser humano. La exposición se determina mediante la medición del contenido plasmático de fármaco mediante cromatografía líquida-espectrometría de masas, una técnica bien conocida.

### 30 5.3. Síntesis

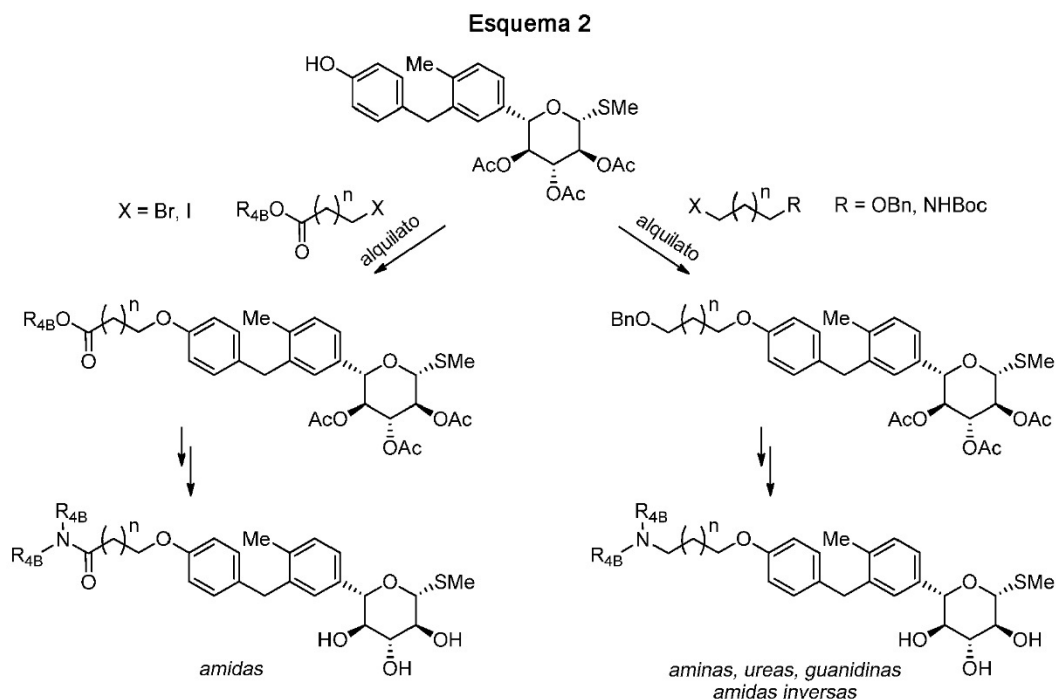
Pueden prepararse compuestos de la invención mediante métodos conocidos de la técnica, mediante los métodos generales y específicos descritos en la presente memoria y mediante adaptación o modificación de estos métodos, que puede llevar a cabo fácilmente el experto ordinario en la materia.

35 El Esquema 1 representa un enfoque general según se aplica en un subgrupo particular de compuestos de la invención.

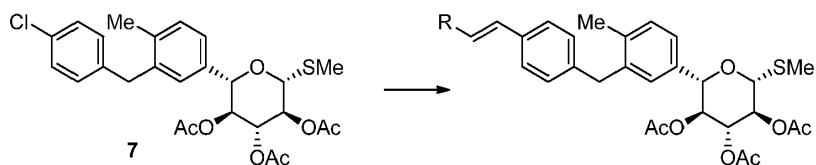


40

Otro enfoque general se representa mediante el Esquema 2:

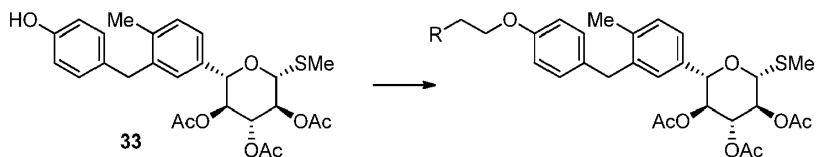


5 En referencia a los esquemas 1 y 2, se muestra posteriormente un procedimiento general para la reacción de Heck de un cloruro de arilo, en referencia a un compuesto específico dado a conocer en los Ejemplos:



10 En éste, se carga un vial de microondas con triacetato de (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-clorobencil)-4-metilfenil)-6-(metilitio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triilo (7, 1,0 equivalentes), sustrato de olefina de Heck (3,0 equivalentes), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (0,2 equivalentes), tetrafluoroborato de tri(terc-butil)fosfonio (0,8 equivalentes), diciclohexilmetilamina (3,0 equiv.) y N-metilpirrolidinona (0,1 M). Se calentó la reacción en un microondas a 160°C durante 20 minutos. La reacción se filtró por Celite con exceso de EtOAc. La capa orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O, solución acuosa saturada de NaHSO<sub>4</sub> y solución hipersalina. Se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. La cromatografía flash proporcionó el aducto de Heck.

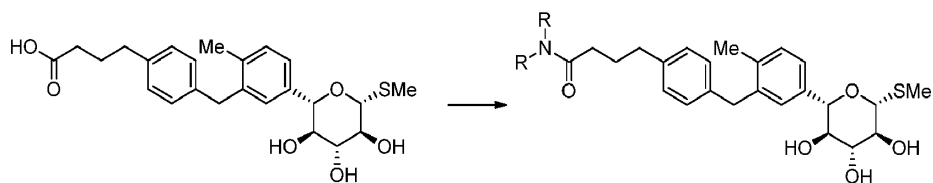
20 Un procedimiento general para la alquilación de un fenol se muestra posteriormente, en referencia a un compuesto específico dado a conocer en los Ejemplos:



25 En éste, a una mezcla de triacetato de (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-hidroxibencil)-4-metilfenil)-6-(metilitio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triilo (33, 1 equivalente) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 equivalentes) en DMF bajo nitrógeno se añade haluro de alquilo (1,5 equivalentes). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, después se diluyó con Et<sub>2</sub>O. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y solución hipersalina (con reextracción), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice.

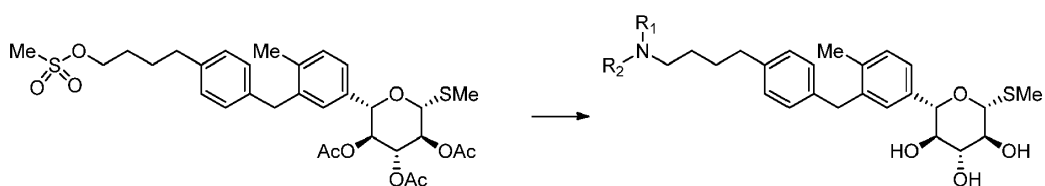
Se muestra posteriormente un procedimiento general para el acoplamiento de amidas con HATU.





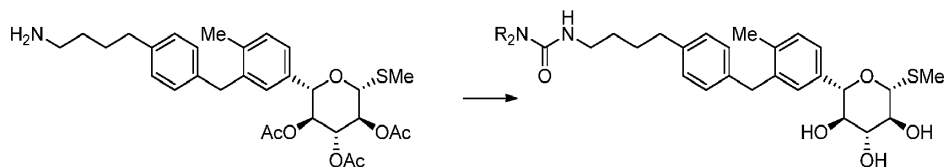
5 En éste, se combinó sustrato de ácido carboxílico (1 equivalente), amina (1,5 equivalentes), HATU (1,2 equivalentes) y DIPEA (3 equivalentes) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0,2 M) y se agitó durante 1 a 16 horas a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa, proporcionando el compuesto deseado después de la liofilización.

10 Se muestra a continuación un procedimiento general para el desplazamiento nucleofílico de aminas de un mesilato de alquilo:



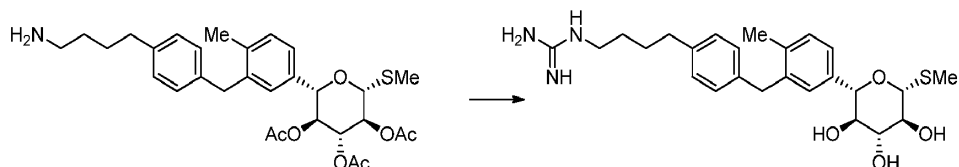
15 En éste, se calentó amina (2,5 equivalentes), yoduro sódico catalítico y mesilato de alquilo (1,0 equivalentes) a  $80^\circ\text{C}$  en isopropanol/ $\text{CH}_3\text{CN}$  (1:1 v:v). Tras la conversión completa, se enfrió la reacción hasta la temperatura ambiente, se diluyó con MeOH y se añadió metóxido sódico. La desprotección con acetato típicamente se completa en 30 minutos. Se eliminaron los volátiles al vacío y el residuo en bruto se purificó mediante HPLC preparativa, proporcionando el compuesto deseado tras la liofilización.

20 Se muestra a continuación un procedimiento general para la formación de urea a partir de amina primaria:



25 En éste, a una solución de alquilamina (1 equivalente) y clorocarbonato de 4-nitrofenilo (1,2 equivalentes) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se añadió trietilamina (1,4 equivalentes). La reacción se agitó durante 4 horas y después se añadió amina ( $\text{R}_2\text{NH}$ , 1,4 equivalentes) y DIPEA (1,5 equivalentes). La reacción se agitó durante 90 minutos, después se diluyó con EtOAc, se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado y solución hipersalina (con reextracción), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se diluyó con MeOH y se añadió metóxido sódico. La desprotección con acetato típicamente se completa en 30 minutos. Se eliminaron los volátiles al vacío y el residuo en bruto se purificó mediante HPLC preparativa, proporcionando el compuesto deseado tras la liofilización.

Se muestra a continuación un procedimiento general para la formación de guanidina a partir de amina primaria:



35 En éste, a una solución de alquilamina (1 equivalente, 0,090 mmoles) y nitrato de 3,5-dimetil-1H-pirazol-1-carboximidamida (3,6 equivalentes) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  se añadió DIPEA (4 equivalentes). La reacción se calentó a  $70^\circ\text{C}$  durante 2 horas, después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH y se trató con metóxido sódico durante 1 hora. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa, proporcionando el compuesto deseado tras la liofilización.

#### 5.4. Métodos de utilización

La presente exposición se refiere a métodos de tratamiento o controlar de enfermedades y trastornos cardiovasculares, enfermedades y trastornos metabólicos, enfermedades y trastornos intestinales y determinados tipos de cáncer.

5 Una realización de la exposición se refiere a métodos de tratamiento de una enfermedad o trastorno cardiovascular o metabólico, que comprende administrar en el paciente que lo necesita una cantidad segura y eficaz de un inhibidor de SGLT1 de la invención (es decir, un compuesto dado a conocer en la presente memoria). Entre las enfermedades y trastornos cardiovasculares particulares se incluyen aterosclerosis, enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes (tipos 1 y 2), trastornos asociados a hemoconcentración (p.ej., hemocromatosis, policitemia vera), hiperglucemia, hipertensión, hipomagnesemia, hiponatremia, trastornos lipídicos, obesidad, insuficiencia renal (p.ej., insuficiencia renal de estadio 1, 2 o 3) y síndrome X. Pacientes particulares sufren de, o están en riesgo de sufrir de, diabetes mellitus de tipo 2.

15 Otra realización de la exposición comprende métodos de tratamiento o control del síndrome del intestino irritable con predominio de estreñimiento (IBS-C, por sus siglas en inglés) o estreñimiento crónico en un paciente, que comprende administrar en el paciente que lo necesita una cantidad segura y eficaz de un inhibidor de SGLT1 de la invención.

20 Otra realización de la exposición comprende métodos de tratamiento o control del cáncer en un paciente, que comprende administrar en un paciente que lo necesita, una cantidad segura y eficaz de un inhibidor de SGLT1 de la invención. Son tipos particulares de cáncer las células de cáncer que muestran una expresión incrementada del gen de SGLT. Ver, p.ej., Calvo M.B. Et al., Int. J. Endocrinology, vol. 2010, artículo ID n° 205357. Entre los ejemplos se incluyen cáncer pancreático y cáncer pulmonar.

25 En determinadas realizaciones de la exposición, se administra un compuesto de la invención complementariamente a otro fármaco o ingrediente farmacológicamente activo ("agente terapéutico"). En el tratamiento de una enfermedad o trastorno cardiovascular o metabólico, entre los ejemplos de segundos agentes terapéuticos se incluyen los que se conoce que resultan útiles en su tratamiento, tales como agentes antidiabéticos, agentes antihiper-glucémicos, agentes hipolipidémicos/reductores de lípidos, agentes antiobesidad, agentes antihipertensivos y supresores del apetito.

30 Entre los ejemplos de agentes antidiabéticos se incluyen bis-guanidas (p.ej., metformina y fenformina), inhibidores de glucosidasa (p.ej., acarbosa y miglitol), insulinas (incluyendo secretagogos de insulina y sensibilizadores de insulina), meglitinidas (p.ej., repaglinida), sulfonilureas (p.ej., glibeprida, glibúrido, gliclazida, clorpropamida y glipizida), combinaciones de biguanida/glibúrido (p.ej., Glucovance), tiazolidindionas (p.ej., troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona), agonistas de PPAR-alfa, agonistas de PPAR-gamma, agonistas duales de PPAR alfa/gamma, inhibidores de glucógeno fosforilasa, inhibidores de proteína de unión a ácidos grasos (aP2), péptido 1 de tipo glucocagón (GLP-1) u otros agonistas del receptor de GLP-1 e inhibidores de dipeptidilpeptidasa IV (DPP-4).

Entre los ejemplos de meglitinidas se incluyen nateglinida (Novartis) y KAD1229 (PF/Kissei).

40 Entre los ejemplos de tiazolidindionas se incluyen MCC-555 de Mitsubishi (dados a conocer en la patente US n° 5.594.016, GL-262570 de Glaxo-Wellcome, englitazona (CP-68722, Pfizer), darglitazona (CP-86325, Pfizer, isaglitazona (MIT/J&J), JTT-501 (JPNT/P&U), L-895645 (Merck), R-119702 (Sankyo/WL), NN-2344 (Dr. Reddy/NN), o YM-440 (Yamanouchi).

45 Entre los ejemplos de agonistas de PPAR-alfa, agonistas de PPAR-gamma y agonistas dobles de PPAR alfa/gamma se incluyen muraglitazar, peliglitazar, AR-H039242 (Astra/Zeneca), GW-409544 (Glaxo-Wellcome), GW-501516 (Glaxo-Wellcome), KRP297 (Kyorin Merck), así como los dados a conocer por Murakami et al., Diabetes 47:1841-1847, 1998, documento n° WO 01/21602 y en la patente US n° 6.653.314.

50 Entre los ejemplos de inhibidores de aP2 se incluyen los dados a conocer en la solicitud de patente US n° de serie 09/391.053, presentada el 7 de sept. de 1999, y en la solicitud de patente US n° de serie 09/519.079, presentada el 6 de marzo de 2000, utilizando las dosis indicadas en la presente memoria.

55 Entre los ejemplos de inhibidores de DPP-4 se incluyen sitagliptina (Janiuvia®, Merck), vildagliptina (Galvus®, Novartis), saxagliptina (Onglyza®, BMS-477118), linagliptina (BI-1356), dutogliptina (PHX1149T), gemigliptina (LG Life Sciences), alogliptina (SYR-322, Takeda), los dados a conocer en los documentos n°WO99/38501, n° WO99/46272, n° WO99/67279 (PROBIODRUG), n° WO99/67278 (PROBIODRUG) y n° WO99/61431 (PROBIODRUG), NVP-DPP728A (1-[[[2-[(5-cianopiridin-2-il)amino]etil]amino]acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina) (Novartis) tal como se da a conocer en Hughes et al, Biochemistry, 38(36), 11597-11603, 1999, TSL-225 (ácido triptofil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolín-3-carboxílico (dado a conocer por Yamada et al., Bioorg. & Med. Chem. Lett. 8 (1998) 1537-1540), 2-cianopirrolididas y 4-cianopirrolididas, tal como dan a conocer Ashworth et al, Bioorg. & Med. Chem. Lett., vol. 6, n° 22, páginas 1163-1166 y 2745-2748 (1996), los compuestos dados a conocer en la solicitud de patente US n° de serie 10/899.641, documento n° WO 01/868603 y patente US n° 6.395.767, utilizando dosis tales como las indicadas en las referencias anteriores.

65 Entre los ejemplos de agentes antihiper-glucémicos se incluyen el péptido 1 de tipo glucagón (GLP-1), amida de GLP-1(1-36), amida de GLP-1(7-36), GLP-1(7-37) (tal como se da a conocer en la patente US n° 5.614.492), exenátida

(Amylin/Lilly), LY-315902 (Lilly), liraglutida (NovoNordisk), ZP-10 (Zealand Pharmaceuticals A/S), CJC-1131 (Conjuchem Inc.) y los compuestos dados a conocer en el documento nº WO 03/033671.

Entre los ejemplos de agentes hipolipidémicos/reductores del nivel de lípidos se incluyen los inhibidores de MTP, los inhibidores de la HMG CoA reductasa, los inhibidores de la escualeno sintetasa, los derivados del ácido fíbrico, los inhibidores de ACAT, los inhibidores de lipooxigenasa, los inhibidores de la absorción del colesterol, los inhibidores del cotransportador de Na<sup>+</sup>/ácidos biliares, los reguladores positivos de la actividad de receptor de LDL, los secuestrantes de ácidos biliares, la proteína de transferencia de éster de colesterol (p.ej., inhibidores de CETP, tales como CP-529414 (Pfizer) y JTT-705 (Akros Pharma)) y el ácido nicotínico y derivados del mismo.

Entre los ejemplos de inhibidores de MTP se incluyen los dados a conocer en las patentes US nº 5.595.872, nº. 5.739.135, nº. 5.712.279, nº. 5.760.246, nº. 5.827.875, nº. 5.885.983 y nº nº 5.962.440.

Entre los ejemplos de inhibidores de la HMG CoA reductasa se incluyen mevastatina y compuestos relacionados, tal como se dan a conocer en la patente US nº 3.983.140, lovastatina (mevinolina) y compuestos relacionados, tal como se da a conocer en la patente US nº 4.231.938, pravastatina y compuestos relacionados, tal como se da a conocer en la patente US nº 4.346.227, simvastatina y compuestos relacionados, tal como se da a conocer en la patente US nº 4.448.784 y nº 4.450.171. Entre otros inhibidores de HMG CoA reductasa que pueden utilizarse en la presente memoria se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, fluvastatina, dados a conocer en la patente US nº 5.354.772, cerivastatina, tal como se da a conocer en la patente US nº 5.006.530 y nº 5.177.080; atorvastatina, tal como se da a conocer en la patente US nº 4.681.893, nº 5.273.995, nº 5.385.929 y nº 5.686.104, atavastatina (Nissan/nisvastatina de Sankyo (NK-104)), tal como se da a conocer en la patente US nº 5.011.930, visastatina (Shionogi-Astra/Zeneca (ZD-4522)), tal como se da a conocer en la patente US nº 5.260.440, y compuestos de estatina relacionados, dados a conocer en la patente US nº 5.753.675, análogos pirazol de derivados de mevalonolactona, tal como se da a conocer en la patente US nº 4.613.610, análogos indeno de derivados de mevalonolactona, tal como se da a conocer en la solicitud de patente PCT nº WO 86/03488, 6-[2-(pirrol-1-il sustituido)-alquil]pirán-2-onas y derivados de las mismas, tal como se dan a conocer en la patente US nº 4.647.576, dicloroacetato de SC-45355 de Searle (un derivado de ácido pentanodioico 3-sustituido), análogos imidazol de mevalonolactona, tal como se dan a conocer en la solicitud de patente PCT nº WO 86/07054, derivados de ácido 3-carboxi-2-hidroxi-propano-fosfónico, tal como se dan a conocer en la patente francesa nº 2.596.393, pirrol 2,3-disustituido, derivados furano y tiofeno, tal como se dan a conocer en la solicitud de patente europea nº 0221025, análogos naftilo de mevalonolactona, tal como se dan a conocer en la patente US nº 4.686.237, octahidronaftaleno, tales como las dadas a conocer en la patente US nº 4.499.289, análogos ceto de mevinolina (lovastatina), tal como se dan a conocer en la solicitud de patente europea nº 0142146 A2, y derivados quinolina y piridina, tal como se dan a conocer en la patente US nº 5.506.219 y nº 5.691.322.

Entre los ejemplos de agentes hipolipidémicos se incluyen pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina, atavastatina y ZD-4522.

Entre los ejemplos de compuestos de ácido fosfínico útiles en la inhibición de la HMG-CoA reductasa se incluyen los dados a conocer en la patente nº GB 2205837.

Entre los ejemplos de inhibidores de la escualeno sintetasa se incluyen los  $\alpha$ -fosfono-sulfonatos dados a conocer en la patente US nº 5.712.396, los datos a conocer en Biller et al., J. Med. Chem. 1988, vol. 31, nº 10, pp 1869-1871, incluyendo los (fosfinil-metil)fosfonatos de isoprenoide, así como otros inhibidores conocidos de escualeno sintetasa, tal como los dados a conocer en la patente US. nº 4.871.721 y nº 4.924.024, y en Biller S.A. et al., Current Pharmaceutical Design, 2, 1-40 (1996).

Entre los ejemplos de inhibidores adicionales de escualeno sintetasa adecuados para la utilización en la presente memoria se incluyen los pirofosfonatos de terpenoide dados a conocer en P. Ortiz de Montellano et al., J. Med. Chem., 1977, 20, 243-249, el difosfato de farnesilo análogo A y los análogos pirofosfato de preescualeno (PSQ-PP) tal como se da a conocer en Corey y Volante, J. Am. Chem. Soc. 1976, 98, 1291-1293, fosfinilfosfonatos informados por McClard, R. W. et al., J.A.C.S., 1987, 109, 5544 y los ciclopropanos informados en Capson, T. L., tesis de doctorado, junio de 1987, Dept. Med. Chem. U of Utah, resumen, índice, páginas 16, 17, 40-43, 48-51 y resumen.

Entre los ejemplos de derivados de ácido fíbrico que pueden utilizarse en combinación con los compuestos de la presente invención se incluyen fenofibrato, gemfibrozilo, clofibrato, bezafibrato, ciprofibrato, clinofibrato y similares, probucol, y compuestos relacionados, tal como se da a conocer en la patente US nº 3.674.836, siendo preferentes probucol y gemfibrozilo, secuestrantes de ácido biliar, tales como colestiramina, colestipol y DEAE-Sephadex (Sechalex, Policexida), así como lipostabilo (Rhone-Poulenc), Eisai E-5050 (un derivado de etanolamina N-sustituido), imanixilo (HOE-402), tetrahidrolipstatina (THL), istigmastanilfosforilcolina (SPC, Roche), aminociclodextrina (Tanabe Seiyoku), Ajinomoto AJ-814 (derivado de azuleno), melinamida (Sumitomo), Sandoz 58-035, American Cyanamid CL-277.082 y CL-283.546 (derivados de urea disustituidos), ácido nicotínico, acipimox, acifran, neomicina, ácido p-aminosalicílico, aspirina, derivados poli(dialilmetilamina), tales como los dados a conocer en la patente US nº 4.759.923, la amina cuaternaria poli(cloruro de dialildimetilamonio) y yonenos, tales como los dados a conocer en la patente US nº 4.027.009, y otros agentes reductores conocidos del nivel sérico de colesterol.

- Entre los ejemplos de inhibidor de ACAT que pueden utilizarse en combinación con compuestos de la presente invención se incluyen los dados a conocer en *Drugs of the Future* 24, 9-15 (1999) (avasimiba); Nicolosi et al., *Atherosclerosis* (Shannon, Irel.) (1998), 137(1), 77-85; Ghiselli, Giancarlo, *Cardiovasc. Drug Rev.* (1998), 16(1), 16-30; Smith, C., et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (1996), 6(1), 47-50; Krause et al., editores: Ruffolo, Robert R., Jr.; Hollinger, Manfred A., *Inflammation: Mediators Pathways* (1995), 173-98, Publisher: CRC, Boca Raton, Fla.; Sliskovic et al., *Curr. Med. Chem.* (1994), 1(3), 204-25; Stout et al., *Chemtracts: Org. Chem.* (1995), 8(6), 359-62, o TS-962 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd).
- Entre los ejemplos de agentes hipolipidémicos se incluyen reguladores positivos de la actividad de receptor de LD2, tales como MD-700 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd.) y LY295427 (Eli Lilly).
- Entre los ejemplos de inhibidores de absorción de colesterol se incluyen SCH48461 (Schering-Plough), así como los dados a conocer en *Atherosclerosis* 115, 45-63 (1995) y *J. Med. Chem.* 41, 973 (1998).
- Entre los ejemplos de inhibidores de cotransportador ileal de Na<sup>+</sup>/ácidos biliares se incluyen los compuestos dados a conocer en *Drugs of the Future*, 24, 425-430 (1999).
- Entre los ejemplos de inhibidores de lipooxigenasa se incluyen los inhibidores de 15-lipooxigenasa (15-LO), tales como derivados bencimidazol, tal como se dan a conocer en el documento n° WO 9//12615; inhibidores de 15-LO, tal como se dan a conocer en el documento n° WO 97/12613; isotiazolonas, tal como se dan a conocer en el documento n° WO 96/38144, y los inhibidores de 15-LO, tal como se dan a conocer en Sendobry et al., *Brit. J. Pharmacology* (1997), 120, 1199-1206, y Cornicelli et al., *Current Pharmaceutical Design*, 1999, 5, 11-20.
- Entre los ejemplos de agentes antihipertensivos adecuados para la utilización en combinación con compuestos de la presente invención se incluyen los bloqueantes beta-adrenérgicos, bloqueantes de los canales del calcio (tipo L y tipo T; p.ej., diltiazem, verapamilo, nifedipina, amlodipina y mibefradilo), diuréticos (p.ej., clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclorometiazida, politiazida, benzotiazida, ácido etacrínico, tricinafeno, clortalidona, furosemida, musolimina, bumetamida, triamtreno, amilóride y espironolactona), inhibidores de renina, inhibidores de ACE (p.ej., captopril, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril y lisinopril), antagonistas de receptor de AT-1 (p.ej., losartán, irbesartán y valsartán), antagonistas de receptor de ET (p.ej., sitaxsentán, atrsentán y compuestos dados a conocer en la patente US n° 5.612.359 y n° 6.043.265, antagonistas duales de ET/All (p.ej., compuestos dados a conocer en el documento n° WO 00/01389), inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP), inhibidores de vasopepsidasa (inhibidores duales de NEP-ACE) (p.ej., omapatrilat y gemopatrilat) y nitratos.
- Entre los ejemplos de agentes antiobesidad se incluyen agonistas de beta-3-adrenérgicos, inhibidores de lipasa, inhibidores de recaptación de serotonina (y dopamina), fármacos de receptor beta tiroideo, agonistas de 5HT<sub>2C</sub> (tales como Arena APD-356); antagonistas de MCHR1, tales como Synaptic SNAP-7941 y Takeda T-226926, agonistas de receptor de melanocortina (MC4R), antagonistas de receptor de hormona concentradora de melanina (MCHR) (tales como Synaptic SNAP-7941 y Takeda T-226926), moduladores de receptor de galanina, antagonistas de orexina, agonistas de CCK, antagonista de NPY1 o NPY5, moduladores de NPY2 y NPY4, agonistas de factor liberador de corticotropina, moduladores de receptor 3 de histamina (H3), inhibidores de 11-beta-HSD-1, moduladores de receptor de adinopectina, inhibidores de recaptación o agentes liberadores de monoamina, un factor neurotrófico ciliar (CNTF, tal como AXOKINE, de Regeneron), BDNF (factor neurotrófico derivado de cerebro), leptina y moduladores de receptor de leptina, antagonistas de receptor de canabinoide-1 (tales como SR-141716 (Sanofi) o SLV-319 (Solvay)), y/o un agente anoréctico.
- Entre los ejemplos de agonistas beta-3 adrenérgicos se incluyen AJ9677 (Takeda/Dainippon), L750355 (Merck), o CP331648 (Pfizer) u otros agonistas de beta-3 conocidos, tal como se da a conocer en las patentes US n° 5.541.204, n° 5.770.615, n° 5.491.134, n° 5.776.983 y n° 5.488.064.
- Entre los ejemplos de inhibidores de lipasa se incluyen el orlistat y ATL-962 (Alizyme).
- Entre los ejemplos de inhibidores (o agonistas de receptor de serotonina) de recaptación de serotonina (y dopamina) se incluyen BVT-933 (Biovitrum), sibutramina, topiramato (Johnson & Johnson) y axoquina (Regeneron).
- Entre los ejemplos de compuestos de receptor beta tiroideo se incluyen ligandos de receptor tiroideo, tales como los dados a conocer en los documentos n° WO97/21993 (U. Cal SF), WO99/00353 (KaroBio) y GB98/284425 (KaroBio).
- Entre los ejemplos de inhibidores de la recaptación de monoamina se incluyen fenfluramina, dexfenfluramina, fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina, sertralina, clorfentermina, clorofex, clortermina, piclorex, sibutramina, dexanfetamina, fentermina, fenilpropanolamina y mazindol.
- Entre los ejemplos de agentes anorécticos se incluyen dexanfetamina, fentermina, fenilpropanolamina y mazindol.

## 5.5. Formulaciones farmacéuticas

La presente exposición se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, opcionalmente en combinación con uno o más segundos ingredientes activos, tales como los indicados anteriormente, en la Sección 5.4.

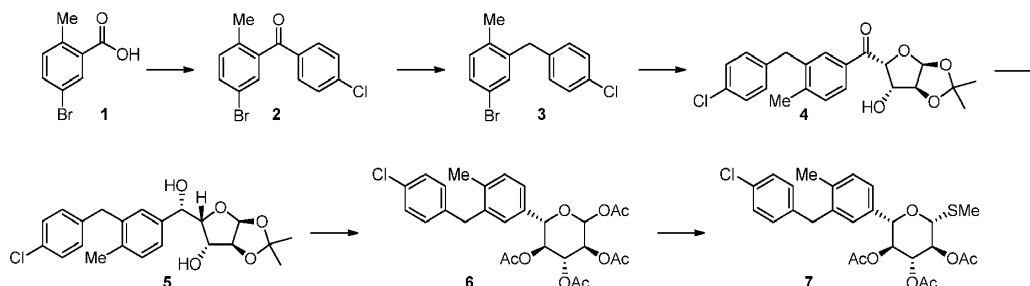
Determinadas composiciones farmacéuticas son formas de administración unitaria individuales adecuadas para la administración oral en el paciente. Entre las formas de administración discretas para la administración oral se incluyen tabletas (p.ej., tabletas masticables), comprimidos, cápsulas y líquidos (p.ej., jarabes saborizados). Tales formas de dosificación contienen cantidades predeterminadas de ingredientes activos y pueden prepararse mediante métodos farmacéuticos bien conocidos por el experto en la materia. Ver, p.ej., Remington's Pharmaceutical Sciences, 18a ed. (Mack Publishing, Easton PA: 1990).

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

Pueden unirse compuestos particulares de la invención a polímeros y/o perlas, que pueden utilizarse para calibrar su administración, metabolismo y/o actividad. Por Ejemplo, pueden unirse determinados compuestos mediante  $R_{4A}$  a perlas diseñadas para la administración entérica en los pacientes.

## 6. EJEMPLOS

### 6.1. Preparación de triacetato de (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-clorobencil)-4-metilfenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triilo (7)



Preparación de (5-bromo-2-metilfenil)(4-clorofenil)metanona (2). Se suspendió ácido 2-metil-4-bromobenzoico (1, 26,0 g, 121 mmoles) y cloruro de oxalilo (13,2 ml, 152 mmoles) en 520 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se añadió gota a gota una cantidad catalítica de DMAP (0,5 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente hasta homogeneizar la reacción. Se eliminaron los volátiles al vacío. El material en bruto se disolvió en 200 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se añadió hidrocloreto de *N,N*-dimetilhidroxilamina (23,6 g, 242 mmoles). La reacción se enfrió a  $0^\circ\text{C}$  y se añadió lentamente trietilamina (55 ml, 399 mmoles). Tras completar la adición de trietilamina, se calentó la reacción hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se desactivó con solución acuosa saturada al 50% de  $\text{NaHSO}_4$ . Se extrajo dos veces la capa acuosa con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y el solvente se eliminó al vacío. La amida de Weinreb resultante (31,3 g, rendimiento: 99%) se utilizó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

Se introdujo la amida de Weinreb (31,3 g, 121 mmoles) en 250 ml de THF seco. Se añadió bromuro de 4-cloromagnesio (1 M en  $\text{Et}_2\text{O}$ , 182 ml, 182 mmoles) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 2 horas. En caso de no completar la reacción, se añadió reactivo de Grignard adicional hasta que la CL-EM indicó que se había completado la reacción. La reacción se desactivó con una solución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ /solución hipersalina (1:1, v:v) y se extrajo dos veces con  $\text{EtOAc}$ . Las capas orgánicas agrupadas, se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y el solvente se eliminó al vacío. Se utilizó (5-bromo-2-metilfenil)(4-clorofenil)metanona (2, 37,0 g, rendimiento: 99%) sin purificación adicional en la etapa siguiente.

RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 7,74 (d,  $J=8,3$  Hz, 2 H), 7,53 (dd,  $J=8,1, 2,0$  Hz, 1 H), 7,46 (d,  $J=8,3$  Hz, 2 H), 7,42 (d,  $J=2,0$  Hz, 1 H), 7,18 (d,  $J=8,1$  Hz, 1 H), 2,26 (s, 3 H). CG-EM ( $\text{CH}_4\text{-Cl}$ )  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 309$ .

Preparación de 4-bromo-2-(4-clorobencil)-1-metilbenceno (3). Se disolvió (5-bromo-2-metilfenil)(4-clorofenil)metanona

(2, 37,0 g, 121 mmoles) y trietilsilano (77,3 ml, 484 mmoles) en 300 ml de CH<sub>3</sub>CN y se enfrió a 0°C. Se añadió BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub> (91 ml, 726 mmoles) y la reacción se calentó a 60°C durante 2 horas. Se utilizó la CG-EM para monitorizar la reacción. Tras completarse, la reacción se enfrió a 0°C y se desactivó con 500 ml de solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Se extrajo la fase acuosa dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con H<sub>2</sub>O y solución hipersalina, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se eliminó el solvente al vacío. El sólido en bruto se suspendió en EtOAc al 20%/hexanos y se pasó por un tapón de sílice para eliminar las sales residuales. La concentración del filtrado proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco (22,0 g, rendimiento: 62%). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,22 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 7,21- 7,31 (m, 3 H), 7,04 (d, *J*=8,3 Hz, 2 H), 7,04 (d, *J*=8,1 Hz, 2 H), 3,91 (s, 2 H), 2,17 (s, 3 H). CG-EM (CH<sub>4</sub>-Cl) [M+H]<sup>+</sup> = 295.

Preparación de (3-(4-clorobencil)-4-metilfenil)((3aS,5R,6S,6aS)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-il)metanona (4). A una solución de ((3aS,5R,6S,6aS)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-il)(morfolino)metanona (25,3 g, 92,6 mmoles) en THF (200 ml) bajo nitrógeno a 0°C se añadió cloruro de terc-butilmagnesio (1 M en THF, 100 ml, 100 mmoles). La solución se agitó a 0°C durante 30 minutos. Simultáneamente, una solución de 4-bromo-2-(4-clorobencil)-1-metilbenceno (3, 32,9 g, 111,1 mmoles) en THF (330 ml) bajo nitrógeno se enfrió a -78°C. Se añadió gota a gota *n*-butil-litio (2,5 M en hexanos, 48 ml, 120 mmoles) mediante jeringa y se agitó durante 10 min. La solución de alcóxido de magnesio se transfirió mediante cánula a la solución de aril-litio a -78°C. La reacción se agitó durante 30 min a -78°C, se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 60 min, se desactivó con 500 ml de una solución 1:1 (v:v) de solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl/solución hipersalina. La capa acuosa se extrajo dos veces con 300 ml de EtOAc. Las capas orgánicas agrupadas, se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se introdujo en 100 ml de EtOAc y se calentó hasta la disolución de la mayor parte de los sólidos. Se añadieron 250 ml de hexanos y el matraz se enfrió en un baño de hielo durante dos horas. Se separó el precipitado blanco mediante filtración y se lavó con EtOAc al 20%/hexano, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (26,09 g, rendimiento: 70%). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,88 (dd, *J*=7,8, 1,8 Hz, 1 H), 7,76 (d, *J*=1,5 Hz, 1 H), 7,29 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 7,26 (d, *J*=8,3 Hz, 2 H), 7,05 (d, *J*=8,3 Hz, 2 H), 6,08 (d, *J*=3,8 Hz, 1 H), 5,28 (d, *J*=2,8 Hz, 1 H), 4,59 (d, *J*=3,5 Hz, 1 H), 4,57 (t, *J*=3,2 Hz, 1 H), 4,01 (s, 2 H), 3,06 (d, *J*=4,0 Hz, 1 H), 2,30 (s, 3 H), 1,37 (s, 3 H). EM (EP+) [M+H]<sup>+</sup> = 403.

Preparación de (3aS,5S,6R,6aS)-5-((S)-(3-(4-clorobencil)-4-metilfenil(hidroxi)-metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-ol (5). Se suspendió (3-(4-clorobencil)-4-metilfenil)((3aS,5R,6S,6aS)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-il)metanona (4, 26,1 g, 64,9 mmoles) y CeCl<sub>3</sub>·7 H<sub>2</sub>O (29,0 g, 77,9 mmoles) en 520 ml de MeOH. Se añadió borohidruro sódico (982 mg, 26,0 mmoles, disueltos en 10 ml de solución acuosa 1 N de NaOH) y los reactivos se solubilizaron lentamente durante aproximadamente 5 minutos. Se añadieron 100 mg adicionales (2,6 mmoles) de borohidruro sódico para desplazar la reacción hasta completarla. La reacción se agitó durante 10 minutos y se desactivó con 500 ml de solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl. Se eliminó la mayor parte de MeOH al vacío y los solventes residuales se diluyeron con una solución 1:1 (v:v) de solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl:solución hipersalina. La capa acuosa se extrajo tres veces con 500 ml de EtOAc. Las capas orgánicas agrupadas, se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. Se utilizó el producto en bruto sin purificación adicional en la etapa siguiente (26,2 g, rendimiento: 99%, >10:1 d.r.). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,14 - 7,31 (m, 5 H), 7,04 (d, *J*=8,3 Hz, 2 H), 6,04 (d, *J*=3,8 Hz, 1 H), 5,24 (t, *J*=3,4 Hz, 1 H), 4,51 (d, *J*=3,8 Hz, 1 H), 4,14 - 4,21 (m, 2 H), 4,04 (d, *J*=1,5 Hz, 1 H), 3,97 (s, 2 H), 2,77 (d, *J*=3,0 Hz, 1 H), 2,20 - 2,27 (m, 3 H), 1,46 (s, 3 H), 1,33 (s, 3 H). EM (EP+) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 422.

Preparación de tetraacetato de (3S,4R,5S,6S)-6-(3-(4-clorobencil)-4-metilfenil)tetrahidro-2H-pirán-2,3,4,5-tetraol (6). Se suspendió (3aS,5S,6R,6aS)-5-((S)-(3-(4-clorobencil)-4-metilfenil(hidroxi)-metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-ol (5, 26,2 g, 64,8 mmoles) en 150 ml de H<sub>2</sub>O y 150 ml de ácido acético glacial. La reacción se calentó a 100°C durante 7 horas. Se eliminaron los solventes al vacío y el residuo en bruto se azeotropó tres veces con tolueno. El material en bruto se sometió a alto vacío durante la noche y siguiente sin purificación adicional.

El material en bruto se disolvió en 350 ml de CH<sub>3</sub>CN. Se añadió trietilamina (57,5 ml, 414 mmoles) y anhídrido acético (46,0 ml, 414 mmoles), seguido de una cantidad catalítica de DMAP (100 mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminaron al vacío aproximadamente 200 ml de CH<sub>3</sub>CN y el resto se diluyó con 600 ml de EtOAc. La capa orgánica se lavó dos veces con solución acuosa saturada al 50% de NaHSO<sub>4</sub>. Las capas acuosas ácidas se reextrajeron con 300 ml de EtOAc. Las capas orgánicas agrupadas, se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se azeotropó dos veces con tolueno y una vez a partir de hexanos, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color beige fácilmente transferible (34,0 g, rendimiento de 92%, mezcla de anómeros α y β).

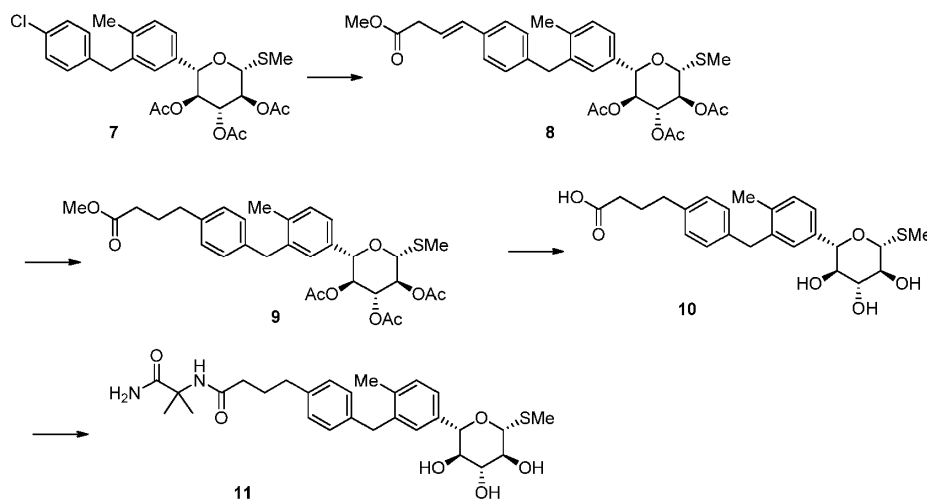
RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,24 (d, *J*=8,3 Hz, 2 H), 7,13 - 7,21 (m, 2H), 7,09 (s, 1 H), 7,01 (d, *J*=8,3 Hz, 2 H), 6,47 (d, *J*=3,5 Hz, 1 Hα), 5,89 (d, *J*=8,3 Hz, 1 Hβ), 5,59 (t, *J*=9,8 Hz, 1 Hα), 5,37 (t, *J*=9,6 Hz, 1 Hβ), 5,23 - 5,31 (m, 1 Hα + 1 Hβ), 5,19 (t, *J*=9,6 Hz, 1 Hβ), 5,14 (t, *J*=9,7 Hz, 1 Hα), 4,82 (d, *J*=10,1 Hz, 1 Hα), 4,51 (d, *J*=9,9 Hz, 1 Hβ), 3,94 (s, 2 H), 2,21 (s, 3 Hα), 2,20 (s, 3 Hα), 2,19 (s, 3 Hβ), 2,11 (s, 3 Hβ), 2,07 (s, 3 Hβ), 2,06 (s, 3 Hα), 2,04 (s, 3 Hα), 2,03 (s, 3 Hβ), 1,79 (s, 3 Hα), 1,77 (s, 3 Hβ). EM (EP+) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 550.

Preparación de triacetato de (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-clorobencil)-4-metilfenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triilo (7). Se añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (19,7 ml, 108,5 mmoles) a una solución de tetraacetato de

(3*S*,4*R*,5*S*,6*S*)-6-(3-(4-clorobencil)-4-metilfenil)tetrahidro-2*H*-pirán-2,3,4,5-tetrailo (**6**, 33,9 g, 63,8 mmoles) y tiourea (9,71 g, 128 mmoles) en 340 ml de dioxano. La reacción se calentó a 80°C durante dos horas, punto en el que el análisis de CL-EM reveló que se había detenido la reacción. Se añadió TMsOTf adicional (2 ml, 10,8 mmoles) y la reacción se agitó durante 1 hora a 80°C. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se llevó a cabo la adición secuencial de yoduro de metilo (11,9 ml, 191 mmoles) seguido de DIPEA (55,6 ml, 319 mmoles), permitiendo la agitación de la reacción durante 18 horas. Se añadieron lentamente 500 ml de H<sub>2</sub>O para desactivar la reacción. La capa acuosa se extrajo dos veces con 300 ml de EtOAc. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa saturada de NaHSO<sub>4</sub> y solución hipersalina, se filtraron y se concentraron al vacío. El sólido en bruto se suspendió en 300 ml de MeOH. La sonicación resultó en la precipitación de un precipitado de color beige pálido, que se filtró y se lavó con MeOH frío. Se concentró el filtrado y el procedimiento de suspensión se repitió una vez más, para la provisión y combinación con el primer lote. Se aisló el producto en forma de anómero beta puro, como sólido de color beige pálido (20,4 g, rendimiento: 60%). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,24 (d, *J*=8,6 Hz, 2 H), 7,10 - 7,18 (m, 2 H), 7,05 (s, 1 H), 7,00 (d, *J*=8,6 Hz, 2 H), 5,34 (dd, *J*=9,6 Hz, 1 H), 5,21 (dd, *J*=9,6 Hz, 1 H), 5,12 (dd, *J*=9,6 Hz, 1 H), 4,53 (d, *J*=9,9 Hz, 1 H), 4,39 (d, *J*=9,9 Hz, 1 H), 3,86 - 4,00 (m, 2 H), 2,19 (s, 3 H), 2,17 (s, 3 H), 2,10 (s, 3 H), 2,01 (s, 3 H), 1,76 (s, 3 H). EM (EP+) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 538.

## 6.2. Preparación de N-(1-amino-2-metil-1-oxopropán-2-il)-4-(4-(2-metil-5-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2*H*-pirán-2-il)bencil)fenil)butanamida (**11**)

20



Preparación de triacetato de (2*S*,3*S*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-(3-(4-((*E*)-4-metoxi-4-oxobut-1-en-1-il)bencil)-4-metilfenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2*H*-pirán-3,4,5-triilo (**8**). Un vial de microondas se cargó con triacetato de (2*S*,3*S*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-(3-(4-(4-clorobencil)-4-metilfenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2*H*-pirán-3,4,5-triilo (**7**), 1,04 g, 2,0 mmoles), but-5-enoato de metilo (600 mg, 6,0 mmoles), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (183 mg, 0,20 mmoles), tetrafluoroborato de tri(terc-butil)fosfonio (235 mg, 0,80 mmoles), diciclohexilmetilamina (1,27 ml, 6,0 mmoles) y *N*-metilpirrolidinona (10 ml). La reacción se calentó en el microondas a 160°C durante 20 min. La reacción se filtró por Celite con exceso de EtOAc. La capa orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O, solución acuosa saturada de NaHSO<sub>4</sub> y solución hipersalina. Se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. La cromatografía flash en gel de sílice (gradiente de EtOAc al 10-50%/hexanos) proporcionó aducto de Heck **8** en forma de un sólido amarillo pálido (700 mg, rendimiento: 60%). Se observaron cantidades menores de olefina isomerizada en el RMN-<sup>1</sup>H. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,28 - 7,31 (m, 2 H), 6,97 - 7,19 (m, 5 H), 6,46 (d, *J*=15,9 Hz, 1 H), 6,25 (dt, *J*=15,9, 7,1 Hz, 1 H), 5,33 (dd, *J*=9,6 Hz, 1 H), 5,21 (dd, *J*=9,6 Hz, 1 H), 5,12 (dd, *J*=9,6 Hz, 1 H), 4,52 (d, *J*=9,6 Hz, 1 H), 4,39 (d, *J*=9,6 Hz, 1 H), 3,87 - 4,01 (m, 2 H), 3,72 (s, 2 H), 3,24 (dd, *J*=7,1, 1,3 Hz, 2 H), 2,21 (s, 3 H), 2,17 (s, 3 H), 2,10 (s, 3 H), 2,01 (s, 3 H), 1,75 (s, 3 H). EM (EP+) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 602.

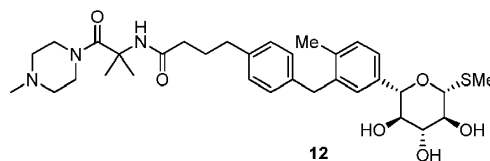
Preparación de triacetato de (2*S*,3*S*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-(3-(4-(4-metoxi-4-oxobutil)bencil)-4-metilfenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2*H*-pirán-3,4,5-triilo (**9**). Se disolvió triacetato de (2*S*,3*S*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-(3-(4-((*E*)-4-metoxi-4-oxobut-1-en-1-il)bencil)-4-metilfenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2*H*-pirán-3,4,5-triilo (**8**), 1,74 g, 3,0 mmoles) en una solución 1:1 (v:v) de THF/MeOH. Se añadió Pd/C (al 10% húmedo, 174 mg) y la reacción se hidrogenó a 40 psi durante 3 horas. Se monitorizó la reacción mediante RMN-<sup>1</sup>H. Tras completarse la reacción, se filtró por Celite con un exceso de MeOH. La eliminación de los solventes al vacío proporcionó el producto en forma de un sólido amarillo pálido (1,65 g, rendimiento: 94%). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,11 - 7,20 (m, 2 H), 7,07 (t, *J*=7,8 Hz, 3 H), 6,99 (d, *J*=8,1 Hz, 2 H), 5,33 (dd, *J*=9,6 Hz, 1 H), 5,21 (dd, *J*=9,6 Hz, 1 H), 5,12 (dd, *J*=9,6 Hz, 1 H), 4,52 (d, *J*=9,9 Hz, 1 H), 4,39 (d, *J*=9,9 Hz, 1 H), 3,85 - 4,00 (m, 2 H), 3,67 (s, 3 H), 2,61 (t, *J*=7,6 Hz, 2 H), 2,33 (t, *J*=7,5 Hz, 2 H), 2,21 (s, 3 H), 2,18 (s, 3 H), 2,10 (s, 3 H), 2,01 (s, 3 H), 1,93 (quin, *J*=7,6 Hz, 2 H), 1,75 (s, 3 H). EM (EP+) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 604.

Preparación de ácido 4-(4-(2-metil-5-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2*H*-pirán-2-il)bencil)fenil)butanoico (**10**). Se disolvió triacetato de (2*S*,3*S*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-(3-(4-(4-metoxi-4-oxobutil)bencil)-4-

metilfenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triilo (**9**, 1.65 g, 2.81 mmol) en una solución de MeOH/THF/H<sub>2</sub>O (25 ml, proporción en vol. 2:1:2). Se añadió hidróxido de litio (674 mg, 28,1 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se acidificó a pH=1-2 con solución acuosa saturada de NaHSO<sub>4</sub>. La capa acuosa ácida se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas agrupadas, se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se eliminó en un evaporador rotatorio una vez a partir de hexanos, proporcionando el producto en forma de sólido transferible blanco (1,27 g, rendimiento: 99%). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 11,99 (s, 1 H), 6,96 - 7,16 (m, 7 H), 5,16 (d, *J*=5,8 Hz, 1 H), 5,06 (d, *J*=4,3 Hz, 1 H), 4,82 (d, *J*=5,6 Hz, 1 H), 4,32 (d, *J*=9,6 Hz, 1 H), 4,04 (d, *J*=9,1 Hz, 1 H), 3,90 (s, 2 H), 2,53 (t, *J*=7,3 Hz, 2 H), 2,19 (t, *J*=7,3 Hz, 2 H), 2,17 (s, 3 H), 2,03 (s, 3 H), 1,76 (quin, *J*=7,6 Hz, 2 H). EM (EP+) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 464.

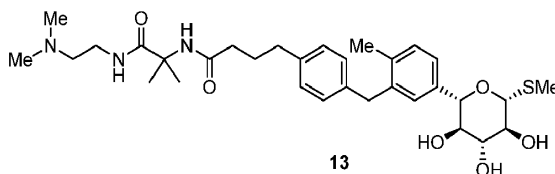
Preparación de N-(1-amino-2-metil-1-oxopropán-2-il)-4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenil)butanamida (11). Se agrupó ácido 4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenil)butanoico (**10**, 157 mg, 0,35 mmoles), hidrocloreto de 2-amino-2-metilpropanamida (73 mg, 0,53 mmoles), HATU (161 mg, 0,42 mmoles) y DIPEA (0,15 ml, 1,06 mmoles) en DMF (2 ml) y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas agrupadas, se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna C18 de 30x100 mm, CH<sub>3</sub>CN al 5-100%/formato amónico acuoso 10 mM, 45 ml/min), proporcionando el compuesto del título 11 tras la liofilización (75 mg, rendimiento: 40%). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 6,96 - 7,23 (m, 7 H), 4,39 (d, *J*=9,6 Hz, 1 H), 4,12 (d, *J*=9,1 Hz, 1 H), 3,96 (s, 2 H), 3,33 - 3,51 (m, 3 H), 2,59 (t, *J*=7,6 Hz, 2 H), 2,20 (t, *J*=7,6 Hz, 2 H), 2,20 (s, 3 H), 2,14 (s, 3 H), 1,87 (quin, *J*=7,6 Hz, 2 H), 1,45 (s, 6 H). EM (EP+) [M+H]<sup>+</sup> = 531.

**6.3. Preparación de N-(2-metil-1-(4-metilpiperazín-1-il)-1-oxopropán-2-il)-4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenil)butanamida (12)**



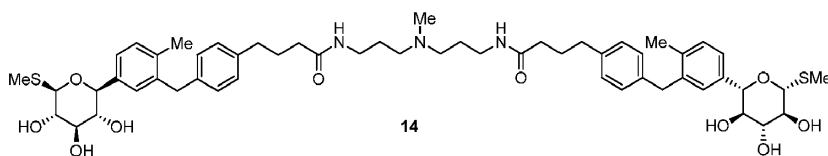
Se utilizó el mismo procedimiento que el utilizado para la amida 11, utilizando hidrocloreto de 2-amino-2-metil-1-(4-metilpiperazín-1-il)propán-1-ona, proporcionando el producto 12 en forma de la sal bisformato. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 8,40 (s, 2 H), 7,11 - 7,21 (m, 3 H), 7,02 - 7,11 (m, 4 H), 4,39 (d, *J*=9,6 Hz, 1 H), 4,13 (d, *J*=9,1 Hz, 1 H), 3,96 (s, 2 H), 3,74 (br, s., 4 H), 3,34 - 3,52 (m, 3H), 2,67 (t, *J*=4,6 Hz, 4 H), 2,60 (t, *J*=7,6 Hz, 2 H), 2,47 (s, 3 H), 2,19 (t, *J*=7,6 Hz, 2 H), 2,21 (s, 3 H), 2,14 (s, 3 H), 1,88 (quin, *J*=7,5 Hz, 2 H), 1,44 (s, 6 H). EM (EP+) [M+H]<sup>+</sup> = 614.

**6.4. Preparación de N-(1-((2-dimetilamino)etil)amino)-2-metil-1-oxopropán-2-il)-4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenil)butanamida (13)**



Se utilizó el mismo procedimiento que el utilizado para la amida 11, utilizando hidrocloreto de 2-amino-2-metil-1-(4-metilpiperazín-1-il)propán-1-ona, proporcionando el producto 13 en forma de la sal formato. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 8,52 (s, 1 H), 7,12 - 7,21 (m, 3 H), 7,03 - 7,12 (m, 4 H), 4,39 (d, *J*=9,6 Hz, 1 H), 4,13 (d, *J*=9,3 Hz, 1 H), 3,96 (s, 2 H), 3,51 (t, *J*=5,6 Hz, 2 H), 3,33 - 3,47 (m, 3H), 3,07 (t, *J*=4,8 Hz, 2 H), 2,79 (s, 6 H), 2,60 (t, *J*=7,6 Hz, 2 H), 2,21 (s, 3 H), 2,22 (t, *J*=7,6 Hz, 2 H), 2,14 (s, 3 H), 1,88 (quin, *J*=7,5 Hz, 2 H), 1,41 (s, 6 H). EM (EP+) [M+H]<sup>+</sup> = 602.

**6.5. Preparación de (S,R,R,S,R)-N,N'-((metilzanediil)bis(propano-3.1-diil))bis(4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenil)butanamida) (14)**

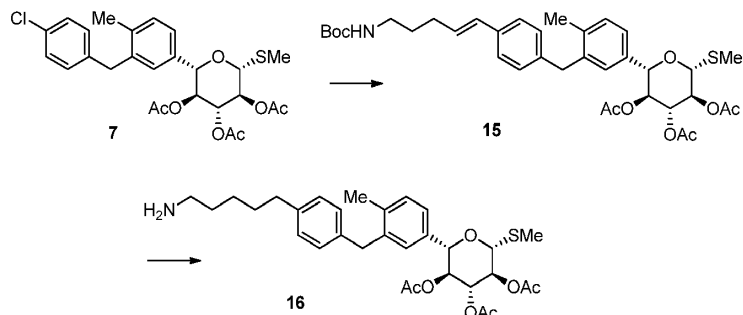


Se utilizó el mismo procedimiento que para la amida 11, utilizando N1-(3-aminopropil)-N1-metilpropano-1,3-diamina (0,5 equivalentes) para proporcionar el producto 14 en forma de la sal formato. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ ppm



8,50 (s, 1 H), 7,15 (q,  $J=7,8$  Hz, 6 H), 7,02 - 7,09 (m, 8 H), 4,38 (d,  $J=9,6$  Hz, 2 H), 4,12 (d,  $J=9,1$  Hz, 2 H), 3,94 (s, 4 H), 3,34 - 3,51 (m, 6 H), 3,21 (t,  $J=6,6$  Hz, 4 H), 2,86 (t,  $J=7,3$  Hz, 4 H), 2,63 (s, 3 H), 2,57 (t,  $J=7,6$  Hz, 4 H), 2,18 (t,  $J=7,6$  Hz, 4 H), 2,20 (s, 6 H), 2,14 (s, 6 H), 1,88 (quin,  $J=7,6$  Hz, 4 H), 1,82 (quin,  $J=7,3$  Hz, 4 H). EM (EP+)  $[M+H]^+ = 1002$ .

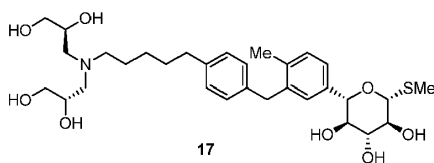
5  
**6.6. Preparación de triacetato de (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(5-aminopentil)bencil)-4-metilfenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triilo (16)**



10  
 Un vial de microondas se cargó con triacetato de (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-clorobencil)-4-metilfenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triilo (7,520 mg, 1,0 mmoles), pent-4-en-1-yl carbamato de terc-butilo (555 mg, 3,0 mmoles), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (183 mg, 0,20 mmoles) y tetrafluoroborato de tri(terc-butil)fosfonio (232 mg, 0,80 mmoles), dicitclohexilmetilamina (0,64 ml, 3,0 mmoles) y N-metilpirrolidina (15 ml). La reacción se calentó en el microondas a 160°C durante 20 min. La reacción se filtró por Celite con exceso de EtOAc. La capa orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O, solución acuosa saturada de NaHSO<sub>4</sub> y solución hipersalina. Se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. La cromatografía flash en gel de sílice (gradiente de EtOAc al 10-50%/hexanos) proporcionó aducto de Heck 15 en forma de un sólido amarillo pálido (360 mg, rendimiento: 54%).

20  
 El producto de Heck (15, 360 mg, 0,63 mmoles) se disolvió en 10 ml de MeOH. Se añadió Pd/C (al 10% húmedo, 100 mg) y la reacción se hidrogenó a 50 psi durante 4 horas. Tras completar la conversión, la reacción se filtró por Celite para eliminar el catalizador y se eliminó el solvente al vacío. El residuo en bruto se introdujo en 4 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se añadieron 2 ml de TFA. Tras agitar durante 3 horas a temperatura ambiente, la reacción se desactivó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos agrupados se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto del título **16** (260 mg, rendimiento: 85%) RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,49 (br, s, 1 H), 6,94 - 7,22 (m, 2 H), 5,37 (t,  $J=9,6$  Hz, 2 H), 5,12 (t,  $J=9,6$  Hz, 1 H), 5,07 (t,  $J=9,6$  Hz, 1 H), 4,90 (d,  $J=9,6$  Hz, 1 H), 4,66 (d,  $J=9,6$  Hz, 1 H), 3,81 - 3,99 (m, 2 H), 2,62 - 2,80 (m, 4 H), 2,18 (s, 3 H), 2,10 (s, 3 H), 2,05 (s, 3 H), 1,95 (s, 3 H), 1,71 (s, 3 H), 1,48 - 1,61 (m, 4 H), 1,28 - 1,34 (m, 2 H). EM (EP+)  $[M+H]^+ = 572$ .

30  
**6.7. Preparación de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(5-(bis((S)-2,3-dihidroxiopropil)amino)pentil)bencil)-4-metilfenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triil (17)**



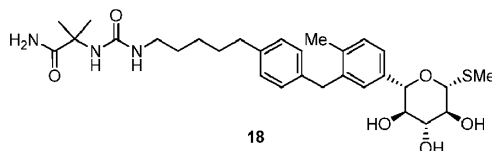
35  
 Se disolvió triacetato de (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(5-aminopentil)bencil)-4-metilfenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triilo (16, 75 mg, 0,13 mmoles) y (R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carbaldehído (26 mg, 0,20 mmoles) en 1 ml de dicloroetano. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (55 mg, 0,26 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se desactivó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y la fase acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas agrupadas, se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y el solvente se eliminó al vacío.

40  
 El residuo en bruto se introdujo en 1 ml de H<sub>2</sub>O y 1 ml de MeOH. Se añadió hidróxido de litio (26 mg, 1,1 mmoles). Se añadió 1 ml de THF para ayudar a la solubilidad del material de partida. Tras 16 horas, la reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas agrupadas, se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y el solvente se eliminó al vacío.

45  
 El producto en bruto se disolvió en 1 ml de MeOH. Se añadió TFA (1 ml) y la reacción se agitó durante 2 horas, tiempo después del cual, se produjo una reacción negligible. Se añadió H<sub>2</sub>O (0,5 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminaron los solventes al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna C18 de 30x100 mm, CH<sub>3</sub>CN al 5-100%/formato amónico acuoso 10 mM, 45 ml/min), proporcionando el

compuesto del título 17 en forma de la sal bisformato tras la liofilización. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 8,50 (s, 2 H), 6,98 - 7,21 (m, 7 H), 4,39 (d, *J*=9,3 Hz, 1 H), 4,12 (d, *J*=9,1 Hz, 1 H), 3,87 - 4,01 (m, 2 H), 3,95 (s, 2 H), 3,47 - 3,62 (m, 4 H), 3,36 - 3,47 (m, 3 H), 3,02 - 3,25 (m, 4 H), 3,20 (td, *J*=13,6, 3,0 Hz, 2 H), 2,60 (t, *J*=7,5 Hz, 2 H), 2,21 (s, 3 H), 2,14 (s, 3 H), 1,59 - 1,79 (m, 2 H), 1,67 (quin, *J*=7,6 Hz, 2 H), 1,39 (sxt, *J*=7,1 Hz, 2 H). EM (EP+) [M+H]<sup>+</sup> = 594.

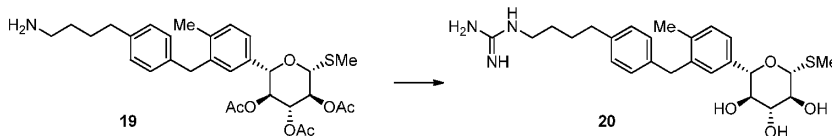
5 **6.8. Preparación de 2-metil-2-(3-(5-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenil)pentil)ureido)propanamida (18)**



10 A una solución de triacetato de (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(5-aminopentil)bencil)-4-metilfenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triilo (16, 100 mg, 0,18 mmoles) y clorofornato de 4-nitrofenilo (43 mg, 0,22 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 ml) se añadió trietilamina (35 µl, 0,25 mmoles). La reacción se agitó durante 4 horas y después se añadió hidrocloreuro de 2-amino-2-metilpropanamida (17 mg, 0,25 mmoles) y DIPEA (23 µl, 0,27 mmoles). La reacción se agitó durante 90 min, después se diluyó con EtOAc, se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y solución hipersalina (con reextracción), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío.

15 Este material se trató con NaOMe (50 µl, MeOH al 25% en peso, 0,22 mmoles) en MeOH (2 ml) durante 2 horas. La reacción se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna C18 de 30x100 mm, CH<sub>3</sub>CN al 10-70%/formato amónico acuoso 10 mM, 45 ml/min, proporcionando 10 mg del compuesto del título 18 como sólido blanco tras la liofilización. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 7,00 - 7,20 (m, 7 H), 4,39 (d, *J*=9,6 Hz, 1 H), 4,12 (d, *J*=9,1 Hz, 1 H), 3,95 (s, 2 H), 3,34 - 3,50 (m, 3 H), 3,06 (t, *J*=6,9 Hz, 2 H), 2,57 (t, *J*=7,6 Hz, 2 H), 2,21 (s, 3 H), 2,14 (s, 3 H), 1,53 - 1,67 (m, 2 H), 1,48 (quin, *J*=7,3 Hz, 2 H), 1,43 (s, 3 H), 1,42 (s, 3 H), 1,34 (spt, *J*=7,3 Hz, 1 H). EM (EP+) [M+H]<sup>+</sup> = 574.

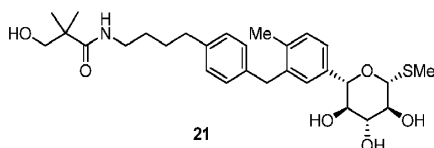
20 **6.9. Preparación de 1-(4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenil)butil)guanidina(20)**



25 Preparación de triacetato de (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(4-aminobutil)bencil)-4-metilfenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triilo (19). Se utilizó el mismo procedimiento para la síntesis de triacetato de (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(5-aminopentil)bencil)-4-metilfenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triilo (16), utilizando but-3-en-1-ilcarbarnato de terc-butilo como el reactivo para la reacción de Heck.

30 Preparación de 1-(4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenil)butil)guanidina (20). A una solución de triacetato de (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(4-aminobutil)bencil)-4-metilfenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triilo (19, 50 mg, 0,090 mmoles) y nitrato de 3,5-dimetil-1*H*-pyrazole-1-carboximidamida (66 mg, 0,33 mmoles) en CH<sub>3</sub>CN se añadió DIPEA (62 µl, 0,35 mmoles). La reacción se calentó a 70°C durante 2 horas, después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH y se trató con unas cuantas gotas de NaOMe (al 25% en peso en MeOH) durante 1 hora. La reacción se concentró bajo vacío y el residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna C18 de 30x100 mm, CH<sub>3</sub>CN al 5-40%/formato amónico acuoso 10 mM, 45 ml/min), proporcionando el compuesto del título 20 en forma de la sal formató (22 mg, rendimiento: 43%). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 8,55 (s, 1 H), 7,00 - 7,24 (m, 7 H), 4,39 (d, *J*=9,6 Hz, 1 H), 4,12 (d, *J*=9,1 Hz, 1 H), 3,92 - 4,02 (m, 2 H), 3,34 - 3,51 (m, 3 H), 3,17 (t, *J*=6,8 Hz, 2 H), 2,62 (t, *J*=7,3 Hz, 2 H), 2,21 (s, 3 H), 2,14 (s, 3 H), 1,63 - 1,73 (m, 2 H), 1,59 (s, 2 H). EM (EP+) [M+H]<sup>+</sup> = 474.

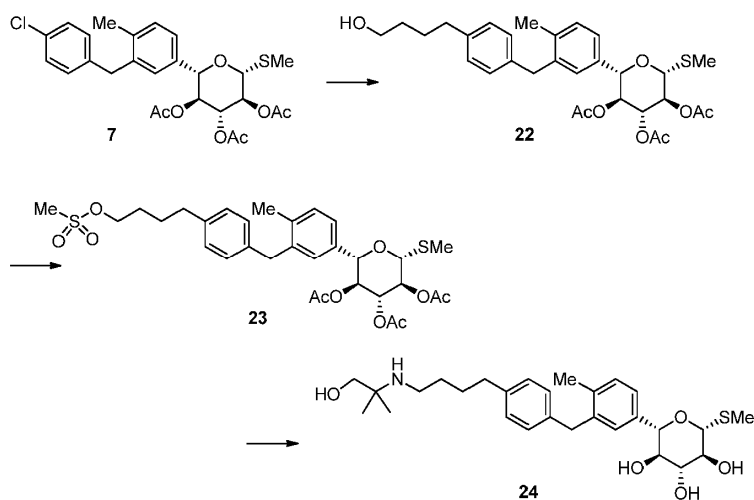
35 **6.10. Preparación de 3-hidroxi-2,2-dimetil-N-(4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenil)butil)propanamida (21)**



40 Una solución de triacetato de (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(4-aminobutil)bencil)-4-metilfenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-

pirán-3,4,5-triolo (**19**, 55 mg, 0,10 mmoles), ácido 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoico (18 mg, 0,15 mmoles), HATU (57 mg, 0,15 mmoles) y DIPEA (52  $\mu$ l, 0,30 mmoles) se agrupó en DMF (1 ml) y se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas agrupadas, se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en MeOH y se trató con unas cuantas gotas de NaOMe (al 25% en peso en MeOH) durante 1 hora. La reacción se concentró bajo vacío y el residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna C18 de 30x100 mm,  $\text{CH}_3\text{CN}$  al 5-40%/formato amónico acuoso 10 mM, 45 ml/min), proporcionando el compuesto del título **21** en forma de un sólido blanco (22 mg, rendimiento: 41%). RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  ppm 6,98 - 7,22 (m, 7 H), 4,39 (d,  $J=9,6$  Hz, 1 H), 4,13 (d,  $J=9,1$  Hz, 1 H), 3,90 - 3,99 (m, 2 H), 3,49 (s, 2 H), 3,35 - 3,46 (m, 3 H), 3,19 (t,  $J=6,9$  Hz, 2 H), 2,58 (t,  $J=7,5$  Hz, 2 H), 2,18 - 2,23 (m, 3 H), 2,14 (s, 3 H), 1,60 (s, 2 H), 1,46 - 1,57 (m, 2 H), 1,11 (s, 6 H). EM (EP+)  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 532$ .

**6.11. Preparación de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(4-((1-hidroxi-2-metilpropán-2-il)amino)butil)bencil)-4-metilfenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triolo (**24**)**



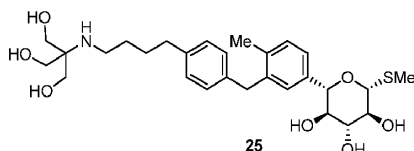
Preparación de triacetato de (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(4-hidroxibutil)bencil)-4-metilfenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triolo (**22**). Un vial para microondas de 20 ml se cargó con triacetato de (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-clorobencil)-4-metilfenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triolo (**7**, 520 mg, 1,0 mmol), 3-butenol (0,26 ml, 3,0 mmoles),  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  (183 mg, 0,20 mmoles), tetrafluoroborato de tri(terc-butil)fosfonio (232 mg, 0,80 mmoles), diciclohexilmetilamina (0,64 ml, 3,0 mmoles) y 10 ml de *N*-metilpirrolidiona. La reacción se calentó en el microondas a 160°C durante 20 min. La reacción se filtró por Celite con exceso de EtOAc. La capa orgánica se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$ , solución acuosa saturada de  $\text{NaHSO}_4$  y solución hipersalina. Se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró al vacío. La cromatografía flash (gradiente de EtOAc al 10-80%/hexanos) proporcionó el aducto de Heck (257 mg). Este producto purificado se disolvió en 5 ml de una mezcla 1:1 (v:v) de MeOH/THF. Se añadió Pd/C (al 10% húmedo, 26 mg) y se sometió a 40 psi de presión de hidrógeno durante 5 horas. La reacción se filtró por Celite con un exceso de MeOH y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título **22** (247 mg, rendimiento: 44%). RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 7,11 - 7,18 (m, 2 H), 7,09 (d,  $J=8,1$  Hz, 2 H), 6,95 - 7,06 (m, 3 H), 5,33 (dd,  $J=9,6$  Hz, 1 H), 5,20 (dd,  $J=9,6$  Hz, 1 H), 5,10 (dd,  $J=9,7$  Hz, 1 H), 4,52 (d,  $J=9,9$  Hz, 1 H), 4,38 (d,  $J=9,9$  Hz, 1 H), 3,93 (d,  $J=4,5$  Hz, 2 H), 3,66 (t,  $J=5,9$  Hz, 2 H), 2,61 (t,  $J=7,3$  Hz, 2 H), 2,22 (s, 3 H), 2,17 (s, 3 H), 2,10 (s, 3 H), 2,01 (s, 3 H), 1,74 (s, 3 H), 1,64 - 1,73 (m, 2 H), 1,56 - 1,64 (m, 2 H). EM (EP+)  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+ = 576$ .

Preparación de triacetato de (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(4-metil-3-(4-(4-((metilsulfonil)oxi)butil)-bencil)fenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triolo (**23**). Se añadió cloruro de metanosulfonilo (41  $\mu$ l, 0,53 mmoles) y trietilamina (80  $\mu$ l, 0,58 mmoles) a una solución de triacetato de (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(4-hidroxibutil)bencil)-4-metilfenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triolo (**22**, 247 mg, 0,44 mmoles) en 5 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se desactivó con HCl acuoso 1 N. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con  $\text{H}_2\text{O}$  y solución hipersalina, se secaron con  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando el producto **23** (279 mg, rendimiento: 99%), que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional. RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 7,14 (s, 2 H), 7,02 - 7,11 (m, 3 H), 7,00 (d,  $J=7,8$  Hz, 2 H), 5,33 (dd,  $J=9,6$  Hz, 1 H), 5,21 (dd,  $J=9,6$  Hz, 1 H), 5,12 (dd,  $J=9,6$  Hz, 1 H), 4,48 - 4,56 (m, 1 H), 4,39 (d,  $J=9,9$  Hz, 1 H), 4,24 (t,  $J=6,1$  Hz, 1 H), 3,93 (d,  $J=3,8$  Hz, 2 H), 2,99 (s, 3 H), 2,62 (t,  $J=7,2$  Hz, 2 H), 2,22 (s, 3 H), 2,15 - 2,20 (m, 3 H), 2,10 (s, 3 H), 2,01 (s, 3 H), 1,70 - 1,81 (m, 4 H). EM (EP+)  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+ = 654$ .

Preparación de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(4-((1-hidroxi-2-metilpropán-2-il)amino)butil)bencil)-4-metilfenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triolo (**24**). Se calentó 2-amino-2-metilpropán-1-ol (23 mg, 0,25 mmoles), yoduro sódico catalítico y triacetato de (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(4-metil-3-(4-(4-((metilsulfonil)oxi)butil)bencil)fenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triolo (65 mg, 0,10 mmoles) a 80°C en 0,5 ml de isopropanol/ $\text{CH}_3\text{CN}$  (1:1 v:v) durante

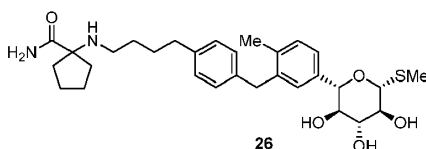
64 horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con 2 ml de MeOH y se añadió NaOMe (al 25% en peso en MeOH, 0,5 ml). Se completó la desprotección del acetato en 30 min. Se eliminaron los volátiles al vacío y el residuo en bruto se purificó mediante HPLC prep. (Columna C18 de 30x100 mm, CH<sub>3</sub>CN al 5-100%/formato amónico acuoso 10 mM, 45 ml/min), proporcionando el producto en forma de la sal bisformato (17 mg, rendimiento: 34%) tras la liofilización. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 8,53 (s, 2 H), 7,01- 7,25 (m, 7 H), 4,39 (d, *J*=9,6 Hz, 1 H), 4,13 (d, *J*=9,1 Hz, 1 H), 3,90 - 4,02 (m, 2 H), 3,50 (s, 2 H), 3,35 - 3,48 (m, 3 H), 2,87 - 2,97 (m, 2 H), 2,65 (t, *J*=6,9 Hz, 2 H), 2,20 (s, 3 H), 2,15 (s, 3 H), 1,59 -1,78 (m, 4 H), 1,27 (s, 6 H). EM (EP+) [M+H]<sup>+</sup> = 504.

**6.12. Preparación de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(4-((1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propán-2-il)amino)butil)encil)-4-metilfenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triol (25)**



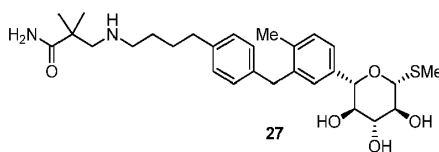
Se utilizó el mismo procedimiento que el utilizado para la amina 24, utilizando 2-amino-2-(hidroxil-metil)propano-1,3-diol, proporcionando el producto 25 en forma de la sal bisformato. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 8,53 (s, 2 H), 6,98 - 7,23 (m, 7 H), 4,39 (d, *J*=9,3 Hz, 1 H), 4,13 (d, *J*=9,1 Hz, 1 H), 3,94 - 4,03 (m, 2 H), 3,69 (s, 6 H), 3,34 - 3,50 (m, 3 H), 3,03 - 3,13 (m, 2 H), 2,58 - 2,69 (m, 2 H), 2,20 (s, 3 H), 2,12 - 2,18 (m, 3 H), 1,70 (m, 4 H). [M+H]<sup>+</sup> = 537.

**6.13. Preparación de 1-((4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenil)butil)amino)ciclopentanocarboxamida (26)**



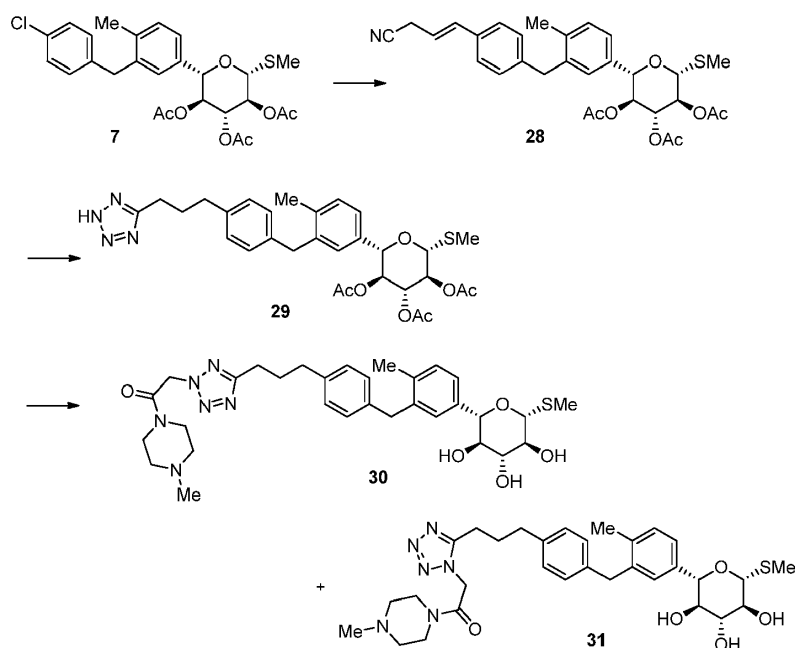
Se utilizó el mismo procedimiento que para la amina 24, utilizando 1-aminociclopentanocarboxamida, proporcionando el producto 26 con 0,5 equivalentes de ácido fórmico. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 8,52 (s, 0,5 H, formato), 6,98 - 7,22 (m, 7 H), 4,39 (d, *J*=9,6 Hz, 1 H), 4,13 (d, *J*=9,3 Hz, 1 H), 3,91- 4,01 (m, 2 H), 3,34 - 3,51 (m, 3 H), 2,50 - 2,68 (m, 4 H), 2,21 (s, 3 H), 2,14 (s, 3 H), 2,10 (d, *J*=7,3 Hz, 2 H), 1,73 - 1,87 (m, 6 H), 1,63 - 1,72 (m, 2 H), 1,58 (d, *J*=7,1 Hz, 2 H). EM (EP+) [M+H]<sup>+</sup> = 543.

**6.14. Preparación de 1-((4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenil)butil)amino)ciclopentanocarboxamida (27)**



Se utilizó el mismo procedimiento que para la amina 24, utilizando 3-amino-2,2-dimetilpropanamida, proporcionando el producto 27 con 1,5 equivalentes de ácido fórmico. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 8,52 (s, 1,5 H, formato), 7,00 - 7,22 (m, 7 H), 4,39 (d, *J*=9,3 Hz, 1 H), 4,13 (d, *J*=9,3 Hz, 1 H), 3,96 (s, 2 H), 3,35 - 3,52 (m, 3 H), 2,95 - 3,06 (m, 4 H), 2,65 (t, *J*=6,4 Hz, 2 H), 2,21 (s, 3 H), 2,14 (s, 3 H), 1,64 -1,78 (m, 4 H), 1,30 (s, 6 H). EM (EP+) [M+H]<sup>+</sup> = 531.

**6.15. Preparación de derivados tetrazol (30 y 31)**



5 Preparación de triacetato de (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-((E)-3-cianoprop-1-en-1-il)encil)-4-metilfenil)-6-(metilitio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triilo (28). Se cargó un vial para microondas de 5 ml con triacetato de (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-clorobencil)-4-metilfenil)-6-(metilitio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triilo (7, 208 mg, 0,40 mmoles), but-3-enonitrilo (0,10 ml, 1,2 mmoles), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (37 mg, 0,040 mmoles), tetrafluoroborato de tri(terc-butil)fosfonio (46 mg, 0,16 mmoles), dicitohexilmetilamina (0,25 ml, 1,2 mmoles) y 2 ml de N-metilpirrolidiona. La reacción se calentó en el microondas a 160°C durante 20 min. La reacción se filtró por Celite con exceso de EtOAc. La capa orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O, solución acuosa saturada de NaHSO<sub>4</sub> y solución hipersalina. Se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. La cromatografía flash (gradiente de 10-80% de EtOAc/hexanos) proporcionó el aducto de Heck 28 (140 mg, rendimiento: 64%). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,24 - 7,31 (m, 2 H), 7,11- 7,20 (m, 2 H), 7,02 - 7,09 (m, 3 H), 6,70 (dt, *J*=15,9, 1,6 Hz, 1 H), 6,01 (dt, *J*=15,8, 5,7 Hz, 1 H), 5,33 (t, *J*=9,3 Hz, 1 H), 5,21 (t, *J*=9,7 Hz, 1 H), 5,12 (t, *J*=9,6 Hz, 1 H), 4,52 (d, *J*=9,9 Hz, 1 H), 4,39 (d, *J*=9,9 Hz, 1 H), 3,95 (d, *J*=3,5 Hz, 2 H), 3,28 (dd, *J*=5,8, 1,8 Hz, 2 H), 2,20 (s, 3 H), 2,16 (s, 3 H), 2,09 (s, 3 H), 2,01 (s, 3 H), 1,75 (s, 3 H). EM (EP+) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 567.

20 Preparación de triacetato de (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(3-(2H-tetrazol-5-il) propil)encil)-4-metilfenil)-6-(metilitio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triilo (29). Se disolvió triacetato de (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-((E)-3-cianoprop-1-en-1-il)encil)-4-metilfenil)-6-(metilitio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triilo (28, 140 mg, 0,25 mmoles) en 6 ml de MeOH. Se añadió Pd/C (al 10% húmedo, 14 mg) y se sometió a 40 psi de presión de hidrógeno durante 5 horas. La reacción se filtró por Celite con exceso de MeOH y se concentró al vacío. El producto en bruto se utilizó sin purificación adicional (120 mg, rendimiento: 87%). EM (EP+) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 569.

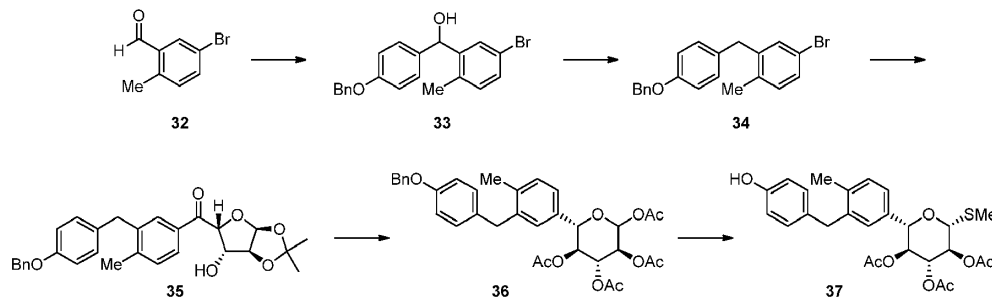
25 Se introdujeron 60 mg de este producto hidrogenado (0,108 mmoles) en tolueno (1,1 ml, 0,1 M). Se añadió trimetilsilazida (43 µl, 0,324 mmoles) y óxido de dibutil-estaño (8 mg, 0,0324 mmoles). Se calentó la reacción a 90°C durante 18 h. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se desactivó con H<sub>2</sub>O. Se extrajo la capa acuosa dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. La cromatografía flash en gel de sílice (gradiente de 5-80% de EtOAc/hexanos, seguido de MeOH al 10%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) proporcionó tetrazol 29 (32 mg, rendimiento: 50%). EM (EP+) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 597.

35 Preparación de 2-(5-(3-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metilitio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenil)propil)-2H-tetrazol-2-il)-1-(4-metilpiperazin-1-il)etanona (30) y 2-(5-(3-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metilitio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenil)propil)-1H-tetrazol-1-il)-1-(4-metilpiperazin-1-il)etanona (31). Se agrupó triacetato de (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(3-(2H-tetrazol-5-il)propil)encil)-4-metilfenil)-6-(metilitio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triilo (29, 32 mg, 0,0537 mmoles) con 2-cloro-1-(4-metilpiperazin-1-il)etanona (14 mg, 0,0644 mmoles) y trietilamina (22 µl, 0,161 mmoles) en 0,5 ml de CH<sub>3</sub>CN. La reacción se agitó a 60°C durante 18 h, proporcionando una mezcla de dos regioisómeros. La reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O, se filtró y se purificó mediante HPLC prep. (columna C18 de 30x100 mm, 5-100% de CH<sub>2</sub>CN/formato amónico acuoso 10 mM, 45 ml/min). Se separaron limpiamente los regioisómeros. Los residuos de producto respectivos se trataron con metóxido sódico (0,10 ml, al 25% en peso de MeOH) en MeOH (2 ml) bajo nitrógeno durante 30 min. La reacción se concentró al vacío y las reacciones se purificaron mediante HPLC prep. (columna C18 de 30x100 mm, 5-100% de CH<sub>3</sub>CN/formato amónico acuoso 10 mM, 45 ml/min) y se liofilizaron, proporcionando regioisómeros tetrazol alquilados 30 y 31 (4,3 mg y 3,1 mg, respectivamente, como las sales bisformato). Se confirmó la regioquímica mediante correlaciones NOESY.

1,2-tetrazol disustituido **30**: RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 8,39 (s, 2 H, formato), 7,01- 7,21 (m, 8 H), 5,45 (s, 2 H), 4,39 (d, *J*=9,6 Hz, 1 H), 4,13 (d, *J*=9,1 Hz, 1 H), 3,97 (s, 2 H), 3,60 (q, *J*=4,8 Hz, 4 H), 3,33 - 3,50 (m, 3 H), 2,79 (t, *J*=7,5 Hz, 2 H), 2,68 (t, *J*=7,5 Hz, 2 H), 2,62 (t, *J*=5,1 Hz, 2 H), 2,53 (t, *J*=5,1 Hz, 2 H), 2,41 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 2,14 (s, 3 H), 2,09 (quin, *J*=7,6 Hz, 2 H). EM (EP+) [M+H]<sup>+</sup> = 611.

5 1,3-tetrazol disustituido **31**: RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 8,38 (s, 2 H), 6,99 - 7,20 (m, 7 H), 5,74 (s, 2 H), 4,38 (d, *J*=9,3 Hz, 1 H), 4,12 (d, *J*=9,1 Hz, 1 H), 3,96 (s, 2 H), 3,65 (t, *J*=5,3 Hz, 4 H), 3,33 - 3,49 (m, 3 H), 2,88 (t, *J*=7,5 Hz, 2 H), 2,60 - 2,69 (m, 4 H), 2,57 (t, *J*=5,1 Hz, 2 H), 2,41 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 2,10 - 2,14 (m, 3 H), 2,07 (quin, *J*=7,3 Hz, 2 H). EM (EP+) [M+H]<sup>+</sup> = 611.

10 **6.16. Preparación de triacetato de (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-hidroxibencil)-4-metilfenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triilo (37)**



15 Preparación de (4-(benciloxi)fenil)(5-bromo-2-metilfenil)metanol (33). A una solución de 4-benciloxibromobenceno (2,63 g, 10 mmoles) en THF (50 ml) a -78°C bajo nitrógeno se añadió lentamente n-butil-litio (2,5 M en hexanos, 4,4 ml, 11 mmoles). La reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió lentamente 5-bromo-2-metilbenzaldehído (32, 1,99 g, 10 mmoles) en THF (4 ml, más 1 ml de enjuague). Se dejó que la reacción se calentase lentamente hasta aproximadamente 0°C durante 2 horas, después se desactivó con solución acuosa saturada de MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (gradiente de 0-25% de EtOAc/hexanos), proporcionando 3,12 g (rendimiento: 82%) del compuesto del título 33 en forma de un aceite transparente. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,80 (d, *J*=2,3 Hz, 1 H), 7,36 - 7,47 (m, 4 H), 7,29 - 7,36 (m, 2 H), 7,18 - 7,24 (m, 2 H), 6,99 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 6,88 - 6,97 (m, 2 H), 5,89 (d, *J*=3,5 Hz, 1 H), 5,06 (s, 2 H), 2,12 (s, 3 H), 2,06 (d, *J*=3,5 Hz, 1 H); EM (EP+) [M-OH]<sup>+</sup> = 365, 367.

25 Preparación de (4-(benciloxi)fenil)(5-bromo-2-metilfenil)metanol (34). A una solución de (4-(benciloxi)fenil)(5-bromo-2-metilfenil)metanol (33, 3,12 g, 8,2 mmoles) y trietilsilano (1,6 ml, 9,8 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml) a 0°C bajo nitrógeno se añadió lentamente BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub> (1,4 ml, 11,4 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después de la cual se desactivó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se agitó durante 30 minutos. La reacción se diluyó con éter, se lavó con solución acuosa saturada adicional de NaHCO<sub>3</sub> y solución hipersalina (con reextracción), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (gradiente de 0-10% de EtOAc:hexanos), proporcionando 2,71 g (rendimiento: 91%) del producto 34 en forma de un sólido blanco. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,30 - 7,49 (m, 5 H), 7,27 (dd, *J*=8,0, 2,1 Hz, 1 H), 7,22 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 6,98 - 7,09 (m, 3 H), 6,86 - 6,97 (m, 2 H), 5,05 (s, 2 H), 3,88 (s, 2 H), 2,19 (s, 3 H); EM (EP+) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 384, 386.

35 Preparación de (3-(4-(benciloxi)bencil)-4-metilfenil)((3aS,5R,6S,6aS)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-il)metanona (35). A una solución de 2-(4-(benciloxi)bencil)-4-bromo-1-metilbenceno (34, 2,71 g, 7,4 mmoles) en THF (37 ml) bajo nitrógeno a -78°C se añadió lentamente n-butil-litio (3,3 ml de solución 2,5 M en hexanos, 8,1 mmoles) y la reacción se agitó durante 30 min. Simultáneamente, a una solución de ((3aS,5R,6S,6aS)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-il)(morfolino)metanona (2,02 g, 7,4 mmoles) en THF (37 ml) bajo nitrógeno a 0°C se añadió cloruro de terc-butil-magnesio (8,1 ml de solución 1 M en THF, 8,1 mmoles). La reacción se agitó durante 20 min, después se añadió lentamente mediante cánula a la solución de aril-litio a -78°C. La reacción se dejó que se calentase gradualmente hasta la temperatura ambiente durante 3 horas, después se desactivó con solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl, se diluyó con EtOAc, se lavó con H<sub>2</sub>O y solución hipersalina (con reextracción), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (gradiente de 0-50% de EtOAc:hexanos), proporcionando 2,44 g (rendimiento: 70%) del producto 35 en forma de una espuma blanca. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,86 (dd, *J*=7,8, 1,8 Hz, 1 H), 7,75 - 7,80 (m, 1 H), 7,27 - 7,49 (m, 6 H), 7,04 (d, *J*=8,6 Hz, 2 H), 6,86 - 6,96 (m, 2 H), 6,09 (d, *J*=3,5 Hz, 1 H), 5,32 (d, *J*=2,8 Hz, 1 H), 5,04 (s, 2 H), 4,60 (d, *J*=3,5 Hz, 1 H), 4,53 - 4,58 (m, 1 H), 3,98 (s, 2 H), 3,03 (d, *J*=4,3 Hz, 1 H), 2,31 (s, 3 H), 1,56 (s, 3 H), 1,36 (s, 3 H); EM (EP+) [M+H]<sup>+</sup> = 475.

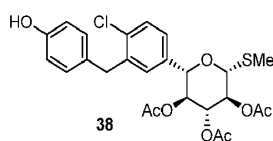
50 Preparación de (3S,4R,5S,6S)-6-(3-(4-(benciloxi)bencil)-4-metilfenil)tetrahidro-2H-pirán-2,3,4,5-tetrail tetraacetate (36). A una solución de (3-(4-(benciloxi)bencil)-4-metilfenil)((3aS,5R,6S,6aS)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-il)metanona (35, 2,44 g, 5,1 mmoles) y CeCl<sub>3</sub>·7 H<sub>2</sub>O (2,30 g, 6,2 mmoles) en MeOH a 0°C se añadió lentamente borohidruro sódico (78 mg, 2,1 mmoles en 1 ml de NaOH acuoso 1 M). La reacción se agitó durante 15

min a 0°C y 15 min a temperatura ambiente, después se desactivó con solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl. La reacción se concentró parcialmente bajo vacío, se diluyó con EtOAc, se lavó con H<sub>2</sub>O y dos veces con solución hipersalina (con reextracción), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío, proporcionando 2,4 g de diol en forma de un sólido blanco.

5 Este material se trató con AcOH/H<sub>2</sub>O 1:1 (20 ml) a 100°C bajo nitrógeno durante 22 horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se concentró bajo vacío, se azeotropó dos veces con tolueno y se sometió a alto vacío. El residuo, junto con DMAP (61 mg, 0,5 mmoles) se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml) bajo nitrógeno a 0°C y se añadió trietilamina (6,2 ml, 45 mmoles), seguido de anhídrido acético (3,8 ml, 40 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, seguido de desactivación con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (60 ml), se agitó durante 50 min y se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos agrupados se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (gradiente de 0-50% de EtOAc/hexanos), proporcionando 2,80 g (rendimiento: 90%) de una mezcla 1:1 de anómeros α:β del producto 36 en forma de una espuma blanca. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,29 - 7,47 (m, 5 H), 7,10 - 7,18 (m, 2 H), 7,06 (s, 1 H), 6,98 (d, *J*=8,6 Hz, 2 H), 6,83 - 6,94 (m, 2 H), 6,46 (d, *J*=3,5 Hz, 0,5 H), 5,87 (d, *J*=8,3 Hz, 0,5 H), 5,57 (t, *J*=10,1 Hz, 0,5 H), 5,35 (t, *J*=9,6 Hz, 0,5 H), 5,21-5,30 (m, 1 H), 5,18 (t, *J*=9,6 Hz, 0,5 H), 5,12 (t, *J*=9,9 Hz, 0,5 H), 4,80 (d, *J*=10,1 Hz, 0,5 H), 4,48 (d, *J*=9,9 Hz, 0,5 H), 3,83 - 3,97 (m, 2 H), 2,21 (s, 1,5 H), 2,20 (s, 3 H), 2,10 (s, 1,5 H), 2,07 (s, 1,5 H), 2,05 (s, 1,5 H), 2,03 (s, 1,5 H), 2,02 (s, 1,5 H), 1,76 (s, 1,5 H), 1,74 (s, 1,5 H); EM (EP+) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 622.

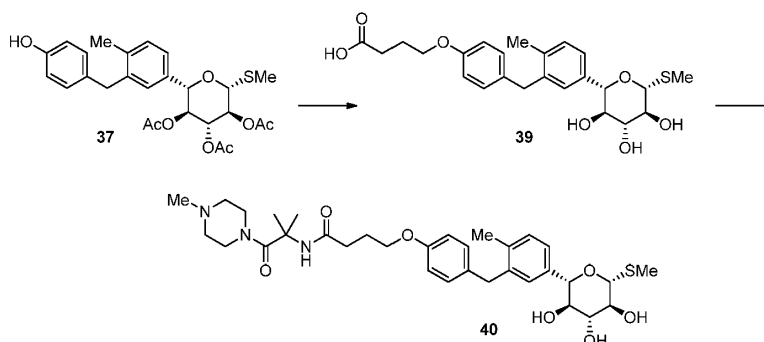
20 Preparación de triacetato de (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-hidroxibencil)-4-metilfenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triilo (37). Se hidrogenó tetraacetato de (3S,4R,5S,6S)-6-(3-(4-(benciloxi)bencil)-4-metilfenil)tetrahidro-2H-pirán-2,3,4,5-tetrailo (36, 5,29 g, 8,8 mmoles) sobre Pd/C al 10% (50% húmedo) (0,93 g, 0,44 mmoles) en THF (44 ml) bajo hidrógeno a presión atmosférica durante 1 hora. La reacción se filtró por Celite, se concentró al vacío, se azeotropó dos veces con tolueno y se sometió a alto vacío para el secado completo. El fenol resultante se llevó a la etapa siguiente sin purificación adicional. Se combinó con tiourea (2,01 g, 26 mmoles) y se disolvió en dioxano (44 ml). Se añadió TMSOTf (4,8 ml, 26 mmoles). La reacción se calentó a 80°C durante 3 horas y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadió yoduro de metilo (2,2 ml, 35 mmoles), seguido de DIPEA (12 ml, 70 mmoles). La reacción se agitó durante la noche, después se desactivó con solución acuosa saturada de NaHSO<sub>4</sub> (150 ml), se agitó vigorosamente durante 2 horas, se diluyó con EtOAc, se lavó con H<sub>2</sub>O y solución hipersalina (con reextracción), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de 0-50% de EtOAc:hexanos), proporcionando 3,88 g (rendimiento: 88%) del producto 37 en forma de una espuma blanca. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,10 - 7,19 (m, 2 H), 7,03 (s, 1 H), 6,94 (d, *J*=8,6 Hz, 2 H), 6,68 - 6,77 (m, 2 H), 5,33 (t, *J*=9,3 Hz, 1 H), 5,21 (t, *J*=9,6 Hz, 1 H), 5,12 (t, *J*=9,6 Hz, 1 H), 4,59 (s, 1 H), 4,52 (d, *J*=9,9 Hz, 1 H), 4,38 (d, *J*=9,9 Hz, 1 H), 3,82 - 3,96 (m, 2 H), 2,21 (s, 3 H), 2,18 (s, 3 H), 2,10 (s, 3 H), 2,01 (s, 3 H), 1,75 (s, 3 H); EM (EP+) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 520.

#### 40 6.17. Preparación de triacetato de (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-hidroxibencil)fenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triilo (38)



45 Se preparó fenol 38 de una manera análoga a triacetato de (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-hidroxibencil)-4-metilfenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triilo (37). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,36 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H), 7,18 (dd, *J*=8,3, 2,3 Hz, 1 H), 7,07 (d, *J*=2,3 Hz, 1 H), 7,03 (d, *J*=8,6 Hz, 2 H), 6,73 - 6,78 (m, 2 H), 5,32 (t, *J*=9,3 Hz, 1 H), 5,19 (t, *J*=9,6 Hz, 1 H), 5,04 (t, *J*=9,6 Hz, 1 H), 4,77 (s, 1 H), 4,51 (d, *J*=9,9 Hz, 1 H), 4,37 (d, *J*=9,9 Hz, 1 H), 3,95-4,07 (m, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 2,09 (s, 3 H), 2,01 (s, 3 H), 1,73 (s, 3 H); EM (EP+) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 540.

#### 50 6.18. Preparación de N-(2-metil-1-(4-metilpiperazín-1-il)-1-oxopropán-2-il)-4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenoxi)butanamida (40)



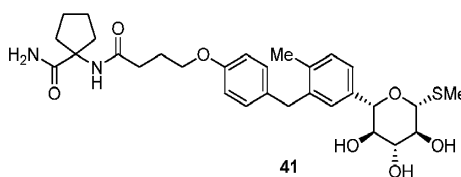
5 Preparación de ácido 4-(4-(2-metil-5-((2S, 3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenoxi)butanoico (39). A una mezcla de triacetato de (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-hidroxibencil)-4-metilfenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triilo (37, 2,01 g, 4,0 mmoles) y  $K_2CO_3$  (2,76 g, 20 mmoles) en DMF (8 ml) bajo nitrógeno se añadió 4-yodobutanoato de metilo (0,81 ml, 6,0 mmoles). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, después se diluyó con  $Et_2O$ . La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$  y solución hipersalina (con reextracción), se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (gradiente de 0-50% de  $EtOAc$ /hexanos), proporcionando 2,18 g (rendimiento: 90%) del éster en forma de una espuma blanca.

15 Este material se trató con  $LiOH$  (29 ml, aq 1 M, 29 mmoles) en  $MeOH$  (14 ml) y THF (29 ml) bajo nitrógeno a  $60^\circ C$  durante 1 hora. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se vertió en solución acuosa 1 M de  $NaHSO_4$  y se extrajo con  $EtOAc$ . El extracto orgánico se lavó con  $H_2O$  y solución hipersalina (con reextracción), se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró al vacío, proporcionando 1,71 g, (rendimiento: 100%) de ácido 39.  $RMN-^1H$  (400 MHz,  $MeOH-d_4$ )  $\delta$  ppm 7,10 - 7,21 (m, 3H), 7,04 (d,  $J=8,6$  Hz, 2 H), 6,76 - 6,85 (m, 2 H), 4,38 (d,  $J=9,3$  Hz, 1 H), 4,12 (d,  $J=9,1$  Hz, 1 H), 3,97 (t,  $J=6,2$  Hz, 2 H), 3,92 (s, 2 H), 3,34 - 3,50 (m, 3 H), 2,47 (t,  $J=7,3$  Hz, 2 H), 2,20 (s, 3 H), 2,14 (s, 3 H), 1,98 - 2,08 (m, 2 H); EN (EP-)  $[M-H]^- = 461$ .

20 Preparación de N-(2-metil-1-(4-metilpiperazín-1-il)-1-oxopropán-2-il)-4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenoxi)butanamida (40). Se agrupó ácido 4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenoxi)butanoico (39, 1,47 g, 3,2 mmoles), 2-amino-2-metil-1-(4-metilpiperazín-1-il)propán-1-ona (1,07 g, 2 sal  $HCl$ , 4,1 mmoles), HATU (1,45 g, 3,8 mmoles) y DIPEA (2,2 ml, 13 mmoles) en  $CH_3CN$  (32 ml) y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. A la reacción se añadió DMAP (39 mg, 0,32 mmoles), DIPEA (3,3 ml, 19 mmoles) y anhídrido acético (1,5 ml, 16 mmoles). La reacción se agitó durante 1 hora, después se desactivó con solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$ , se agitó durante 1 hora y se extrajo dos veces con  $EtOAc$ . Las fases orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de 2-10% de  $MeOH/CH_2Cl_2$ ), rindiendo 2,27 g (rendimiento: 94%) de triacetato en forma de una espuma amarilla.

35 Este material se trató con metóxido sódico (0,55 ml, al 25% en peso en  $MeOH$ , 2,4 mmoles) en  $MeOH$  (30 ml) bajo nitrógeno durante 18 horas. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante tapón C18 (0-25-75% de  $MeOH/H_2O$ ) y se liofilizó, proporcionando 1,40 g (rendimiento: 74%) del compuesto del título 40 en forma de un sólido blanco.  $RMN-^1H$  (400 MHz,  $MeOH-d_4$ )  $\delta$  ppm 7,09 - 7,21 (m, 3 H), 7,04 (d,  $J=8,6$  Hz, 2 H), 6,77 - 6,84 (m, 2 H), 4,39 (d,  $J=9,3$  Hz, 1 H), 4,12 (d,  $J=9,1$  Hz, 1 H), 3,96 (t,  $J=6,2$  Hz, 2 H), 3,92 (s, 2 H), 3,65 (br, s., 4 H), 3,34 - 3,50 (m, 3 H), 2,39 (t,  $J=7,6$  Hz, 2 H), 2,34 (br, s., 4 H), 2,203 (s, 3 H), 2,198 (s, 3 H), 2,14 (s, 3 H), 1,97 - 2,07 (m, 2 H), 1,42 (s, 6 H); EM (EP+)  $[M+H]^+ = 630$ .

40 **6.19. Preparación de 1-(4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenoxi)butanamido)ciclopentanocarboxamida (41)**

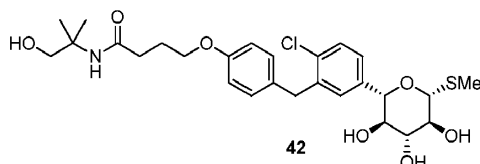


45 Se agrupó ácido 4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenoxi)butanoico (39, 46 mg, 0,10 mmoles), 1-aminociclopentanocarboxamida (26 mg, 0,20 mmol), HATU (57 mg, 0,15 mmoles) y DIPEA (52  $\mu$ l, 0,30 mmoles) en DMF (0,5 ml) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con  $EtOAc$ , se lavó con solución acuosa saturada adicional de  $NaHCO_3$  y solución hipersalina



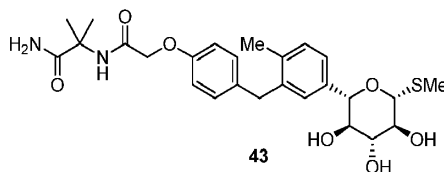
(con reextracción), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró al vacío. El material se purificó mediante HPLC prep. (columna C18 de 30x100 mm, 20-60% de  $\text{CH}_3\text{CN}$ /formato amónico acuoso 10 mM, 45 ml/min) y se liofilizó, proporcionando 35 mg (rendimiento: 61%) de amida 41 en forma de un sólido blanco. RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{MeOH}-d_4$ )  $\delta$  ppm 7,10 - 7,19 (m, 3 H), 7,04 (d,  $J=8,6$  Hz, 2 H), 6,81 (m,  $J=8,6$  Hz, 2 H), 4,39 (d,  $J=9,3$  Hz, 1 H), 4,12 (d,  $J=9,1$  Hz, 1 H), 3,96 (t,  $J=6,2$  Hz, 2 H), 3,92 (s, 2 H), 3,34 - 3,50 (m, 3 H), 2,41 (t,  $J=7,5$  Hz, 2 H), 2,12 - 2,22 (m, 8 H), 2,04 (quin,  $J=6,9$  Hz, 2 H), 1,93 (dt,  $J=12,8, 5,1$  Hz, 2 H), 1,64 - 1,75 (m, 4 H); EM (EP+)  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 573$ .

**6.20. Preparación de 4-(4-(2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenoxi)-N-(1-hidroxi-2-metilpropán-2-il)butanamida (42)**



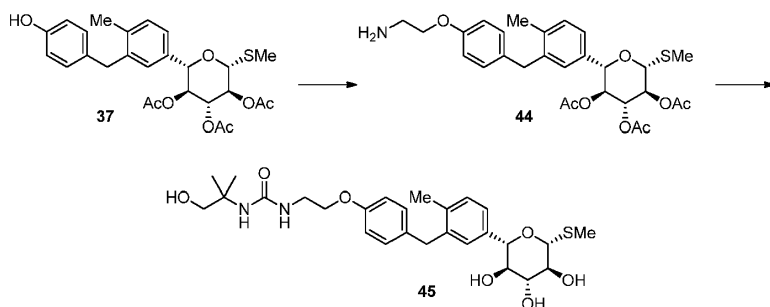
Se utilizó el mismo procedimiento que para la amida 41, utilizando 2-amino-2-metilpropán-1-ol, proporcionando el producto 42. RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{MeOH}-d_4$ )  $\delta$  ppm 7,36 (d,  $J=8,8$  Hz, 1 H), 7,20 - 7,29 (m, 2 H), 7,10 (d,  $J=8,6$  Hz, 2 H), 6,79 - 6,86 (m, 2 H), 4,38 (d,  $J=9,6$  Hz, 1 H), 4,13 (d,  $J=9,6$  Hz, 1 H), 3,98 - 4,09 (m, 2 H), 3,96 (t,  $J=6,3$  Hz, 2 H), 3,56 (s, 2 H), 3,44 (t,  $J=8,6$  Hz, 1 H), 3,33 - 3,39 (m, 2 H), 2,35 (t,  $J=7,5$  Hz, 2 H), 2,13 (s, 3 H), 1,96 - 2,08 (m, 2 H), 1,25 (s, 6 H); EM (EP+)  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 554$ .

**6.21. Preparación de 2-metil-2-(2-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenoxi)acetamido)propanamida (43)**



Se utilizó el mismo procedimiento que para la amida 41, utilizando 2-amino-2-metilpropanamida, proporcionando el producto 43. RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{MeOH}-d_4$ )  $\delta$  ppm 7,12 - 7,21 (m, 3 H), 7,09 (d,  $J=8,6$  Hz, 2 H), 6,86 - 6,94 (m, 2 H), 4,45 (s, 2 H), 4,39 (d,  $J=9,6$  Hz, 1 H), 4,13 (d,  $J=9,1$  Hz, 1 H), 3,95 (s, 2 H), 3,35 - 3,50 (m, 3 H), 2,20 (s, 3 H), 2,15 (s, 3 H), 1,55 (s, 6 H); EM (EP+)  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 519$ .

**6.22. Preparación de 1-(1-hidroxi-2-metilpropán-2-il)-3-(2-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenoxi)etil)urea (45)**



Preparación de triacetato de (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(2-aminoetoxi)bencil)-4-metilfenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triilo (44). Se agrupó triacetato de (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-hidroxibencil)-4-metilfenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triilo (37, 0,50 g, 1,0 mmol), (2-bromoetil)carbamato de terc-butilo (0,62 g, 3,0 mmoles) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,64 g, 5,0 mmoles) en DMF (2 ml) bajo nitrógeno y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió (2-bromoetil)carbamato de terc-butilo adicional (0,62 g, 3,0 mmoles) y la reacción se agitó durante 3 días adicionales. La reacción se diluyó con  $\text{Et}_2\text{O}$ , se lavó con solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y solución hipersalina (con reextracción), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de 0-50% de  $\text{EtOAc}$ /hexanos), proporcionando 0,37 g (rendimiento: 58%) del producto alquilado en forma de una espuma blanca.

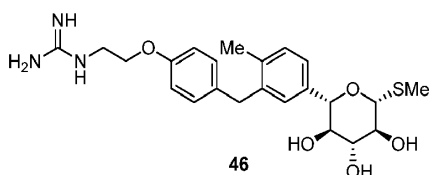
Una parte de dicho material (0,34 g, 0,53 mmoles) se trató con TFA (0,5 ml) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4,5 ml) durante 2 horas. La reacción se concentró bajo vacío. El residuo en bruto se diluyó con  $\text{EtOAc}$ , se lavó con solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y solución hipersalina (con reextracción), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró al vacío, proporcionando 0,30

g (rendimiento: 100%) de amina 44 en forma de una espuma parda. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,10 - 7,17 (m, 2 H), 7,02 (s, 1 H), 6,99 (d, *J*=8,8 Hz, 2 H), 6,79 - 6,84 (m, 2 H), 5,33 (t, *J*=9,6 Hz, 1 H), 5,21 (t, *J*=9,6 Hz, 1 H), 5,11 (t, *J*=9,7 Hz, 1 H), 4,52 (d, *J*=9,9 Hz, 1 H), 4,38 (d, *J*=9,9 Hz, 1 H), 4,03 (t, *J*=5,2 Hz, 2 H), 3,84 - 3,95 (m, 2 H), 3,16 (t, *J*=5,2 Hz, 2 H), 2,20 (s, 3 H), 2,17 (s, 3 H), 2,09 (s, 3 H), 2,01 (s, 3 H), 1,76 (s, 3 H); EM (EP+) [M+H]<sup>+</sup> = 546.

Preparación de 1-(1-hidroxi-2-metilpropán-2-il)-3-(2-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenoxi)etil)urea (45). A una solución de triacetato de (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(2-aminoetoxi)bencil)-4-metilfenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triilo (44, 55 mg, 0,10 mmoles) y clorofornato de 4-nitrofenilo (24 mg, 0,12 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) se añadió trietilamina (19 μl, 0,14 mmoles). La reacción se agitó durante 4 horas y después se añadió 2-amino-2-metilpropán-1-ol (19 μl, 0,20 mmoles). La reacción se agitó durante 90 min, después se diluyó con EtOAc, se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y solución hipersalina (con reextracción), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío.

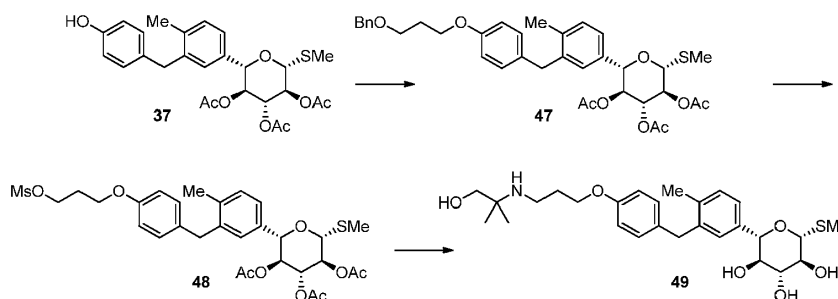
Este material se trató con metóxido sódico (23 μl, MeOH al 25% en peso, 0,10 mmoles) en MeOH (1 ml) durante 2 horas. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna C18 de 30x100 mm, 10-70% de CH<sub>3</sub>CN/formato amónico acuoso 10 mM, 45 ml/min), proporcionando 21 mg (rendimiento: 40%) de urea 45 en forma de un sólido blanco. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 7,10 - 7,19 (m, 3 H), 7,04 (d, *J*=8,8 Hz, 2 H), 6,79 - 6,86 (m, 2 H), 4,38 (d, *J*=9,6 Hz, 1 H), 4,12 (d, *J*=9,1 Hz, 1 H), 3,95 (t, *J*=5,3 Hz, 2 H), 3,93 (s, 2 H), 3,52 (s, 2 H), 3,33 - 3,49 (m, 5 H), 2,20 (s, 3 H), 2,14 (s, 3 H), 1,24 (s, 6 H); EM (EP+) [M+H]<sup>+</sup> = 535.

### 6.23. Preparación de 1-(2-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenoxi)etil)guanidina (46)



A una solución de triacetato de (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(2-aminoetoxi)bencil)-4-metilfenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triilo (44, 31 mg, 0,057 mmoles) y nitrato de 3,5-dimetil-1H-pyrazole-1-carboximidamida (23 mg, 0,11 mmoles) en CH<sub>3</sub>CN se añadió DIPEA (30 μl, 0,17 mmoles). La reacción se calentó a 60°C durante 4 horas, después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH y se trató con unas cuantas gotas de NaOMe (al 25% en peso en MeOH) durante 1 hora. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna C18 de 30x100 mm, 5-40% de CH<sub>3</sub>CN/formato amónico acuoso 10 mM, 45 ml/min), proporcionando urea 46 (9 mg, rendimiento: 34%) como la sal formato. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 7,11 - 7,20 (m, 3 H), 7,07 (d, *J*=8,6 Hz, 2 H), 6,81 - 6,89 (m, 2 H), 4,39 (d, *J*=9,3 Hz, 1 H), 4,12 (d, *J*=9,1 Hz, 1 H), 4,08 (t, *J*=4,9 Hz, 2 H), 3,94 (s, 2 H), 3,58 (t, *J*=5,1 Hz, 2 H), 3,34 - 3,48 (m, 3 H), 2,20 (s, 3 H), 2,14 (s, 3 H); EM (EP+) [M+H]<sup>+</sup> = 462.

### 6.24. Preparación de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(3-((1-hidroxi-2-metilpropán-2-il)amino)propoxi)bencil)-4-metilfenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triilo (49)



Preparación de triacetato de (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(3-(benciloxi)propoxi)bencil)-4-metilfenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triilo (47). Se agrupó triacetato de (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-hidroxibencil)-4-metilfenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triilo (37, 2,01 g, 4,0 mmoles), ((3-bromopropoxi)metil)benceno (1,41 ml, 8,0 mmoles), BU<sub>4</sub>Ni (148 mg, 0,40 mmoles) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,76 g, 20 mmoles) en DMF (8 ml) bajo nitrógeno y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con Et<sub>2</sub>O, se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y solución hipersalina (con reextracción), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de 0-50% de EtOAc/hexanos), proporcionando el producto alquilado 47 en forma de un sólido vítreo (2,36 g, rendimiento: 91%). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,28 - 7,36 (m, 5 H), 7,10 - 7,18 (m, 2 H), 7,03 (s, 1 H), 6,97 (d, *J*=8,6 Hz, 2 H), 6,77 - 6,84 (m, 2 H), 5,33 (t, *J*=9,6 Hz, 1 H), 5,21

(t,  $J=9,6$  Hz, 1 H), 5,12 (t,  $J=9,6$  Hz, 1 H), 4,48 - 4,54 (m, 3 H), 4,38 (d,  $J=9,9$  Hz, 1 H), 4,06 (t,  $J=6,3$  Hz, 2 H), 3,83 - 3,96 (m, 2 H), 3,66 (t,  $J=6,2$  Hz, 2 H), 2,21 (s, 3 H), 2,17 (s, 3 H), 2,10 (s, 3H) 2,04 - 2,12 (m, 2 H), 2,01 (s, 3 H), 1,75 (s, 3 H); EM (EP+)  $[M+NH_4]^+ = 668$ .

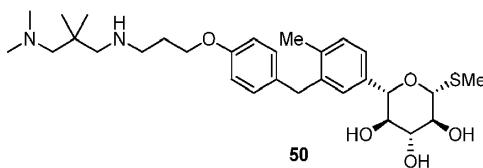
- 5 Preparación de triacetato de (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(4-metil-3-(4-(3-((metilsulfonil)oxi)propoxi)bencil)fenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triilo (48). Se hidrogenó triacetato de (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(3-(benciloxi)propoxi)bencil)-4-metilfenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triilo (47, 2,36 g, 3,6 mmoles) sobre Pd/C al 10% (50% húmedo, 0,38 g, 0,18 mmoles) en THF (36 ml) bajo hidrógeno a presión atmosférica durante 18 horas. La reacción se filtró a través de Celite y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de 0-70% de EtOAc/hexanos), proporcionando el alcohol correspondiente en forma de un sólido blanco (1,90 g, rendimiento: 93%).

15 Este material se disolvió en  $CH_2Cl_2$  (34 ml) bajo nitrógeno. Se añadió trietilamina (0,61 ml, 4,4 mmoles), seguido de cloruro de metanosulfonilo (0,32 ml, 4,1 mmoles). La reacción se agitó durante 2 horas. Se diluyó con EtOAc, se lavó con solución acuosa 1 M de HCl,  $H_2O$  y solución hipersalina (con reextracción), se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró al vacío, proporcionando mesilato 48 en forma de una espuma blanca (2,20 g, rendimiento: 100%). RMN- $^1H$  (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 7,10 - 7,18 (m, 2 H), 7,03 (s, 1 H), 6,99 (d,  $J=8,6$  Hz, 2 H), 6,75 - 6,85 (m, 2 H), 5,33 (t,  $J=9,3$  Hz, 1 H), 5,21 (t,  $J=9,6$  Hz, 1 H), 5,12 (t,  $J=9,6$  Hz, 1 H), 4,52 (d,  $J=9,9$  Hz, 1 H), 4,45 (t,  $J=6,1$  Hz, 2 H), 4,39 (d,  $J=9,9$  Hz, 1 H), 4,06 (t,  $J=5,9$  Hz, 2 H), 3,83 - 3,96 (m, 2 H), 3,00 (s, 3 H), 2,20 (s, 3 H), 2,18 - 2,28 (m, 2 H), 2,17 (s, 3 H), 2,10 (s, 3 H), 2,01 (s, 3 H), 1,76 (s, 3 H); EM (EP+)  $[M+NH_4]^+ = 656$ .

25 Preparación de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(3-((1-hidroxi-2-metilpropán-2-il)amino)propoxi)bencil)-4-metilfenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triilo (49). Se disolvió triacetato de (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(4-metil-3-(4-(3-((metilsulfonil)oxi)propoxi)bencil)fenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triilo (48, 1,23 g, 1,9 mmoles) y 2-amino-2-metilpropán-1-ol (0,52 g, 5,8 mmoles) en alcohol isopropílico (3,9 ml) y  $CH_3CN$  (3,9 ml) bajo nitrógeno. La reacción se calentó durante la noche a  $90^\circ C$  y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se diluyó con EtOAc, se lavó con solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$  y solución hipersalina (con reextracción), se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de 0-10%  $[NH_4OH]$  al 10%/MeOH] $CH_2Cl_2$ ), proporcionando 1,04 g del azúcar protegido en forma de un sólido blanco.

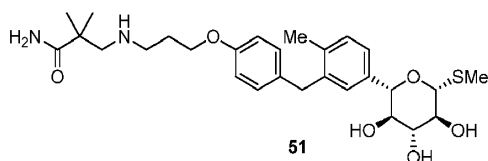
30 Este material se disolvió en MeOH (16 ml) bajo nitrógeno y se trató con NaOMe (0,19 ml, al 25% en peso en MeOH, 0,8 mmoles) durante 2 horas. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó con un tapón C18 (0-25-80% de MeOH/ $H_2O$ ). El material se purificó nuevamente mediante HPLC prep. (columna C18 de 30x250 mm, 5-80% de  $CH_3CN$ /formato amónico acuoso 10 mM, 45 ml/min), disuelto en  $H_2O$  y se liofilizó, proporcionando la sal formato de aminoalcohol 49 en forma de un sólido blanco (710 mg, rendimiento: 68%). RMN- $^1H$  (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  ppm 7,11 - 7,21 (m, 3 H), 7,07 (d,  $J=8,6$  Hz, 2 H), 6,86 (m,  $J=8,6$  Hz, 2 H), 4,39 (d,  $J=9,3$  Hz, 1 H), 4,06 - 4,15 (m, 3 H), 3,88 - 3,98 (m, 2 H), 3,55 (s, 2 H), 3,34 - 3,50 (m, 3 H), 3,18 (t,  $J=7,5$  Hz, 2 H), 2,20 (s, 3 H), 2,14 (s, 3 H), 2,08 - 2,18 (m, 2 H), 1,32 (s, 6 H); EM (EP+)  $[M+H]^+ = 506$ .

- 40 **6.25. Preparación de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(3-(3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil)amino)propoxi)bencil)-4-metilfenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triilo (50)**



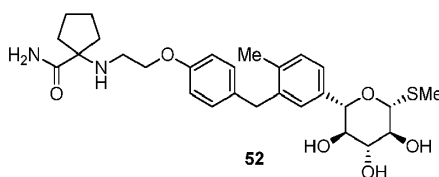
45 Se disolvió triacetato de (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(4-Metil-3-(4-(3-((metilsulfonil)oxi)propoxi)bencil)fenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triilo (48, 1,28 g, 2,0 mmoles) y  $N^1,N^1,2,2$ -tetrametilpropano-1,3-diamina (0,64 ml, 4,0 mmoles) en alcohol isopropílico (4 ml) y  $CH_3CN$  (4 ml) bajo nitrógeno. La reacción se calentó durante la noche a  $90^\circ C$  y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadió MeOH (8 ml) y metóxido sódico (0,69 ml, al 25% en peso en MeOH, 3,0 mmoles) y la reacción se agitó durante 2 horas, después se neutralizó con ácido acético y se concentró al vacío. El residuo se purificó dos veces mediante HPLC prep. (columna C18 de 30x250 mm, 5-60% de  $CH_3CN$ /formato amónico acuoso 10 mM, 45 ml/min y columna C18 de 30x100 mm, 5-92% de MeOH/ $H_2O$  (con ácido fórmico al 0,1%), 45 ml/min) y se liofilizó, proporcionando la sal formato del producto 50 en forma de un sólido blanco (0,52 g, rendimiento: 44%). RMN- $^1H$  (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  ppm 7,11 - 7,20 (m, 3 H), 7,08 (d,  $J=8,6$  Hz, 2 H), 6,86 (d,  $J=8,6$  Hz, 2 H), 4,39 (d,  $J=9,6$  Hz, 1 H), 4,08 - 4,15 (m, 3 H), 3,94 (s, 2 H), 3,34 - 3,49 (m, 3 H), 3,20 (t,  $J=6,8$  Hz, 2 H), 3,04 (s, 2 H), 2,62 (s, 2 H), 2,32 (s, 6 H), 2,19 (s, 3 H), 2,15 (s, 3 H) 2,10 - 2,18 (m, 2 H), 1,05 (s, 6 H); EM (EP+)  $[M+H]^+ = 547$ .

- 6.26. Preparación de 2,2-dimetil-3-((3-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenoxi)propil)-amino)propanamida (51)**



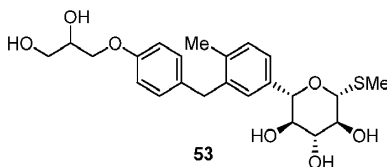
Se utilizó el mismo procedimiento que para la amina 50, utilizando 3-amino-2,2-dimetilpropanamida, proporcionando el producto 51. El material se purificó mediante HPLC prep. (columna C18 de 30x100 mm, 5-60% de CH<sub>3</sub>CN/formato amónico acuoso 10 mM, 45 ml/min) y se liofilizó, proporcionando la sal formato del producto en forma de un sólido blanco. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 7,11 - 7,21 (m, 3 H), 7,06 (d, *J*=8,1 Hz, 2 H), 6,88 (m, *J*=8,3 Hz, 2 H), 4,39 (d, *J*=9,3 Hz, 1 H), 4,05 - 4,16 (m, 3 H), 3,94 (s, 2 H), 3,35 - 3,53 (m, 3 H), 3,23 (t, *J*=6,9 Hz, 2 H), 3,07 (s, 2 H), 2,20 (s, 3 H), 2,16 - 2,24 (m, 2 H), 2,14 (s, 3 H), 1,33 (s, 6 H); EM (EP+) [M+H]<sup>+</sup> = 533.

#### 6.27. Preparación de 1-((2-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenoxi)etil)amino)ciclopentanocarboxamida (52)



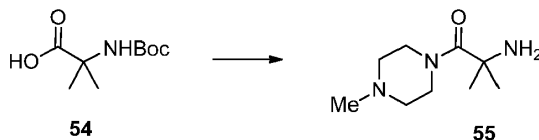
Se utilizó el mismo procedimiento que para la amina 50, utilizando 1-aminociclopentanocarboxamida, proporcionando el producto 52. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 7,11 - 7,21 (m, 3 H), 7,06 (d, *J*=8,3 Hz, 2 H), 6,85 (m, *J*=8,6 Hz, 2 H), 4,39 (d, *J*=9,6 Hz, 1 H), 4,12 (d, *J*=9,3 Hz, 1 H), 4,06 (t, *J*=4,9 Hz, 2 H), 3,94 (s, 2 H), 3,34 - 3,54 (m, 3 H), 2,92 (t, *J*=4,8 Hz, 2 H), 2,20 (s, 3 H), 2,14 (s, 3 H), 2,06 - 2,13 (m, 2 H), 1,75 - 1,83 (m, 6 H); EM (EP+) [M+H]<sup>+</sup> = 531.

#### 6.28. Preparación de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(2,3-dihidroxi)propoxi)encil)-4-metilfenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triol (53)



A una solución de triacetato de (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-hidroxi)encil)-4-metilfenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triolo (37, 50 mg, 0,10 mmoles) en EtOH (1 ml) bajo nitrógeno se añadió trietilamina (1,4 µl, 0,010 mmoles) y glicidol (10 µl, 0,15 mmoles). La reacción se calentó a 80°C durante la noche, después se recargó con trietilamina y glicidol y se calentó a 90°C durante 5 horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y solución hipersalina (con reextracción), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El material se purificó dos veces mediante HPLC prep. (columna C18 de 30x100 mm, 20-60% de CH<sub>3</sub>CN/formato amónico acuoso 10 mM, 45 ml/min) y se liofilizó, proporcionando diol 53 en forma de un sólido blanco (12 mg, rendimiento: 27%). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 7,10 - 7,19 (m, 3 H), 7,05 (d, *J*=8,8 Hz, 2 H), 6,81 - 6,88 (m, 2 H), 4,39 (d, *J*=9,3 Hz, 1 H), 4,12 (d, *J*=9,1 Hz, 1 H), 3,89 - 4,05 (m, 5 H), 3,59 - 3,71 (m, 2 H), 3,35 - 3,49 (m, 3 H), 2,20 (s, 3 H), 2,14 (s, 3 H); EM (EP+) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 468.

#### 6.29. Síntesis de 2-amino-2-metil-1-(4-metilpiperazín-1-il)propán-1-ona (55)

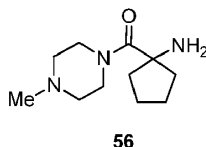


Se agitó ácido 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropanoico (Boc-Aib-OH 54, 10,0 g, 49,2 moles), EDC·HCl (11,3 g, 59,0 mmoles), HOBt (9,97 g, 73,8 mmoles) y DIPEA (25,6 ml, 148 mmoles) en 250 ml de THF hasta la disolución de todos los sólidos. Se añadió N-metilpiperazina (10,9 ml, 98,4 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se diluyó con 300 ml de EtOAc y se lavó dos veces con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. A continuación, se lavó la capa orgánica con solución hipersalina, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el solvente se eliminó al vacío. El material en bruto se disolvió en 300 ml de CH<sub>3</sub>CN. Se añadió HCl (4 N en dioxano, 49 ml, 196 mmoles) durante 10 minutos. La reacción se agitó durante 8 horas, tiempo durante el que el producto forma

un precipitado blanco. Se filtró el producto, se lavó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se secó bajo alto vacío durante la noche, proporcionando el producto 55 como la sal bis-hidrocloruro (10,4 g, rendimiento: 82%). RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8,30 (br. s., 3 H), 4,35 (d,  $J=13,6$  Hz, 2 H), 3,52 (br. s., 2 H), 3,41 (d,  $J=11,1$  Hz, 2 H), 3,01 (q,  $J=11,1$  Hz, 2 H), 2,77 (d,  $J=3,5$  Hz, 3 H), 1,56 (s, 6 H). EM (EP+)  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 186$ .

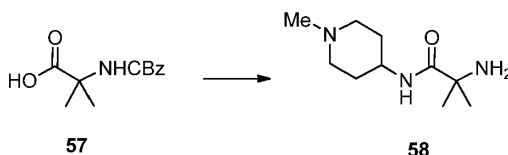
5

### 6.30. Preparación de (1-aminociclopentil)(4-metilpiperazín-1-il)metanona (56)



10 Se utilizó el mismo procedimiento que el utilizado para la amida 55, partiendo de ácido 1-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclopentanocarboxílico, proporcionando el producto 56. RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 11,56 (br. s., 1 H), 8,32 (br. s., 3 H), 3,41 (d,  $J=11,6$  Hz, 4 H), 3,05 (q,  $J=10,6$  Hz, 2 H), 2,76 (d,  $J=4,3$  Hz, 3 H), 2,10 - 2,22 (m, 2 H), 1,81 - 2,02 (m, 8 H). EM (EP+)  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 212$ .

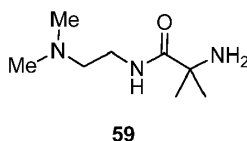
### 15 6.31. Preparación de 2-amino-2-metil-N-(1-metilpiperidín-4-il)propanamida (58)



20 Se agitó ácido 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-metilpropanoico (Z-Aib-OH 57, 25,0 g, 105 moles), EDC·HCl (24,2 g, 126 mmoles), HOBt (21,2 g, 157 mmoles) y DIPEA (54,9 ml, 315 mmoles) en 500 ml de THF hasta la disolución de todos los sólidos. Se añadió N-metil-piperidín-4-amina (15,9 ml, 126 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se diluyó con 600 ml de EtOAc y se lavó dos veces con solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . A continuación, se lavó la capa orgánica con solución hipersalina, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y el solvente se eliminó al vacío. El material en bruto se disolvió en 150 ml de THF y 150 ml de MeOH. Se añadió Pd/C (al 10% húmedo, 2,92 g) y la reacción se agitó bajo presión atmosférica de hidrógeno durante 8 h. Se filtró la reacción por Celite con exceso de MeOH, se eliminaron los solventes al vacío y el sólido amarillo pálido resultante se secó bajo alto vacío durante la noche, proporcionando el producto 57 en forma de la base libre (17,4 g, rendimiento: 85%). RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CLOROFORMO}-d$ )  $\delta$  ppm 7,54 (br. s., 1 H), 3,62 - 3,77 (m, 1 H), 2,75 (d,  $J=11,6$  Hz, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 2,11 (t,  $J=10,9$  Hz, 2 H), 1,89 (dq,  $J=12,6, 3,8$  Hz, 2 H), 1,48 (qd,  $J=11,5, 3,5$  Hz, 2 H), 1,30 - 1,39 (m, 6 H).  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 200$ .

30

### 6.32. Preparación de 2-amino-N-(2-(dimetilamino)etil)-2-metilpropanamida (59)

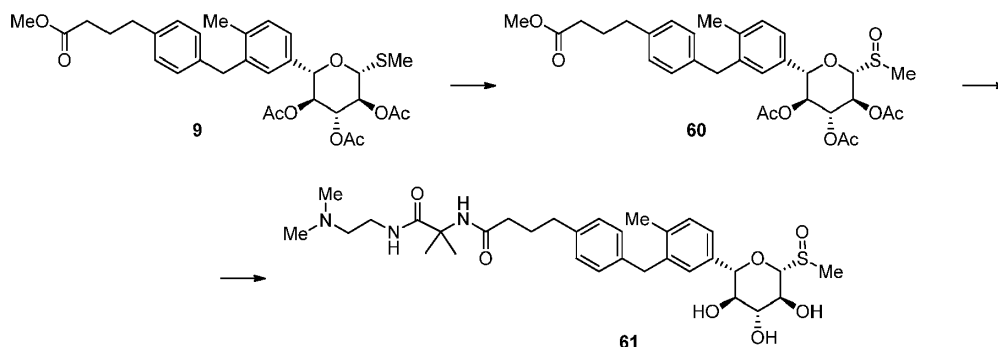


35

Se utilizó el mismo procedimiento que para la amida 57, utilizando N,N-dimetiletano-1,2-diamina, proporcionando el producto 59. RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CLOROFORMO}-d$ )  $\delta$  ppm 7,78 (br. s., 1 H), 3,31 (q,  $J=6,1$  Hz, 2 H), 2,42 (t,  $J=6,2$  Hz, 2 H), 2,25 (s, 6 H), 1,68 (br. s., 2 H), 1,36 (s, 6 H).  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 174$ .

40

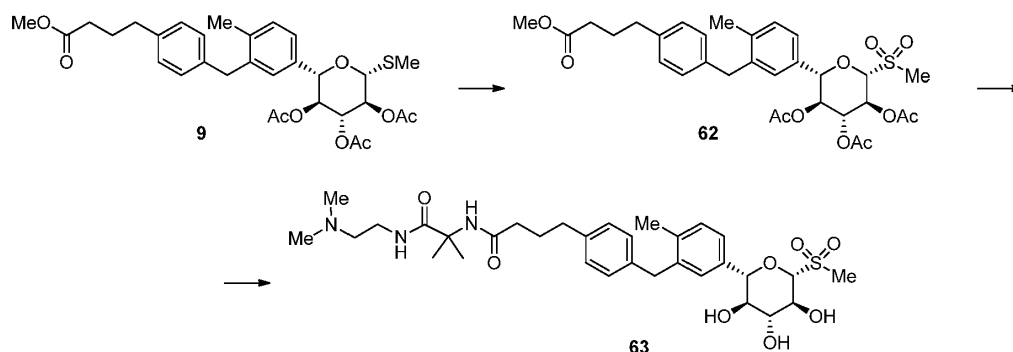
### 6.33. Preparación de N-(1-((2-(dimetilamino)etil)amino)-2-metil-1-oxopropán-2-il)-4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(S)-metilsulfinil)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenil)butanamida (61)



5 Preparación de triacetato de (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(4-metoxi-4-oxobutil)encil)-4-metilfenil)-6-((S)-metilsulfinil)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triilo (60). Se añadió ácido peracético (al 32% en HOAc diluido, 0,12 ml, 0,512 mmoles) a una solución de triacetato de (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(4-metoxi-4-oxobutil)encil)-4-metilfenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triilo (9, 100 mg, 0,170 mmoles) en 1 ml de HOAc y 2 ml de CH<sub>3</sub>CN a 0°C. La reacción se agitó durante 20 min a 0°C. La reacción se desactivó con solución acuosa 1 N de NaOH, seguido de la extracción dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se eliminaron los solventes al vacío, proporcionando una mezcla diastereomérica 2:1 de sulfóxidos 60 (60 mg, rendimiento: 58%) que se llevó a la etapa siguiente sin purificación adicional. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*, 2:1 mezcla de diastereómeros en S, designados como H<sub>a</sub> mayor y H<sub>b</sub> menor) δ ppm 7,11 - 7,17 (m, 2 H), 7,05 - 7,09 (m, 2 H), 6,97 - 7,02 (m, 3 H), 5,59 (t, *J*=9,3 Hz, 1 H<sub>b</sub>), 5,46 (t, *J*=9,3 Hz, 1 H<sub>b</sub>), 5,41 (t, *J*=9,6 Hz, 1 H<sub>a</sub>), 5,21 (t, *J*=9,9 Hz, 1 H<sub>a</sub>), 5,17 (t, *J*=9,3 Hz, 1 H<sub>b</sub>), 5,13 (t, *J*=9,9 Hz, 1 H<sub>a</sub>), 4,50 (t, *J*=10,4 Hz, 1 H<sub>a</sub>), 4,48 (d, *J*=9,9 Hz, 1 H<sub>a</sub>), 4,46 (d, *J*=10,1 Hz, 1 H<sub>b</sub>), 4,31 (d, *J*=10,1 Hz, 1 H<sub>b</sub>), 3,93 (m, 2 H<sub>b</sub>), 3,92 (m, 2 H<sub>a</sub>), 3,66 (s, 3 H), 2,67 (s, 3 H<sub>a</sub>), 2,64 (s, 3 H<sub>b</sub>), 2,61 (t, *J*=7,8 Hz, 2 H), 2,33 (t, *J*=7,3 Hz, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 2,09 (s, 3 H<sub>a</sub>), 2,08 (s, 3 H<sub>b</sub>), 2,02 (s, 3 H<sub>b</sub>), 2,01 (s, 3 H<sub>a</sub>), 1,93 (quin, *J*=7,3 Hz, 2 H), 1,75 (s, 3 H<sub>a</sub>), 1,74 (s, 3 H<sub>b</sub>). EM (EP+) [M+H]<sup>+</sup> = 603.

20 Preparación de N-(1-((2-(dimetilamino)etil)amino)-2-metil-1-oxopropán-2-il)-4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-((S)-metilsulfinil)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenil)butanamida (61). Se suspendieron sulfóxidos 60 (60 mg, 0,10 mmoles) en 2,5 ml de una mezcla 2:2:1 de MeOH/H<sub>2</sub>O/THF. Se añadió LiOH (24 mg, 1,0 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, tiempo durante el que se solubilizó el material de partida. La reacción se desactivó con solución acuosa saturada de NaHSO<sub>4</sub>. Esta capa ácida se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas agrupadas, se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y los solventes se eliminaron al vacío. Este residuo en bruto se disolvió en 1 ml de CH<sub>3</sub>CN. Se añadió EDC-HCl (31 mg, 0,16 mmoles), HOBt (31 mg, 0,16 mmoles) y DIPEA (50 µl, 0,30 mmoles) y se agitó durante 10 minutos. Se añadió 2-amino-N-(2-(dimetilamino)etil)-2-metil-propanamida (30 mg, 0,17 mmoles) en 0,5 ml de CH<sub>3</sub>CN. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Tras completar la reacción, se eliminó el solvente al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna C18 de 30x100 mm, 5-95% de MeOH/ácido fórmico acuoso 10 mM, 45 ml/min), proporcionando sulfóxido 61 como la sal formato (23 mg, rendimiento: 35%) en forma de una mezcla diastereomérica 2:1 de sulfóxidos. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>, mezcla 2:1 de diastereómeros en S, designados como H<sub>a</sub> mayor y H<sub>b</sub> menor) δ ppm 8,54 (br. s, 1 H, formato), 7,14 - 7,19 (m, 3 H), 7,04 - 7,10 (m, 4 H), 4,47 (d, *J*=9,6 Hz, 1 H<sub>a</sub>), 4,28 (d, *J*=9,1 Hz, 1 H<sub>b</sub>), 4,26 (d, *J*=9,3 Hz, 1 H<sub>a</sub>), 4,12 (d, *J*=9,9 Hz, 1 H<sub>b</sub>), 3,97 (s, 3 H<sub>b</sub>), 3,96 (s, 3 H<sub>a</sub>), 3,82 (t, *J*=9,6 Hz, 1 H<sub>b</sub>), 3,68 (t, *J*=9,1 Hz, 1 H<sub>a</sub>), 3,60 (t, *J*=9,0 Hz, 1 H<sub>b</sub>), 3,58 (t, *J*=8,8 Hz, 1 H<sub>a</sub>), 3,45 (t, *J*=5,6 Hz, 2 H), 3,39 - 3,47 (m, 1 H<sub>a</sub> + 1 H<sub>b</sub>), 2,91 (t, *J*=5,1 Hz, 2 H), 2,73 (s, 3 H<sub>a</sub>), 2,64 (s, 6 H), 2,61 (s, 3 H<sub>b</sub>), 2,60 (t, *J*=7,6 Hz, 2 H), 2,22 (s, 3 H<sub>a</sub>), 2,21 (s, 3 H<sub>b</sub>), 2,21 (t, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 1,87 (quin, *J* = 7,3 Hz, 2 H), 1,41 (s, 6 H). EM (EP+) [M+H]<sup>+</sup> = 618.

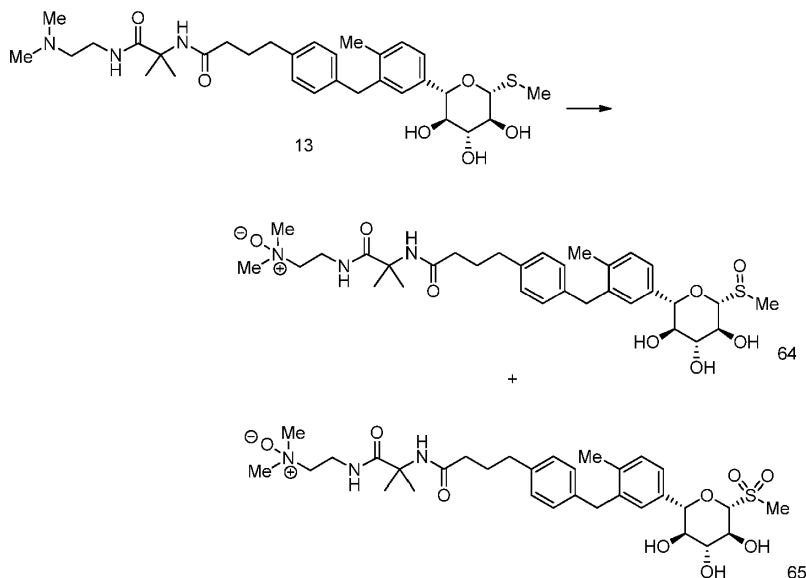
40 **6.34. Preparación de N-(1-((2-(dimetilamino)etil)amino)-2-metil-1-oxopropán-2-il)-4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metilsulfonyl)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenil)butanamida (63).**



Preparación de triacetato de (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(4-metoxi-4-oxobutil)encil)-4-metilfenil)-6-(metilsulfonil)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triilo (**62**). Se disolvió hidrogenoperóxido de urea (UHP, 48 mg, 0,512 mmoles) y anhídrido ftálico (151 mg, 1,02 mmoles) en 1,5 ml de CH<sub>3</sub>CN y 0,3 ml de MeOH. Se añadió triacetato de (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(4-metoxi-4-oxobutil)encil)-4-metilfenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triilo (**9**, 100 mg, 0,170 mmoles) disuelto en 2 ml de CH<sub>3</sub>CN. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se cargó con un UHP adicional (12 mg, 0,128 mmoles) y anhídrido ftálico (38 mg, 0,255 mmoles) y se agitó durante 1 h. Tras la conversión total de la sulfona, la reacción se desactivó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La capa acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y los solventes se eliminaron al vacío, proporcionando sulfona **62** (95 mg, rendimiento: 92%) que se llevó a la etapa siguiente sin purificación adicional. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,11 - 7,20 (m, 2 H), 7,08 (d, *J*=8,1 Hz, 2 H), 6,93 - 7,04 (m, 3 H), 5,57 (t, *J*=9,7 Hz, 1 H), 5,41 (t, *J*=9,3 Hz, 1 H), 5,17 (t, *J*=9,7 Hz, 1 H), 4,49 (d, *J*=9,7 Hz, 1 H), 4,52 (d, *J*=9,7 Hz, 1 H), 3,93 (m, 2 H), 3,67 (s, 3 H), 2,92 (s, 3 H), 2,62 (t, *J*=7,5 Hz, 2 H), 2,33 (t, *J*=7,5 Hz, 2 H), 2,24 (s, 3 H), 2,09 (s, 3 H), 2,02 (s, 3 H), 1,94 (quin, *J*=7,5 Hz, 2 H), 1,75 (s, 3 H). EM (EP+) [M+H]<sup>+</sup> = 619.

Preparación de N-(1-((2-(dimetilamino)etil)amino)-2-metil-1-oxopropán-2-il)-4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metilsulfonil)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenil)butanamida (**63**). Se suspendió la sulfona **62** (95 mg, 0,15 mmoles) en 5 ml de una mezcla 2:2:1 de MeOH/H<sub>2</sub>O/THF. Se añadió LiOH (37 mg, 1,53 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, tiempo durante el que se solubilizó el material de partida. La reacción se desactivó con solución acuosa saturada de NaHSO<sub>4</sub>. Esta capa ácida se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas agrupadas, se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y los solventes se eliminaron al vacío. Este residuo en bruto se disolvió en 1,5 ml de CH<sub>3</sub>CN. Se añadió EDC-HCl (43 mg, 0,22 mmoles), HOBT (43 mg, 0,22 mmoles) y DIPEA (75 µl, 0,30 mmoles) y se agitó durante 10 min. Se añadió 2-amino-N-(2-(dimetilamino)etil)-2-metilpropanamida (30 mg, 0,45 mmoles) en 0,5 ml de CH<sub>3</sub>CN. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Tras completar la reacción, se eliminó el solvente al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna C18 de 30x100 mm, 5-95% de MeOH/ácido fórmico acuoso 10 mM, 45 ml/min), proporcionando el compuesto del título **63** en forma de la sal formato (30 mg, rendimiento: 30%). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 8,54 (br. s, 1 H, formato), 7,12 - 7,22 (m, 3 H), 7,10 (d, *J*=8,0 Hz, 2 H), 7,06 (d, *J*=8,0 Hz, 2 H), 4,52 (d, *J*=9,5 Hz, 1 H), 4,28 (d, *J*=9,5 Hz, 1 H), 3,96 (s, 2 H), 3,88 (t, *J*=9,2 Hz, 1 H), 3,56 (t, *J*=8,9 Hz, 1 H), 3,45 (t, *J*=5,3 Hz, 2 H), 3,41 (t, *J*=9,3 Hz, 1 H), 2,93 (s, 3 H), 2,89 (t, *J*=5,3 Hz, 2 H), 2,64 (s, 6 H), 2,61 (t, *J*=7,8 Hz, 2 H), 2,21 (t, *J*=8,0 Hz, 5 H), 2,14 - 2,29 (m, 3 H), 1,88 (quin, *J*=7,5 Hz, 2 H), 1,41 (s, 6 H). EM (EP+) [M+H]<sup>+</sup> = 634.

### 6.35. Preparación de sulfóxido/N-óxido (**64**) y sulfona/N-óxido (**65**)



A una solución de N-(1-((2-(dimetilamino)etil)amino)-2-metil-1-oxopropán-2-il)-4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenil)butanamida (**13**, 30 mg, 0,050 mmoles) en 0,5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se añadió ácido m-cloroperbenzoico (22 mg, 0,125 mmoles). La reacción se agitó durante 5 minutos y se eliminó el solvente al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna C18 de 30x100 mm, 5-100% de CH<sub>3</sub>CN/formato amónico acuoso 10 mM, 45 ml/min), proporcionando los productos oxidados **64** (16 mg, rendimiento: 50%) y **65** (3 mg, rendimiento: 9%).

Óxido de N,N-dimetil-2-(2-metil-2-(4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-((S)-metilsulfonil)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenil)butanamido)propanamido) ethanamina (**64**, mezcla 2:1 de diastereómeros en S, designado H<sub>a</sub>

mayor y H<sub>b</sub> menor): RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 8,46 (s, 2 H, formato), 7,14 - 7,26 (m, 3 H), 7,04 - 7,10 (m, 4 H), 4,46 (d, *J*=9,6 Hz, 1 H<sub>a</sub>), 4,27 (d, *J*=9,6 Hz, 1 H<sub>b</sub>), 4,26 (d, *J*=9,6 Hz, 1 H<sub>a</sub>), 4,12 (d, *J*=9,9 Hz, 1 H<sub>b</sub>), 3,97 (s, 3 H<sub>b</sub>), 3,96 (s, 3 H<sub>a</sub>), 3,82 (t, *J*=9,1 Hz, 1 H<sub>b</sub>), 3,68 (t, *J*=9,1 Hz, 1 H<sub>a</sub>), 3,59 (t, *J*=8,9 Hz, 1 H<sub>b</sub>), 3,58 (t, *J*=8,9 Hz, 1 H<sub>a</sub>), 3,43 (t, *J*=6,1 Hz, 2 H), 3,41 (t, *J*=9,1 Hz, 1 H<sub>a</sub> + 1 H<sub>b</sub> solapante), 3,20 (s, 6 H), 2,72 (s, 3 H<sub>a</sub>), 2,62 (s, 3 H<sub>b</sub>), 2,60 (t, *J*=7,6 Hz, 2 H), 2,23 (s, 3 H<sub>a</sub>), 2,22 (s, 3 H<sub>b</sub>), 2,20 (t, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 1,86 (quin, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 1,41 (s, 6 H). EM (EP+) [M+H]<sup>+</sup> = 634.

Óxido de N,N-dimetil-2-(2-metil-2-(4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metilsulfonil)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenil)butanamido)propanamido)etanamina (65): RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 8,41 (s, 1 H, formato), 7,12 - 7,23 (m, 3 H), 7,09 (d, *J*=7,8 Hz, 2 H), 7,05 (d, *J*=7,8 Hz, 2 H), 4,52 (d, *J*=9,6 Hz, 1 H), 4,28 (d, *J*=9,6 Hz, 1 H), 3,96 (s, 2 H), 3,88 (t, *J*=9,2 Hz, 1 H), 3,64 (t, *J*=5,7 Hz, 2 H), 3,56 (t, *J*=9,0 Hz, 1 H), 3,45 (t, *J*=5,7 Hz, 2 H), 3,41 (t, *J*=9,1 Hz, 1 H), 3,23 (s, 6 H), 2,93 (s, 3 H), 2,60 (t, *J*=7,6 Hz, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 2,20 (t, *J*=7,6 Hz, 2 H), 1,87 (quin, *J*=7,6 Hz, 2 H), 1,41 (s, 6 H). EM (EP+) [M+H]<sup>+</sup> = 650.

### 15 6.36. Compuestos adicionales

Se prepararon numerosos compuestos adicionales de la invención utilizando procedimientos análogos a los indicados anteriormente. Se incluyen dichos compuestos en la Tabla 1. Las columnas tituladas "SGLT1" y "SGLT2" proporcionan mediciones de IC<sub>50</sub> de SGLT1 y de SGLT2 obtenidas tal como se indica posteriormente, en las que: \*\*\* se refiere a un valor inferior a 0,01 μM; \*\* se refiere a un valor inferior a 0,1 μM; \* se refiere a un valor inferior a 1 μM; y -- se refiere a un valor no medido o μM en exceso.

Tabla 1

Nombre químico	SGLT1	SGLT2	CL-EM [M+H]
(E)-3-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenil)-1-(4-metilpiperazín-1-il)prop-2-en-1-ona	**	***	513
ácido 4-(4-(2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenoxi)butanoico	*	***	500[M + NH <sub>4</sub> ]
4-(4-(2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenoxi)-N-(1-hidroxi-2-metilpropán-2-il)butanamida	***	***	554
ácido 4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenil)butanoico	**	***	464 [M + NH <sub>4</sub> ]
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)bencil)fenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triol	**	***	516 [M + NH <sub>4</sub> ]
N-(1-hidroxi-2-metilpropán-2-il)-4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenil)butanamida	***	***	518
ácido (S,E)-2-amino-5-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenil)pent-4-enoico	**	***	474
N-(1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propán-2-il)-4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenil)butanamida	***	***	550
N-(1-amino-2-metil-1-oxopropán-2-il)-4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenil)butanamida	***	***	531
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-etoxibencil)-4-metilfenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triol	**	***	422 [M + NH <sub>4</sub> ]
ácido 2-(4-(2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenoxi)acético	*	**	472 [M + NH <sub>4</sub> ]
2-(2-(4-(2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenoxi)acetamido)-2-metilpropanamida	**	***	539
N-(2-metil-1-(4-metilpiperazín-1-il)-1-oxopropán-2-il)-4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenil)butanamida	***	***	614
2-(4-(2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenoxi)-N-(1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propán-2-il)acetamida	**	***	558
2-(4-(2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenoxi)-N-(2-metil-1-(4-metilpiperazín-1-il)-1-oxopropán-2-il)acetamida	**	***	622
ácido (S)-2-amino-6-(4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenil)butanamido)hexanoico	***	***	575
ácido (S)-2-amino-6-(2-(4-(2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenoxi)acetamido)hexanoico	**	***	583
ácido (S)-2-amino-6-(4-(2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenoxi)hexanoico	**	***	526



(E)-N-(1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propán-2-il)-5-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenil)pent-4-enamida	***	***	562
(E)-N-(1-amino-2-metil-1-oxopropán-2-il)-5-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenil)pent-4-enamida	***	***	543
(E)-N-(2-metil-1-(4-metilpiperazín-1-il)-1-oxopropán-2-il)-5-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenil)pent-4-enamida	***	***	626
N1,N3-bis(1-amino-2-metil-1-oxopropán-2-il)-2-((E)-3-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenil)allyl)malonamida	**	***	671
N-(1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propán-2-il)-5-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenil)pentanamida	***	***	564
N-(1-amino-2-metil-1-oxopropán-2-il)-5-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenil)pentanamida	***	***	545
5-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenil)-1-(4-metilpiperazín-1-il)pentan-1-ona	**	***	543
N-(2-metil-1-(4-metilpiperazín-1-il)-1-oxopropán-2-il)-5-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenil)pentanamida	***	***	628
N-(1-hidroxi-2-metilpropán-2-il)-5-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenil)pentanamida	***	***	532
ácido (S)-2-amino-4-(4-(2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenoxi)butanoico	--	**	498
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-clorobencil)-4-metilfenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triol	**	***	412 [M + NH <sub>4</sub> ]
4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenil)-1-(4-metilpiperazín-1-il)bután-1-ona	**	***	529
ácido (S)-2-amino-6-(5-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenil)pentanamido)hexanoico	**	***	589
4-(4-(2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenoxi)-N-(1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propán-2-il)butanamida	**	***	586
N-(1-amino-2-metil-1-oxopropán-2-il)-4-(4-(2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenoxi)butanamida	***	***	567
ácido 2-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenoxi)acético	--	**	452 [M + NH <sub>4</sub> ]
ácido 4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenoxi)butanoico	--	**	480 [M + NH <sub>4</sub> ]
(S,R,S,R,R)-N,N'-((metilazanodil)bis(propano-3,1-dil))bis(4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenil)butanamida)	***	***	1002
2-metil-2-(2-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenoxi)acetamido)propanamida	**	***	519
2,2-dimetil-3-(2-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenoxi)acetamido)propanamida	**	***	533
N-(1-amino-2-metil-1-oxopropán-2-il)-4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenoxi)butanamida	***	***	547
N-(1-hidroxi-2-metilpropán-2-il)-4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenoxi)butanamida	***	***	534
ácido 2-(4-(4-(2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenoxi)butanamido)-2-metilpropanoico	--	**	568
N-(1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propán-2-il)-2-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenil)heptanamida	**	***	538
N-(1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propán-2-il)-4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenil)butanamida	***	***	566
4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenil)-1-(4-metilpiperazín-1-il)bután-1-ona	**	***	545
N-(2-metil-1-(4-metilpiperidín-1-il)-1-oxopropán-2-il)-4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenoxi)butanamida	***	***	630
ácido 2-metil-2-(5-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenil)pentanamido)propanoico	--	**	546
ácido (S)-2-amino-5-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenil)pentanoico	--	**	476

ES 2 728 246 T3

N-((S)-1-amino-3-hidroxi-1-oxopropán-2-il)-4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenoxi)butanamida	**	***	549
4-(4-(2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenoxi)butanoato de metilo	--	--	514 [M + NH <sub>4</sub> ]
N-(1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propán-2-il)-6-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenil)hexanamida	**	***	578
N-(1-amino-2-metil-1-oxopropán-2-il)-6-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenil)hexanamida	**	***	559
N-(3-amino-2,2-dimetil-3-oxopropil)-4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenoxi)butanamida	**	***	561
N-((S)-1-amino-1-oxopropán-2-il)-4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenoxi)butanamida	**	***	533
1-(4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenoxi)butanamido)ciclopentanocarboxamida	***	***	573
N-(1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propán-2-il)-4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenoxi)butanamida	***	***	536
N-((R)-1-amino-1-oxopropán-2-il)-4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenoxi)butanamida	***	***	533
(S)-2-(4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenoxi)butanamido)succinamida	**	***	576
2-metil-2-(3-(5-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenil)pentil)ureido)propanamida	**	***	574
1-(1-hidroxi-2-metilpropán-2-il)-3-(5-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenil)pentil)urea	**	***	561
N-(1-hidroxi-2-metilpropán-2-il)-7-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenil)heptanamida	**	***	560
N-(1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propán-2-il)-7-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenil)heptanamida	**	***	592
4-(4-(2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenoxi)-N,N-bis(2-hidroxietil)butanamida	**	***	570
N-(1-amino-2-metil-1-oxopropán-2-il)-7-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenil)heptanamida	**	***	573
N-((S)-1-amino-3-hidroxi-1-oxopropán-2-il)-4-(4-(2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenoxi)butanamida	**	***	569
N-(3-amino-2,2-dimetil-3-oxopropil)-4-(4-(2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenoxi)butanamida	**	***	581
(2-(4-(2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenoxi)etil)carbamato de terc-butilo	**	***	540
4-(4-(2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenoxi)-N-etilbutanamida	**	***	510
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)encil)-4-metilfenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triol	***	***	496 [M + NH <sub>4</sub> ]
2-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenoxi)acetamida	**	***	434
4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenoxi)butanamida	**	***	462
4-(4-(2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenoxi)-N,N-dietilbutanamida	**	***	538
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(2-aminoetoxi)encil)-4-clorofenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triol	**	***	440
(S,R,S,R,R,S,R,S,R)-N,N,N'-(nitrilotris(etano-2,1-diil))tris(4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenil)butanamida)	**	***	1432
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(2-metoxibencil)-4-(trifluorometoxi)fenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triol	--	--	478 [M + NH <sub>4</sub> ]
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(2,3-dihidroxi-2-propoxi)encil)-4-metilfenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triol	**	**	468 [M + NH <sub>4</sub> ]
N-(2-amino-2-oxoetil)-4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenoxi)butanamida	**	***	519
N-(2-hidroxietil)-4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenoxi)butanamida	**	***	506
4-(4-(2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenoxi)-N-(1-hidroxi-2-metilpropán-2-il)-N-metilbutanamida	**	***	568

4-(4-(2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenoxi)-N-(2-morfolinociclohexil)butanamida	**	***	649
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(5-(bencilamino)pentil)bencil)-4-metilfenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triol	**	***	536
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(5-aminopentil)bencil)-4-metilfenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triol	**	***	446
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(5-(((S)-2,3-dihidroxiopropil)(2,3-dihidroxiopropil)amino)pentil)bencil)-4-metilfenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triol	**	***	594
1-(1-hidroxi-2-metilpropán-2-il)-3-(4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenil)butil)urea	**	***	547
N-(1-amino-2-metil-1-oxopropán-2-il)-4-(4-(2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenoxi)-N-metilbutanamida	***	***	625 [M - H + formato]
N-(2-(4-(2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenoxi)etil)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropanamida	***	***	540
N-etil-4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenoxi)butanamida	***	***	490
N-(2-(4-(2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenoxi)etil)propionamida	***	***	496
N-(2-(4-(2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenoxi)etil)-4-metilpiperazín-1-carboxamida	***	***	566
4-metil-N-(4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenil)butil)piperazín-1-carboxamida	**	***	558
1-(1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propán-2-il)-3-(4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenil)butil)urea	***	***	579
2-metil-2-(3-(4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenil)butil)ureido)propanamida	***	***	560
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(4-aminobutil)bencil)-4-metilfenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triol	***	***	432
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(4-(bis(2,3-dihidroxiopropil)amino)butil)bencil)-4-metilfenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triol	***	***	597 [M + NH <sub>4</sub> ]
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(4-((2,3-dihidroxiopropil)amino)butil)bencil)-4-metilfenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triol	**	***	506
1-(2-(4-(2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenoxi)etil)-3-(1-hidroxi-2-metilpropán-2-il)urea	***	***	555
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-(dietilamino)etoxi)bencil)fenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triol	***	***	496
N-(1,3-dihidroxi-2-metilpropán-2-il)-4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenoxi)butanamida	**	**	550
1-(4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenil)butil)guanidina	***	***	474
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(4-(dietilamino)butil)bencil)-4-metilfenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triol	***	***	488
(3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(4-((1-hidroxi-2-metilpropán-2-il)amino)butil)bencil)-4-metilfenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triol	**	***	504
(3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(4-((1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propán-2-il)amino)butil)bencil)-4-metilfenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triol	***	***	536
(3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(4-(clorobutil)bencil)-4-metilfenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triol	***	***	468 [M + NH <sub>4</sub> ]
1-((4-(4-(2-metil-5-((3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenil)butil)amino)ciclopentanocarboxamida	**	***	543
2,2-dimetil-3-((4-(4-(2-metil-5-((3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenil)butil)amino)propanamida	***	***	531
3-hidroxi-2,2-dimetil-N-(4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenil)butil)propanamida	***	***	532
N-(4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenil)butil)propionamida	***	***	488
2-(3-(3-(4-(2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenoxi)propil)ureido)-2-metilpropanamida	***	***	582
N-(3-(4-(2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenoxi)propil)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropanamida	**	***	554
1-(3-(4-(2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenoxi)propil)guanidina	***	***	496

1-(2-(4-(2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenoxi)etil)guanidina	***	***	482
ácido 2-metil-2-(4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenil)butanamido)propanoico	**	***	532
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-(piperidín-4-ilamino)etoxi)bencil)fenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triol	**	***	523
N-(2-metil-1-(4-metilpiperazín-1-il)-1-oxopropán-2-il)-4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metilsulfinil)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenil)butanamida	**	***	647 [M + NH <sub>4</sub> ]
4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenil)-N-(1-(4-metilpiperazín-1-carbonil)ciclopentil)butanamida	***	***	640
4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenil)-N-(4-(4-metilpiperazín-1-carbonil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)butanamida	***	***	656
4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenil)-N-(1-(4-metilpiperazín-1-carbonil)ciclopropil)butanamida	***	***	612
N-(2-metil-1-morfolino-1-oxopropán-2-il)-4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenil)butanamida	***	***	601
4-(2-metil-2-(4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenil)butanamido)propanoil)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo	***	***	700
N-(1-(4-(2-hidroxietil)piperazín-1-il)-2-metil-1-oxopropán-2-il)-4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenil)butanamida	***	***	644
N-(2-metil-1-(4-metilpiperidín-1-il)-1-oxopropán-2-il)-4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenil)butanamida	***	***	613
(1-(2-metil-2-(4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenil)butanamido)propanoil)piperidín-4-il)carbamato de terc-butilo	***	***	714
4-(2-metil-2-(4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenil)butanamido)propanamido)piperidine-1-carboxilato de terc-butilo	***	***	714
N-(2-metil-1-oxo-1-(piperidín-4-ilamino)propán-2-il)-4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenil)butanamida	***	***	614
4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenil)-N-(2-(4-metilpiperazín-1-il)-2-oxoetil)butanamida	***	***	586
2,2-dimetil-3-((4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenoxi)etil)amino)propanamida	***	***	519
(S,R,S,R,R)-1,1'-(4,4'-(propano-1,3-diil)bis(piperazín-4,1-diil))bis(4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenil)bután-1-ona)	***	***	1069
N-(2,2-dimetil-3-(4-metilpiperazín-1-il)-3-oxopropil)-4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenil)butanamida	***	***	628
2,2-dimetil-3-((4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenil)butil)amino)-1-(4-metilpiperazín-1-il)propán-1-ona	***	***	614
2-metil-2-((4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenil)butil)amino)-1-(4-metilpiperazín-1-il)propán-1-ona	***	***	600
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(2-((1-hidroxi-2-metilpropán-2-il)amino)etoxi)bencil)-4-metilfenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triol	***	***	492
1-((2-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenoxi)etil)amino)ciclopentanocarboxamida	**	***	531
N-(1-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metil-1-oxopropán-2-il)-4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenil)butanamida	***	***	616
N-(2-metil-1-(metilamino)-1-oxopropán-2-il)-4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenil)butanamida	***	***	545
2,2-dimetil-3-((3-(4-(2-metil-5-((3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenoxi)propil)amino)propanamida	***	***	533

(3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(3-((1-hidroxi-2-metilpropán-2-il)amino)propoxi)bencil)-4-metilfenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triol	***	***	506
N-(1-((2-(dimetilamino)etil)amino)-2-metil-1-oxopropán-2-il)-4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenil)butanamida	***	***	602
N-(2-metil-1-oxo-1-(piperazín-1-il)propán-2-il)-4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenil)butanamida	***	***	600
4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenoxi)-N-(1-(4-metilpiperazín-1-carbonil)ciclopentil)butanamida	***	***	656
N-(2-metil-1-morfolino-1-oxopropán-2-il)-4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenoxi)butanamida	***	***	617
N-(2-metil-1-(4-metilpiperidín-1-il)-1-oxopropán-2-il)-4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenoxi)butanamida	***	***	629
N-(2,2-dimetil-3-(4-metilpiperazín-1-il)-3-oxopropil)-4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenoxi)butanamida	***	***	661 [M + NH <sub>4</sub> ]
N-(1-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metil-1-oxopropán-2-il)-4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenoxi)butanamida	**	***	632
1-(2-(4-(2-metil-5-((3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenoxi)etil)guanidina	***	***	462
1-((3-(4-(2-metil-5-((3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenoxi)propil)amino)ciclopentanocarboxamida	***	***	545
(3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(3-((3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino)propoxi)bencil)-4-metilfenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triol	***	***	520
(3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(3-((3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil)amino)propoxi)bencil)-4-metilfenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triol	***	***	547
N-(2-metil-1-((1-metilpiperidín-4-il)amino)-1-oxopropán-2-il)-4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenil)butanamida	***	***	628
4-metil-N-(2-(4-(2-metil-5-((3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenoxi)etil)piperazín-1-carboxamida	***	***	546
1-(1-hidroxi-2-metilpropán-2-il)-3-(2-(4-(2-metil-5-((3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenoxi)etil)urea	**	***	535
2,2-dimetil-3-(3-(2-(4-(2-metil-5-((3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenoxi)etil)ureido)propanamida	***	***	562
ácido 2,2-dimetil-3-(4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenil)butanamido)propanoico	**	***	546
N-(3-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2,2-dimetil-3-oxopropil)-4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenil)butanamida	--	**	630
N-(2,2-dimetil-3-oxo-3-(piperidín-4-ilamino)propil)-4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenil)butanamida	**	***	628
N-(2-amino-2-metilpropil)-4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenil)butanamida	***	***	517
N-(1-((2-(dimetilamino)etil)amino)-2-metil-1-oxopropán-2-il)-4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenoxi)butanamida	***	***	618
N-(2-metil-1-oxo-1-(piperidín-4-ilamino)propán-2-il)-4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenoxi)butanamida	***	***	630
N-(2-metil-1-((1-metilpiperidín-4-il)amino)-1-oxopropán-2-il)-4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenoxi)butanamida	***	***	644
(3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(3-((1,3-dihidroxi)propán-2-il)amino)propoxi)bencil)-4-metilfenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triol	***	***	508
(3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(3-((1,3-dihidroxi-2-metilpropán-2-il)amino)propoxi)bencil)-4-metilfenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triol	***	***	539 [M + NH <sub>4</sub> ]
ácido 2-metil-2-(4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenoxi)butanamido)propanoico	***	***	548

4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenil)butanonitrilo	--	**	445 [M + NH <sub>4</sub> ]
2-(5-(3-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenil)propil)-1H-tetrazol-1-il)-1-(4-metilpiperazín-1-il)etanona	***	***	611
2-(5-(3-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenil)propil)-2H-tetrazol-2-il)-1-(4-metilpiperazín-1-il)etanona	***	***	611
N,N-dimetil-2-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenoxi)acetamida	**	***	432

### 6.37. Ensayo humano *in vitro* de inhibición de SGLT1

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

Se transfectaron células HEK293 con el vector HA-SGLT1-pIRESpuo2 humano y se seleccionó la línea celular estable en masa en presencia de 0,5 µg/ml de puomicina. Se mantuvieron células HA-SGLT1 humanas en medio DMEM que contenía FBS al 10%, GSP al 1% y 0,5 µg/ml de puomicina.

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

### 6.38. Ensayo humano *in vitro* de inhibición de SGLT2

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

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

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

### 6.39. Tolerabilidad y farmacología

Se determinó la tolerabilidad *in vivo* y farmacología de los compuestos de la invención utilizando ratones C57/Blk6 macho de 18 semanas de edad. Se transfirieron los ratones a dieta pobre en grasas (DBG) al 10% (D12450Bi) a pienso habitual y se alojaron individualmente durante una semana antes del estudio. A continuación, los ratones se asignaron aleatoriamente a los grupos siguientes según su peso corporal:

Compuesto	Nombre o composición química
A	N-(2-metil-1-((1-metilpiperidín-4-il)amino)-1-oxopropán-2-il)-4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenil)butanamida
B	N-(1-((2-(dimetilamino)etil)amino)-2-metil-1-oxopropán-2-il)-4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenil)butanamida
C	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(3-((1-hidroxi-2-metilpropán-2-il)amino)propoxi)bencil)-4-metilfenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triol
D	N-(2-metil-1-((1-metilpiperidín-4-il)amino)-1-oxopropán-2-il)-4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenoxi)butanamida

E	N-(2-metil-1-(4-metilpiperazín-1-il)-1-oxopropán-2-il)-4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)bencil)fenil)butanamida
Vehículo	Tween-80 al 0,1% en agua.

Los ratones recibieron vehículo o compuesto mediante sonda oral a razón de 1 mg/kg y en un volumen de 10 ml/kg una vez al día durante 4 días. Se monitorizó diariamente el peso corporal, el consumo de alimentos y la presencia de diarrea. A las 6 horas de la última dosis, se recogió sangre de los ratones mediante sangrado retroorbital para medir la línea base de glucosa. A continuación, los ratones recibieron alimento que contenía glucosa, preparado mediante suspensión de 50 g de polvos de dieta baja en grasas (DBG) (10% de Kcal en forma grasas; dieta D12450B, Research Diets, New Brunswick, NJ) en 60 ml de agua. Los ratones, conscientes, recibieron, mediante sonda oral, 20 ml/kg de dicha suspensión, junto con 5 ml/kg de dextrosa al 50%, que les proporcionaba 9,2 g/kg de glucosa, 2,5 g/kg de proteína y 0,6 g/kg de grasas.

Se recogió sangre a los 10, 30 y 60 minutos después de la alimentación para estimar la excursión postprandial de glucosa. Se midió la glucosa en sangre utilizando un glucómetro Accu-Chek Aviva (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN) siguiendo el protocolo recomendado por el fabricante. La figura 1A muestra el efecto de 1,0 mg/kg ("mpk") de los compuestos A-E sobre los niveles sanguíneos de glucosa de los ratones, en comparación con el vehículo, como función del tiempo después del reto post-alimentación. Las superficies bajo la curva para cada animal en el experimento se muestran en la figura 1B.

A los 60 minutos después del reto de alimentación, se recogió sangre adicional para el análisis de péptido-1 total de tipo glucagón (tGLP-1). Para esta medición, se preparó el plasma mediante centrifugación de muestras de sangre a 1.000 rpm durante 10 minutos a 4°C. Se analizó el tGPL-1 mediante ELISA (kit ELISA de péptido-1 total similar a glucagón, n° de catálogo EZGLP1T-36K, Millipore, St. Charles, MO) siguiendo el protocolo recomendado por Millipore. La figura 2 muestra el efecto de los compuestos sobre tGLP-1 plasmático en comparación con el vehículo, para cada ratón.

Se recogió el contenido cecal para el análisis de la glucosa inmediatamente después de la recolección de la muestra final de sangre. Este análisis se llevó a cabo mediante la adición de cinco ml de agua MilliQ fría a 1 gramo de contenido cecal. A continuación, la mezcla se homogeneizó durante 1 minuto utilizando un aparato Mini Beadbeater (Biospec Products, Bartlesville, OK). El homogenado se centrifugó a 4°C durante 25 minutos a una velocidad de 3.750 rpm. Se recogió el sobrenadante. Se analizó la glucosa cecal utilizando un autoanalizador Cobas Integra 400 (Roche Diagnostics). La figura 3 muestra los resultados de este análisis para cada ratón.

#### 6.40. Efectos sobre los ratones diabéticos KKAY

Se adquirieron ratones KKAY macho de doce semanas de edad de The Jackson Laboratory (Bar Harbor, ME). Se transfirieron a dieta rica en grasas al 45% (DRG, dieta D12451i, Research Diets) y se alojaron individualmente durante una semana antes del estudio. Los ratones fueron asignados aleatoriamente en los grupos siguientes según sus niveles de HbA1c y pesos corporales.

Compuesto	Dosis	Número de ratones (N)
Vehículo (Tween-80 al 0,1% en agua)	--	9
Compuesto C	1,5 mg/kg	10
Compuesto C	4,5 mg/kg	10

en donde el compuesto C es (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(3-((1-hidroxi-2-metilpropán-2-il)amino)propoxi)bencil)-4-metilfenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triol.

Los ratones recibieron vehículo o Compuesto C una vez al día a las 17:00 durante 36 días. Se monitorizó diariamente el peso corporal y el consumo de alimento. El día 22, se recogió sangre antes del reto de glucosa para obtener el nivel de línea base de glucosa. A continuación, los ratones recibieron una dosis de bolo de glucosa (2 g/kg, 10 ml/kg). Se recogió sangre a los 30, 60 y 120 minutos del reto de glucosa para estimar la excursión de la glucosa. Se analizó la glucosa en sangre utilizando un autoanalizador Cobas Integra 400 (Roche Diagnostics). La figura 4 muestra la reducción dependiente de la dosis de la excursión de la glucosa a las 15 horas de administrar Compuesto C, en donde el tiempo t=0 es el tiempo en que se ha administrado el bolo de glucosa.

El día 26 después de la administración, se recogió sangre para medir la HbA1c. Se midió la HbA1c utilizando un medidor fabricado por Bayer según el protocolo recomendado por Bayer. Tal como se muestra en la figura 5A, los ratones tratados con Compuesto C mostraron una reducción dependiente de la dosis significativa de HbA1c. La figura 5B muestra el cambio en los niveles de HbA1c entre los días 0 y 27.

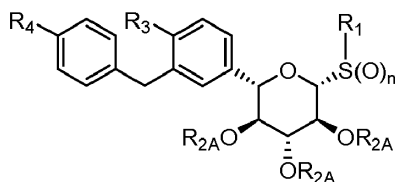
El día 29, los ratones recibieron nuevamente un bolo de glucosa (2 g/kg, 10 ml/kg). Se recogió sangre a los 60 minutos del reto de glucosa y se analizó para tGLP-1. Se preparó el plasma mediante centrifugación de muestras de sangre a

1.000 rpm durante 10 minutos a 4°C. Se analizó el tGPL-1 mediante ELISA (kit ELISA de péptido-1 total similar a glucagón, nº de catálogo EZGLP1T-36K, Millipore, St. Charles, MO) siguiendo el protocolo recomendado por Millipore. Tal como se muestra en la figura 6, se observó un incremento significativo de tGPL-1 postprandial en el grupo de 4,5 mpk ( $p < 0,05$ ).



## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula:



5

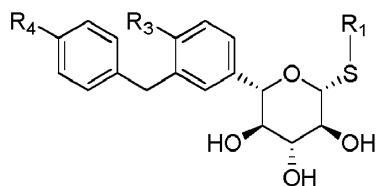
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- R<sub>1</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-10</sub> sustituido opcionalmente, cicloalquilo C<sub>1-5</sub>, o heterociclo de 5 elementos, en donde la sustitución opcional es con uno o más R<sub>1A</sub>,  
 cada R<sub>1A</sub> es independientemente amino, éster, amida, tiol, ácido carboxílico, ciano, halo, hidroxilo o alcoxi C<sub>1-4</sub> sustituido opcionalmente, cicloalquilo C<sub>1-5</sub>, o heterociclo de 5 elementos, en donde la sustitución opcional es con uno o más R<sub>1B</sub>;  
 cada R<sub>1B</sub> es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub>, halo o hidroxilo,  
 n es 0, 1 ó 2,  
 cada R<sub>2A</sub> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> o acilo,  
 R<sub>3</sub> es independientemente halo, hidroxilo o alquilo C<sub>1-10</sub> sustituido opcionalmente o alcoxi C<sub>1-10</sub>, en donde la sustitución opcional es con uno o más R<sub>3A</sub>;  
 cada R<sub>3A</sub> es independientemente amino, éster, amida, tiol, ácido carboxílico, ciano, halo, hidroxilo o alcoxi C<sub>1-4</sub> sustituido opcionalmente, cicloalquilo C<sub>1-5</sub>, o heterociclo de 5 elementos, en donde la sustitución opcional es con uno o más R<sub>3B</sub>;  
 cada R<sub>3B</sub> es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub>, amino, ciano, halo o hidroxilo,  
 R<sub>4</sub> es -R<sub>4A</sub> o -OR<sub>4A</sub>  
 R<sub>4A</sub> es:

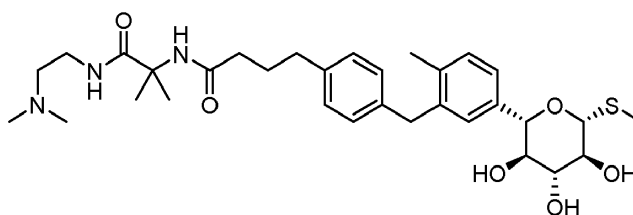
- alquilo C<sub>1-10</sub>-N(R<sub>4C</sub>)<sub>2</sub>,  
 alquilo C<sub>1-10</sub>-N(R<sub>4C</sub>)C(O)R<sub>4C</sub>,  
 alquilo C<sub>1-10</sub>-C(O)N(R<sub>4C</sub>)<sub>2</sub>,  
 alquil C<sub>1-10</sub>-C(O)N(R<sub>4C</sub>)-alquilo C<sub>0-6</sub>-C(O)R<sub>4C</sub>,  
 alquil C<sub>1-10</sub>-C(O)N(R<sub>4C</sub>)-alquilo C<sub>0-6</sub>-C(O)N(R<sub>4C</sub>)<sub>2</sub>,  
 alquil C<sub>1-10</sub>-N(R<sub>4C</sub>)C(O)-alquilo C<sub>0-6</sub>-N(R<sub>4C</sub>)<sub>2</sub>, o  
 alquil C<sub>1-10</sub>-N(R<sub>4C</sub>)C(O)-alquilo C<sub>0-6</sub>-N(R<sub>4C</sub>)C(O)R<sub>4C</sub>

- cada R<sub>4C</sub> es independientemente amino, amido, azo, carbonilo, carboxilo, ciano, formilo, guanidino, halo, hidroxilo, imido, imino, isotiocianato, nitrilo, nitro, nitroso, nitroxi, oxo, sulfanilo, sulfinilo, sulfonilo, tial, tiocianato, tiona, tiourea, urea o X<sub>1</sub>, X<sub>1</sub>-L<sub>1</sub>-X<sub>2</sub>, o X<sub>1</sub>-L<sub>1</sub>-X<sub>2</sub>-L<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>, en donde cada X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> y X<sub>3</sub> es, independientemente, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido opcionalmente, cicloalquilo C<sub>1-6</sub>, heterociclo de 5 o 6 elementos, o arilo, en el que la sustitución opcional es con uno o más R<sub>4D</sub>, y cada uno de L<sub>1</sub> y L<sub>2</sub> es, independientemente, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido opcionalmente o heteroalquilo de 1 a 10 elementos, en el que la sustitución opcional es con uno o más R<sub>4E</sub>,  
 cada R<sub>4D</sub> es, independientemente, R<sub>4E</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido opcionalmente con uno o más R<sub>4E</sub>, y  
 cada R<sub>4E</sub> es, independientemente, amino, amido, azo, carbonilo, carboxilo, ciano, formilo, guanidino, halo, hidroxilo, imido, imino, isotiocianato, nitrilo, nitro, nitroso, nitroxi, oxo, sulfanilo, sulfinilo, sulfonilo, tial, tiocianato, tiona o urea.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido opcionalmente.  
 3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que n es 0.  
 4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sub>3</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido opcionalmente o alcoxi C<sub>1-4</sub> sustituido opcionalmente.  
 5. Compuesto según la reivindicación 1, que es de fórmula:



- 5 6. Compuesto según la reivindicación 1 o 5, en el que R<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub>.
7. Compuesto según la reivindicación 1 o 5, en el que R<sub>3</sub> es metilo.
8. Compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 5, en el que R<sub>4C</sub> es oxo.
- 10 9. Compuesto según la reivindicación 1, que es N-(1-((2-(dimetilamino)etil)amino)-2-metil-1-oxopropán-2-il)-4-(4-(2-metil-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-2-il)encil)fenil)butanamida:



- 15 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
10. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores y un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 20 11. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una composición farmacéutica según la reivindicación 10, para la utilización en el tratamiento o control de una enfermedad o trastorno, en el que la enfermedad o trastorno es una enfermedad o trastorno cardiovascular o metabólico.
- 25 12. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una composición farmacéutica según la reivindicación 10, para la utilización en el tratamiento o el control de la diabetes.
- 30 13. Compuesto o composición farmacéutica para la utilización según la reivindicación 12, en la que la diabetes es diabetes de tipo 1.
14. Compuesto o composición farmacéutica para la utilización según la reivindicación 12, en la que la diabetes es diabetes de tipo 2.

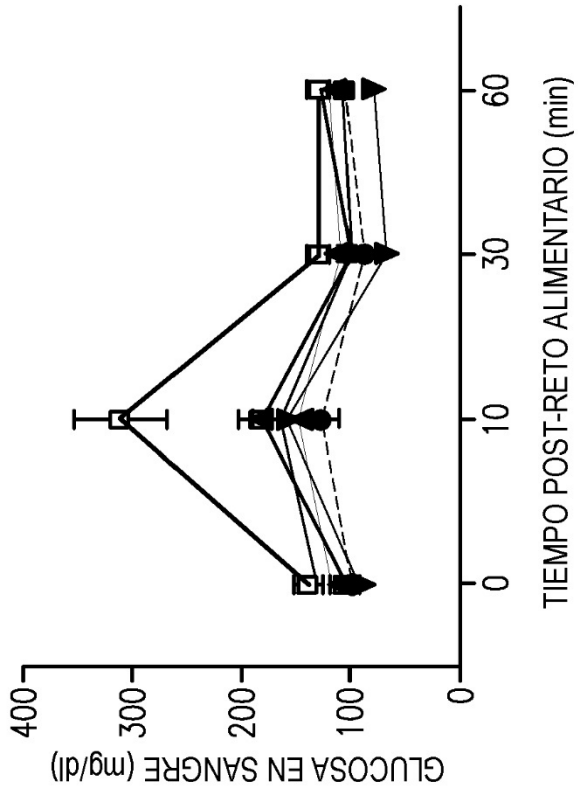


FIG. 1A

- COMPUESTO A
- ◆ COMPUESTO B
- ▲ COMPUESTO C
- COMPUESTO D
- ▼ COMPUESTO E
- VEHÍCULO

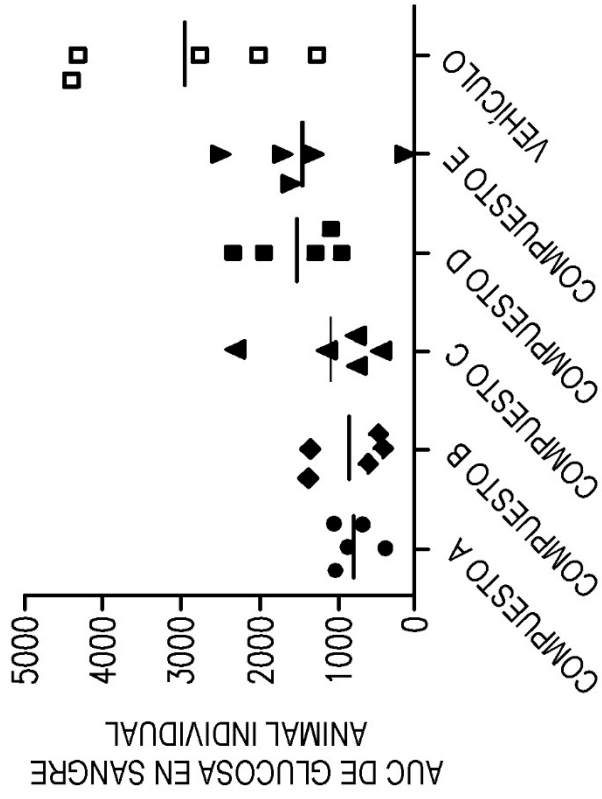
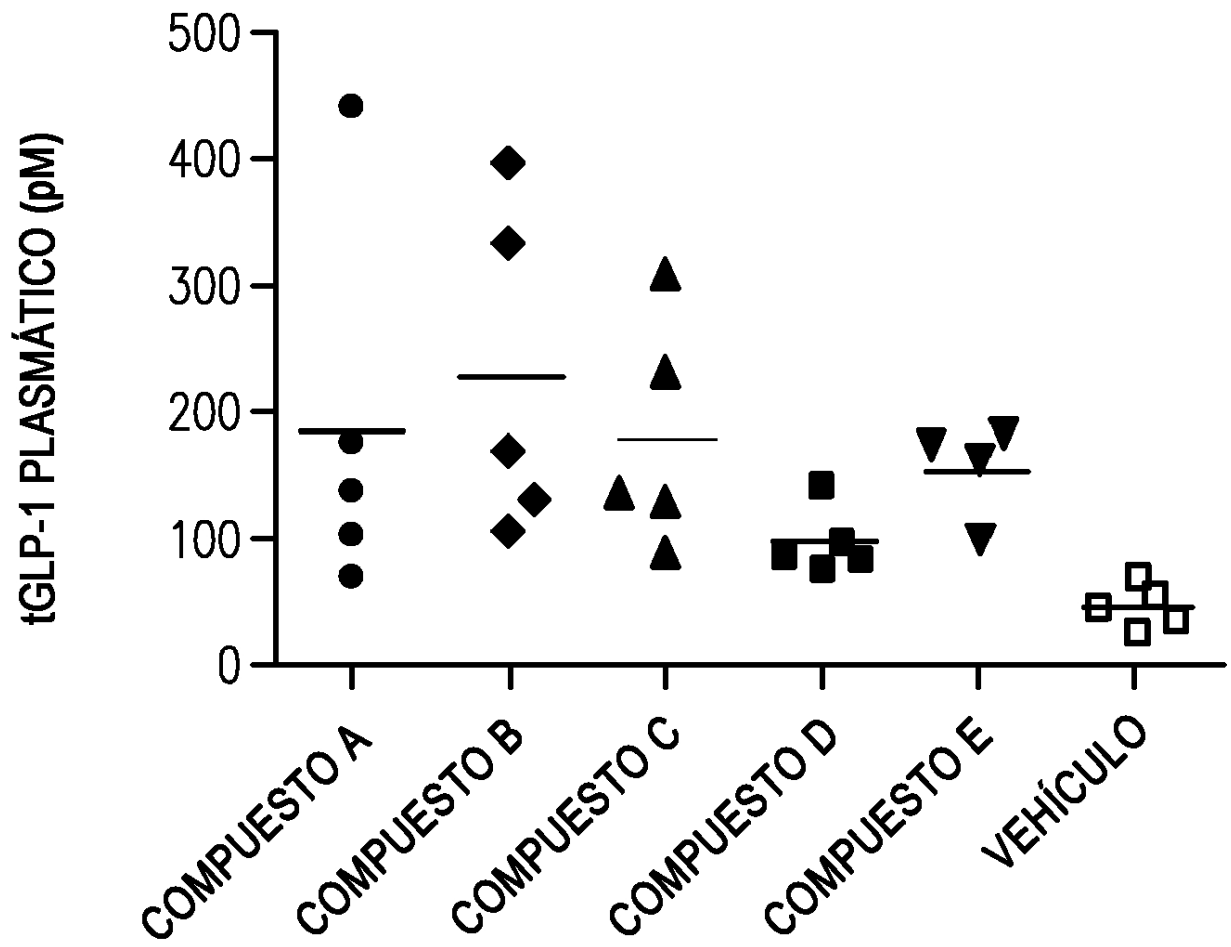
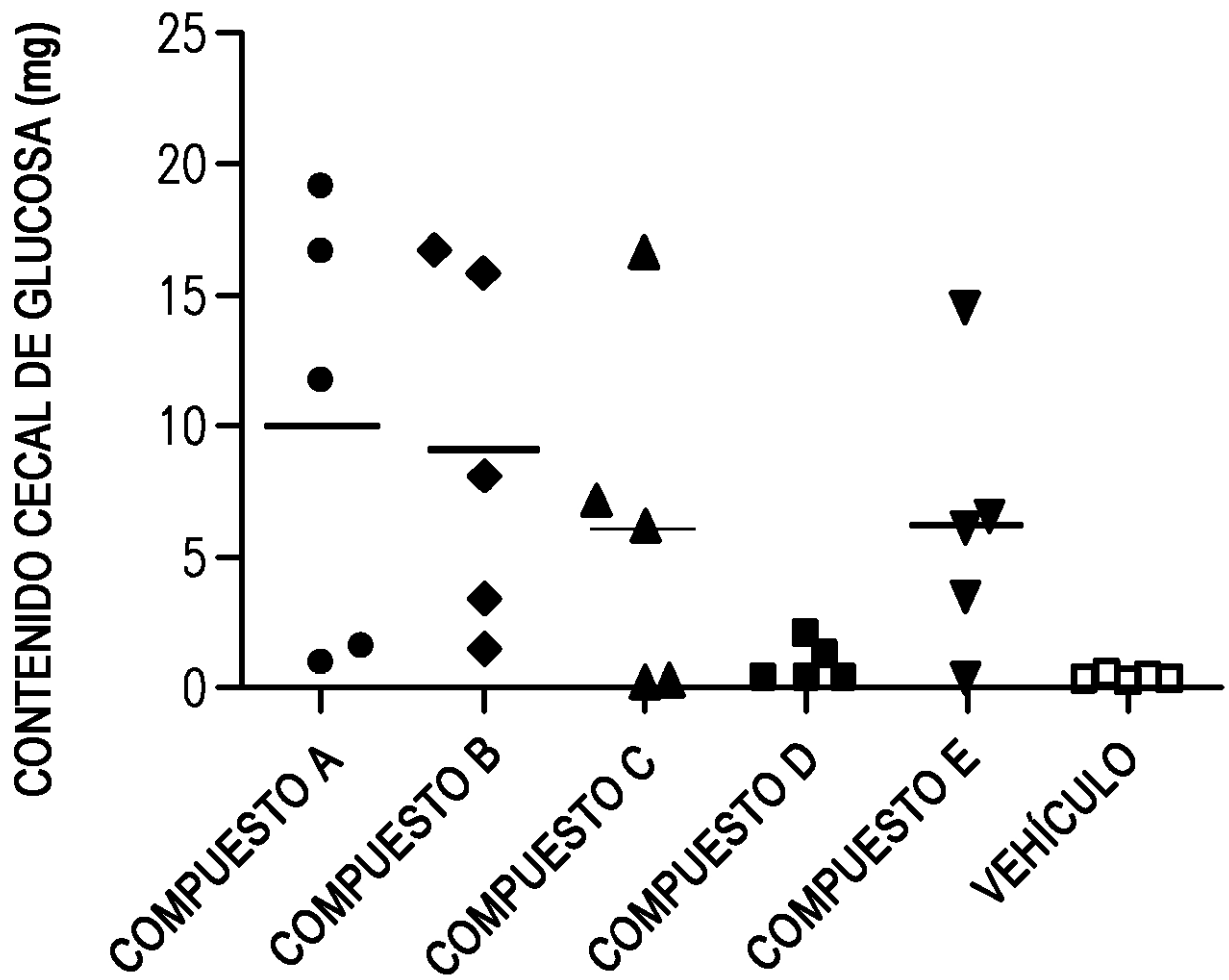


FIG. 1B



*FIG. 2*



*FIG. 3*

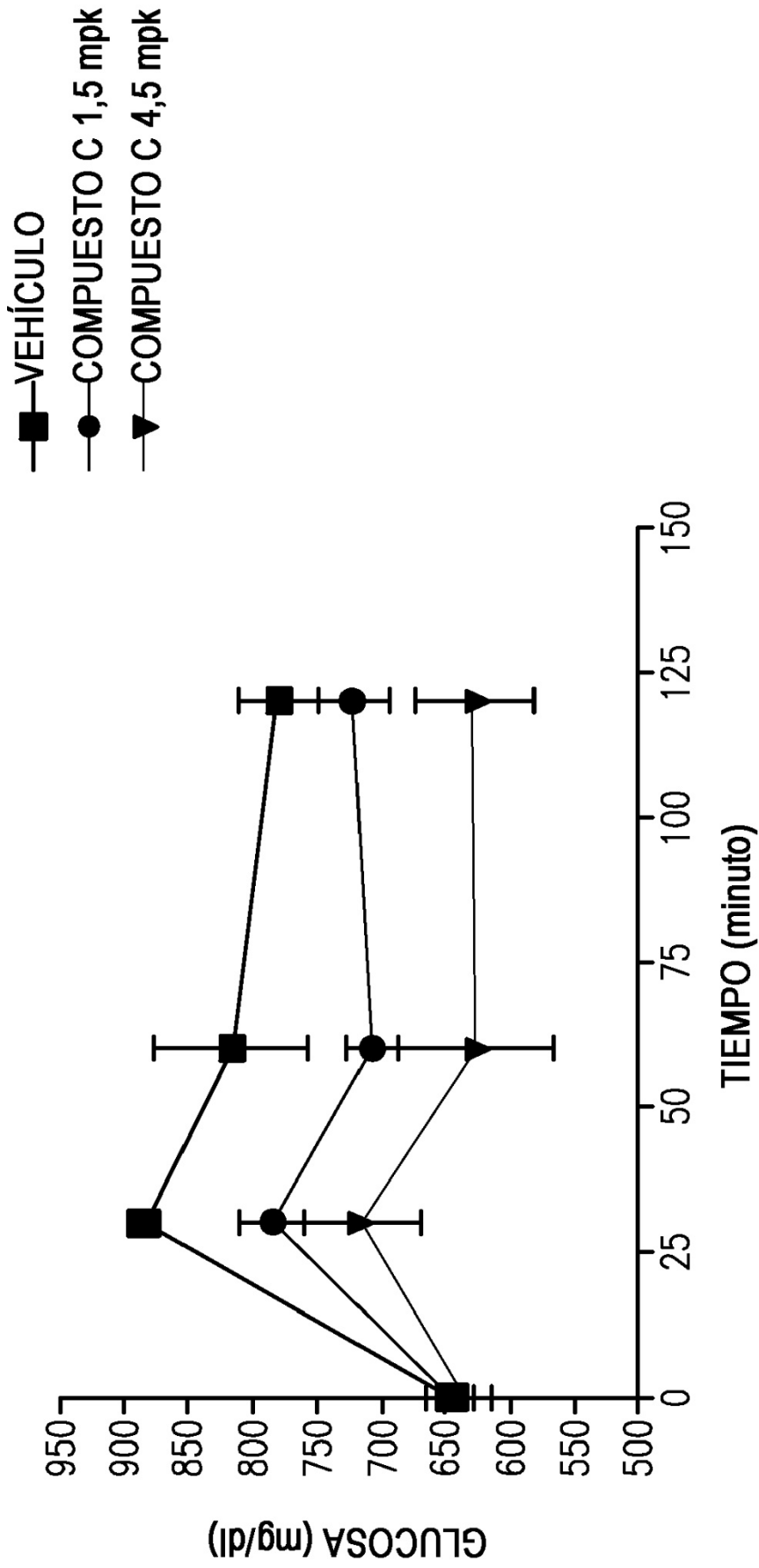
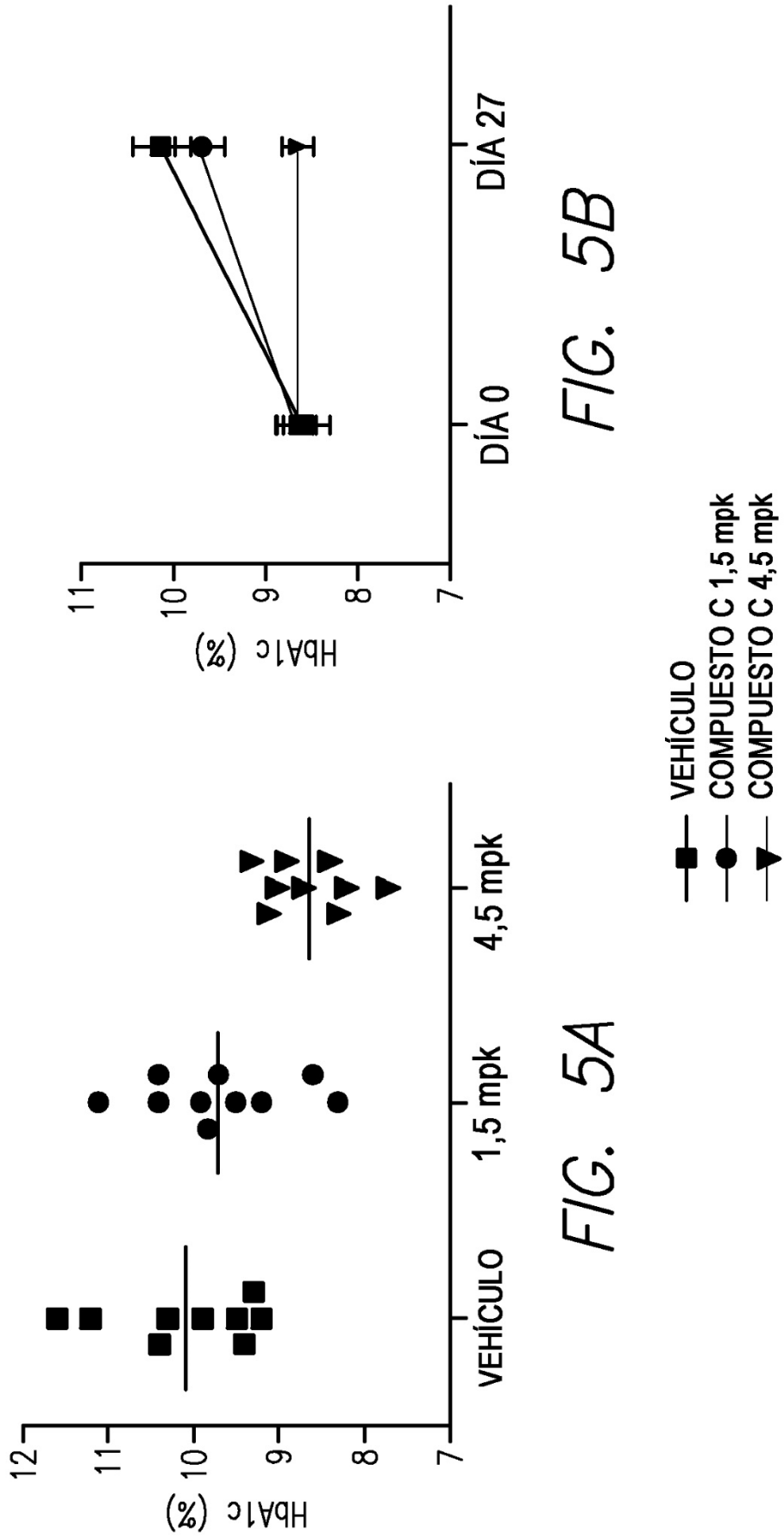
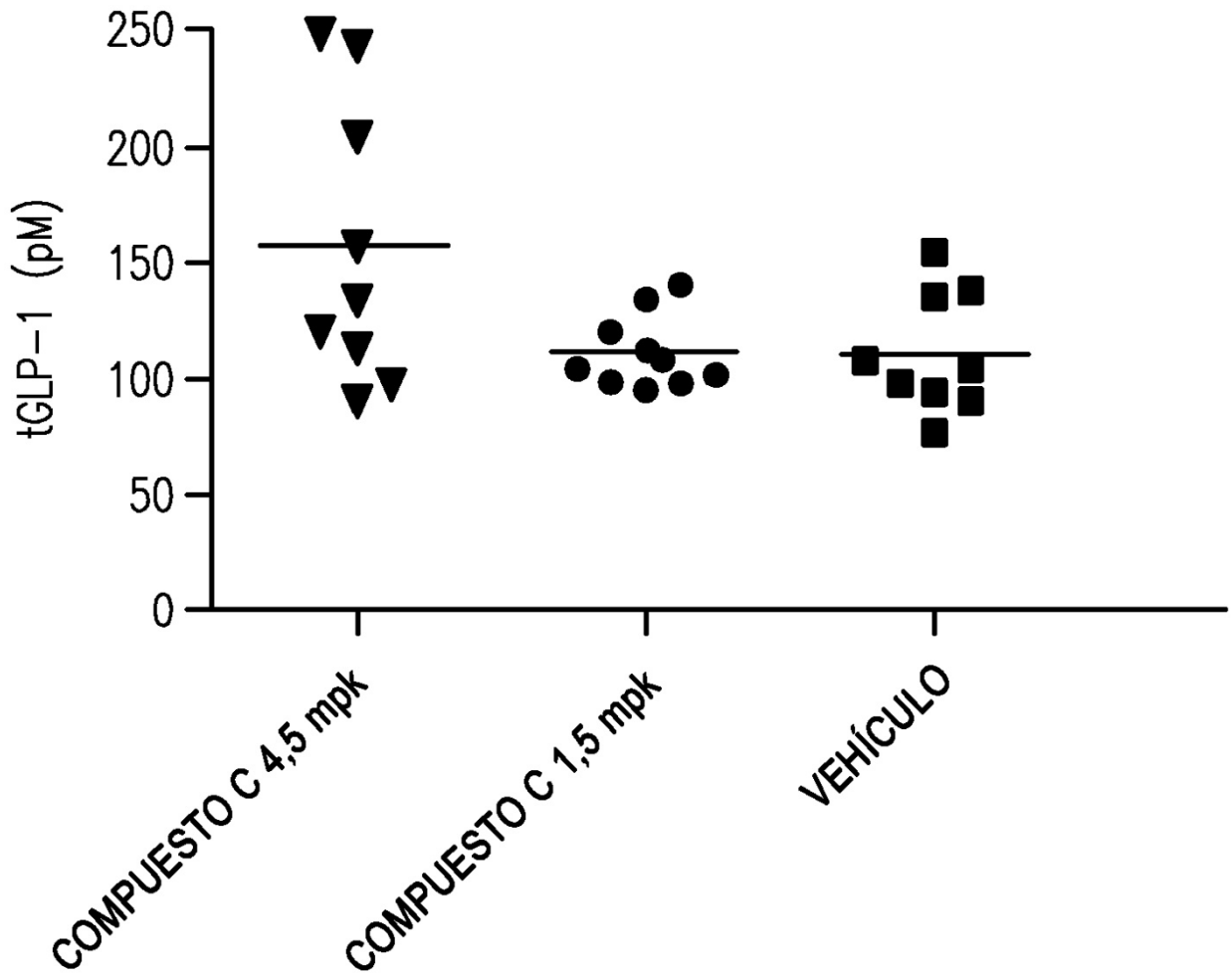


FIG. 4





*FIG. 6*