



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 776 255**

⑮ Int. Cl.:

**C07H 19/056** (2006.01)  
**A61K 31/7056** (2006.01)  
**A61P 11/00** (2006.01)  
**A61P 27/02** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- ⑥ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.01.2016** PCT/EP2016/050633  
⑦ Fecha y número de publicación internacional: **21.07.2016** WO16113335  
⑨ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.01.2016** E 16700710 (3)  
⑩ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2019** EP 3245216

⑮ Título: **Novedoso inhibidor de galactósido de galectinas**

⑯ Prioridad:

**16.01.2015 EP 15151414**

⑯ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**29.07.2020**

⑯ Titular/es:

**GALECTO BIOTECH AB (100.0%)**  
**Cobis, Ole Maaløes Vej 3**  
**2200 Copenhagen, DK**

⑯ Inventor/es:

**ZETTERBERG, FREDRIK;**  
**NILSSON, ULF;**  
**LEFFLER, HAKON;**  
**BRIMERT, THOMAS;**  
**JOHNSSON, RICHARD y**  
**VERMA, PRIYA**

⑯ Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

**ES 2 776 255 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

Novedoso inhibidor de galactósido de galectinas

Campo técnico

La presente invención se refiere a compuestos novedosos, el uso de dichos compuestos como medicamento y para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la inflamación; fibrosis; cicatrices; formación queleoides; formación de cicatrices aberrantes; adherencias quirúrgicas; shock séptico; cáncer; cánceres de metástasis; enfermedades autoinmunes; desordenes metabólicos; enfermedad del corazón; insuficiencia cardíaca; angiogénesis patológica; enfermedades de los ojos; aterosclerosis; enfermedades metabólicas; asma y otras enfermedades pulmonares intestinales; trastornos hepáticos en mamíferos. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden a dichos compuestos nuevos.

Antecedentes de la técnica

Las galectinas son proteínas con un dominio de reconocimiento de carbohidratos característico (CRD) (Barondes *et al.*, 1994; Leffler *et al.*, 2004). Este es un sándwich  $\beta$  fuertemente doblado de aproximadamente 130 aminoácidos (aproximadamente 15 kDa) con las dos características definitorias 1) un sitio de unión para  $\beta$ -galactosa y 2) suficiente similitud en un motivo de la secuencia de aproximadamente siete aminoácidos, la mayoría de los cuales (aproximadamente seis residuos) constituyen el sitio de unión de  $\beta$ -galactosa. Sin embargo, los sitios adyacentes al sitio de  $\beta$ -galactosa son necesarios para la unión firme de los sacáridos naturales y las diferentes preferencias de estos dan a las galectinas una especificidad fina diferente para los sacáridos naturales.

La reciente finalización de las secuencias del genoma humano, de ratón y de rata reveló aproximadamente 15 galectinas y proteínas similares a galectina en un genoma de mamífero con ligera variación entre especies (Leffler *et al.*, 2004)

Las subunidades de galectina pueden contener uno o dos CRD dentro de una sola cadena peptídica. En la primera categoría, las galectinas mono-CRDs, pueden existir como monómeros o dímeros (dos tipos) en vertebrados. Las galectinas mejor estudiadas son la galectina-1 dimérica y la galectina-3, que es un monómero en solución, pero que puede agregarse y volverse multimérica al encontrarse con los ligandos (Leffler *et al.*, 2004). Estas fueron las primeras galectinas descubiertas y son abundantes en muchos tejidos.

Hasta ahora hay más de 3500 publicaciones sobre galectinas en PubMed, la mayoría, como se mencionó anteriormente, sobre galectinas-1 (>900) y -3 (>1600). Evidencia sólida sugiere roles para las galectinas en, por ejemplo, inflamación y cáncer y desarrollo, recientemente revisado en un número especial (Leffler (editor), 2004b).

Las galectinas se sintetizan como proteínas citosólicas, sin un péptido señal en los ribosomas libres. Su N-terminal está acetilado, una modificación típica de las proteínas citosólicas, y residen en el citosol durante un largo tiempo (no es típico de las proteínas secretadas). A partir de ahí, pueden dirigirse al núcleo, sitios citosólicos específicos, o secretarse (inducida o constitutivamente) por una vía no clásica (no Golgi-ER), aún desconocida, pero posiblemente similar a la exportación de, por ejemplo, IL-1 (Leffler *et al.*, 2004). También pueden funcionar en todos estos compartimentos; para la galectina-3, la evidencia sólida publicada en revistas muy respetadas respalda los roles en el empalme de ARN en el núcleo, la inhibición de la apoptosis en el citosol y una variedad de efectos extracelulares en la señalización y la adhesión celular (Leffler (editor), 2004b). La galectina-7 y -12 también actúan en el citosol al mejorar la apoptosis y regular el ciclo celular y la diferenciación en ciertas células (Hsu and Liu en Leffler (editor), 2004b). La mayoría de las galectinas también actúan extracelularmente mediante la reticulación de las glucoproteínas (por ejemplo, receptores de laminina, integrinas e IgE), posiblemente formando matrices ordenadas supramoleculares (Brewer *et al.*, 2002) y, por lo tanto, pueden modular la adhesión celular e inducir señales intracelulares. En relación con esto, los últimos años han visto la aparición de un mecanismo molecular de estas funciones de galectina que implica una formación de microdominios (redes) dentro de las membranas (Dam *et al.*, 2008; Garner *et al.*, 2008) que a su vez afecta a el tráfico intracelular y la presentación en la superficie celular de los receptores de glucoproteína (Delacour *et al.*, 2007; Lau *et al.*, 2007; Lau *et al.* 2008) Esto se ha documentado en cultivo celular, en ratones mutantes nulos (Blois *et al.*, 2007; Gedronneau *et al.*, 2008; Thijssen *et al.*, 2007; Toscano *et al.*, 2007; Saegusa *et al.*, 2009) y animales tratados con galectina (Blois *et al.*, 2007; Perone *et al.*, 2009) o inhibidores de galectina (John *et al.*, 2003; Pienta *et al.*, 1995; Glinsky *et al.*, 1996).

Uso terapéutico potencial de los inhibidores de galectina-3

La galectina-3 se ha implicado en diversos fenómenos y, por lo tanto, los inhibidores pueden tener múltiples usos. Es fácil percibir esto como una falta de especificidad o falta de enfoque científico. Por lo tanto, la analogía con la aspirina y las ciclooxygenasas (COX-I y II) es útil. Las COXs producen el precursor de una amplia variedad de prostaglandinas y, por lo tanto, están involucradas en una amplia gama de mecanismos biológicos. Sus inhibidores, la aspirina y otros NSAIDs (medicamentos antiinflamatorios no esteroideos) también tienen efectos amplios y diversos. A pesar de esto, estos inhibidores son muy útiles médicaamente y tienen varias utilidades específicas diferentes.

Por lo tanto, si las galectinas, como las COXs, son parte de algún mecanismo regulatorio biológico básico (aún desconocido), es probable que sean "utilizadas por la naturaleza" para diferentes propósitos en diferentes contextos. No se espera que los inhibidores de galectina, como los NSAIDs, limpien todo el sistema, sino que inclinen un poco el equilibrio.

5 Inhibición de la inflamación

El papel proinflamatorio de la galectina-3 está indicado por su inducción en las células en sitios inflamatorios, una variedad de efectos sobre las células inmunes (por ejemplo, explosión oxidativa en neutrófilos y quimiotaxis en monocitos) y disminución de la respuesta inflamatoria, principalmente en neutrófilos y macrófagos, en ratones mutantes nulos (en Leffler (editor), 2004b). Además, los ratones mutantes por eliminación de Mac-2BP, un ligando de galectina-3, tienen respuestas inflamatorias incrementadas (Trahey *et al.*, 1999). Es importante destacar que estudios recientes han identificado a la galectina-3 como un factor limitante clave en la diferenciación de los macrófagos M2 y la activación de miofibroblastos, lo que influye en el desarrollo de fibrosis (Mackinnon *et al.*, 2008; Mackinnon *et al.*, 2012).

10 15 La inflamación es una respuesta de protección del cuerpo a organismos invasores y a lesiones tisulares. Sin embargo, si no está equilibrado, con frecuencia también es destructivo y ocurre como parte de la patología en muchas enfermedades. Debido a esto, existe un gran interés médico en la modulación farmacológica de la inflamación. Se espera que un inhibidor de galectina-3 proporcione una adición importante al arsenal disponible para esto.

Tratamiento de afecciones relacionadas con la fibrosis.

20 La idea de un posible papel de la galectina-3 en la fibrosis proviene de estudios celulares y *ex vivo* sobre la diferenciación de macrófagos (Mackinnon *et al.*, 2008), así como de estudios *in vivo* sobre la diferenciación de macrófagos y la activación de miofibroblastos (Mackinnon *et al.*, 2012). Brevemente, la hipótesis es la siguiente: se ha demostrado que la galectina-3 prolonga la residencia en la superficie celular y, por lo tanto, mejora la capacidad de respuesta del receptor TGF- $\beta$  (Partridge *et al.*, 2004), que a su vez regula la diferenciación alternativa de macrófagos en macrófagos M2 y la activación de miofibroblastos.

25 30 Por lo tanto, como la galectina-3 es un buen candidato para ser un potenciador endógeno de la señalización de TGF- $\beta$  y la diferenciación alternativa de macrófagos y la activación de miofibroblastos, los inhibidores de galectina-3 pueden ser muy útiles en el tratamiento de la fibrosis y la remodelación del tejido adverso.

Tratamiento para el cáncer

35 Una gran cantidad de estudios inmunohistoquímicos muestran un cambio en la expresión de ciertas galectinas en el cáncer (van den Brule *et. al.* y Bidon *et al.* en Leffler (editor), 2004b) y, por ejemplo, galectina-3 es ahora un marcador histológico establecido del cáncer de tiroides. La evidencia directa del papel de galectina-3 en el cáncer proviene de modelos de ratones, principalmente de Raz *et al.*, pero también de otros (en Leffler (editor), 2004b). En líneas celulares tumorales pareadas (con expresión disminuida o aumentada de galectina-3), la inducción de galectina-3 produce más tumores y metástasis y la supresión de galectina-3 produce menos tumores y metástasis. La galectina-3 se ha propuesto para mejorar el crecimiento tumoral al ser antiapoptótico, promover la angiogénesis o promover la metástasis al afectar la adhesión celular. De lo mencionado anteriormente, está claro que los inhibidores de la galectina-3 podrían tener valiosos efectos anticancerígenos. De hecho, se ha reportado, aunque no se ha demostrado, que los sacáridos que inhiben a galectina-3 tienen efectos anticancerígenos. En nuestro propio estudio, un fragmento de galectina-3 que contiene CRD inhibió el cáncer de mama en un modelo de ratón al actuar como un inhibidor negativo dominante (John *et al.*, 2003). Más recientemente, se ha demostrado que la inhibición de galectina-3 con moléculas pequeñas en realidad mejora en gran medida la sensibilidad de las células tumorales a la radiación y a los fármacos proapoptóticos estándar en ensayos celulares y *ex vivo* (Lin *et al.*, 2009), así como *in vivo* (Glinsky *et al.*, 2009).

40 45 Además, galectina-1 se sobreexpresa con frecuencia en células cancerosas poco diferenciadas, y galectina-9 o sus parientes galectina-4 y galectina-8 pueden inducirse en tipos de cáncer específicos (Huflejt and Leffler, 2004; Leffler (editor), 2004b). La galectina-1 induce la apoptosis en las células T activadas y tiene un notable efecto inmunosupresor sobre la enfermedad autoinmune *in vivo* (Rabinovich *et al.* y Pace *et al.* en Leffler (editor), 2004b). Por lo tanto, la sobreexpresión de estas galectinas en los cánceres podría ayudar al tumor a defenderse contra la respuesta de las células T generada por el huésped.

50 55 Se han establecido ratones mutantes nulos para galectinas-1 y -3 desde hace muchos años (Poirier, 2002). Estos son saludables y se reproducen de manera aparentemente normal en condiciones de animales domésticos. Sin embargo, estudios recientes han revelado fenotipos sutiles en función de neutrófilos y macrófagos (como se describió anteriormente) y en la formación de hueso para mutantes nulos de galectina-3, y en la regeneración/diferenciación de células nerviosas y musculares para los mutantes nulos de galectina-1 (Leffler *et al.*, 2004; Poirier, 2002; Watt en Leffler (editor), 2004b). Recientemente se han generado ratones mutantes nulos de galectina-7 y galectina-9 y también son muy saludables en condiciones de animales domésticos, pero aún no se han analizado con detalle. Las diferencias en el sitio de expresión, especificidad y otras propiedades hacen improbable que diferentes galectinas puedan reemplazarse entre sí funcionalmente. Las observaciones en los ratones mutantes nulos indicarían que las galectinas no son esenciales para las funciones básicas de soporte vital como se puede observar en condiciones normales de

animales domésticos. En cambio, pueden ser optimizadores de la función normal y/o esenciales en condiciones de estrés que no se encuentran en las condiciones de los animales domésticos. La falta de un fuerte efecto en ratones mutantes nulos puede hacer que los inhibidores de galectina sean más favorables como fármacos. Si la actividad de galectina contribuye a las condiciones patológicas como se sugirió anteriormente, pero menos a las condiciones normales, entonces su inhibición tendrá menos efectos secundarios no deseados.

5

#### Tratamiento de la angiogénesis.

La señalización de los factores de crecimiento endotelial vascular (VEGFs) a través del receptor-2 VEGFR (VEGFR-2) es la vía angiogénica primaria. Se han publicado estudios que demuestran que tanto la galectina-1 (Gal-1) como la galectina-3 (Gal-3) son moduladores importantes para la vía de señalización de VEGF/VEGFR-2. También se ha publicado que se espera que un inhibidor de galectina, TDX, tenga eficacia contra la angiogénesis patológica. (Chen 10 2012).

10

#### Inhibidores conocidos

##### Ligandos naturales

15 Los ensayos de unión en fase sólida y los ensayos de inhibición han identificado una serie de sacáridos y glucoconjungados con la capacidad de unirse a galectinas (revisado por Leffler, 2001 y Leffler *et al.*, 2004). Todas las galectinas se unen a la lactosa con un  $K_d$  de 0.5 - 1 mM. La afinidad de la D-galactosa es 50-100 veces menor. La *N*-acetilactosamina y los disacáridos relacionados se unen tan bien como la lactosa, pero para ciertas galectinas, pueden unirse peor o hasta 10 veces mejor. Los mejores ligandos de sacáridos pequeños para galectina-3 fueron aquellos que portaban determinantes del grupo sanguíneo A unidos a lactosa o a residuos de LacNAc y se encontró que se unían hasta aproximadamente 50 veces mejor que la lactosa. La galectina-1 no muestra preferencia por estos sacáridos.

20

20 Se han propuesto sacáridos más grandes del tipo de polilactosamina como ligandos preferidos para las galectinas. En solución, utilizando glucopéptidos portadores de polilactosamina, hubo evidencia de esto para galectina-3, pero no para galectina-1 (Leffler and Barondes, 1986). Se ha reportado que un polisacárido de pectina vegetal modificado se une a galectina-3 (Pienta *et al.*, 1995).

25

25 Los sacáridos naturales descritos anteriormente que se han identificado como ligandos de galectina-3 no son adecuados para su uso como componentes activos en composiciones farmacéuticas, porque son susceptibles a la hidrólisis ácida en el estómago y a la degradación enzimática. Además, los sacáridos naturales son de naturaleza hidrofílica y no se absorben fácilmente del tracto gastrointestinal después de la administración oral.

30

#### Especificidad de galectina

30 Los estudios de especificidad de galectina utilizando la inhibición por los pequeños sacáridos naturales mencionados anteriormente, indicaron que todas las galectinas se unían a la lactosa, LacNAc y disacáridos relacionados, pero que galectina-3 se unía a ciertos sacáridos más largos mucho mejor (Leffler and Barondes, 1986). Estos sacáridos más largos se caracterizaron por tener un residuo de azúcar adicional agregado a la posición C-3 de galactosa (por ejemplo, lactosa o LacNAc) que unía un surco de unión extendido. La forma de este surco varía entre galectinas, lo que sugiere que las mismas extensiones no estarían unidas por las diferentes galectinas.

35

##### Inhibidores sintéticos

40 Los sacáridos acoplados a los aminoácidos con actividad anticancerígena se identificaron por primera vez como compuestos naturales en el suero, pero posteriormente se hicieron análogos sintéticos (Glinsky *et al.*, 1996). Entre ellos, aquellos con lactosa o galactosa acoplados al aminoácido inhiben a las galectinas, pero solo con aproximadamente la misma potencia que el azúcar subivatizado correspondiente. Una forma químicamente modificada de pectina cítrica (Platt and Raz, 1992) que inhibe a la galectina-3 muestra actividad antitumoral *in vivo* (Pienta *et al.*, 1995; Nangia-Makker *et al.*, 2002).

45

45 Las moléculas agrupadas que tienen hasta cuatro residuos de lactosa mostraron un fuerte efecto multivalente cuando se unieron a galectina-3, pero no a galectina-1 y a galectina-5 (Vrasidas *et al.*, 2003). Los glucoclusters basados en ciclodextrina con siete residuos de galactosa, lactosa o *N*-acetilactosamina también mostraron un fuerte efecto multivalente contra la galectina-3, pero menos contra las galectinas-1 y -7 (Andre *et al.*, 2004). Los dendrímeros Starburst (Andre *et al.*, 1999) y los glucopolímeros (Pohl *et al.*, 1999; David *et al.*, 2004), hechos polivalentes en los residuos de lactosa, se han descrito como inhibidores de la galectina-3 con potencia marginalmente mejorada en comparación con la lactosa. Los compuestos sintéticos mencionados anteriormente que se han identificado como ligandos de la galectina-3 no son adecuados para su uso como componentes activos en composiciones farmacéuticas, porque son de naturaleza hidrofílica y no se absorben fácilmente del tracto gastrointestinal después de la administración oral.

50

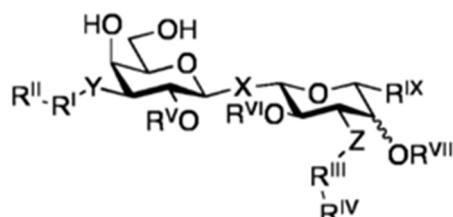
50 Los oligosacáridos, glucoclusters, glucodendrímeros y glucopolímeros naturales descritos anteriormente son demasiado polares y demasiado grandes para ser absorbidos y, en algunos casos, son lo suficientemente grandes

como para producir respuestas inmunes en pacientes. Además, son susceptibles a la hidrólisis ácida en el estómago y a la hidrólisis enzimática. Por lo tanto, existe la necesidad de pequeñas moléculas sintéticas.

Se sabe que el tiogalactósido es un inhibidor sintético e hidrolíticamente estable, pero polar, aproximadamente tan eficiente como la *N*-acetilactosamina (Leffler and Barondes, 1986). Se ha demostrado que los derivados de *N*-acetilactosamina que llevan amidas aromáticas o sustituciones de bencil éteres en C-3' son inhibidores altamente eficientes de galectina-3, con valores de IC<sub>50</sub> sin precedentes, tan bajos como 4.8  $\mu$ M, que es una mejora de 20 veces en comparación con el disacárido natural de *N*-acetilactosamina (Sörme *et al.*, 2002; Sörme *et al.*, 2003b). Estos derivados son menos polares en general, debido a la presencia de residuos amida aromáticos y, por lo tanto, son más adecuados como agentes para la inhibición de galectinas *in vivo*. Además, se ha demostrado que los galactósidos de triazolil-C3 son inhibidores tan potentes como las amidas-C3 correspondientes de algunas galectinas. Por lo tanto, cualquier sustitución de galactosa C3 adecuadamente estructurada puede conferir una afinidad por galectina mejorada.

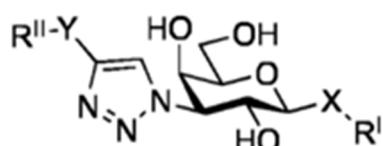
Sin embargo, los compuestos derivatizados de C3-amida y C3-triazolil aún son susceptibles a la degradación hidrolítica *in vivo*, debido a la presencia de un enlace glucosídico en la galactosa y el residuo sacárido de *N*-acetilactosamina y, aunque son pequeños inhibidores potentes de la molécula de galectina-3, es deseable una mayor afinidad y estabilidad. Por consiguiente, se han desarrollado inhibidores basados en la derivatización de 3,3'-diamido- o 3,3'-ditriazolil de tiogalactósido (Cumpstey *et al.*, 2005b; Cumpstey *et al.*, 2008; Salameh *et al.*, 2010; WO/2005/113569 y US2007185041; WO/2005/113568, US7,638,623 B2) que carecen de enlaces O-glucosídicos hidrolíticamente y enzimáticamente lábiles. Estos inhibidores también mostraron una afinidad superior por varias galectinas (hasta Kd en el intervalo bajo de nM). Sin embargo, aunque muestran una gran afinidad por las galectinas, los 3,3'-tiogalactósidos derivatizados todavía comprenden una desventaja en su síntesis de múltiples pasos que implican una reacción de doble inversión para alcanzar los bloques de construcción de la galactosa 3-N derivatizada. Además, se ha demostrado que el reemplazo por ciclohexano de un anillo de galactosa en tiogalactósido imita a el anillo de galactosa y, por lo tanto, proporciona inhibidores de galectina-1 y -3 con una eficacia cercana a la de los derivados de diamido y ditriazolil-tiogalactósido (WO/2010/126435). El reemplazo de una unidad de D-galactopiranosa con un ciclohexano sustituido disminuye la polaridad y muy probablemente también la susceptibilidad metabólica, mejorando así las propiedades similares a los fármacos.

Algunos compuestos descritos anteriormente tienen las siguientes fórmulas generales



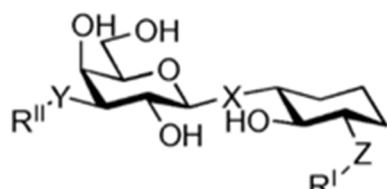
como se describe en WO/2005/113568,

y



como se describe en WO/2005/113569, en el cual R<sup>1</sup> puede ser una D-galactosa,

y



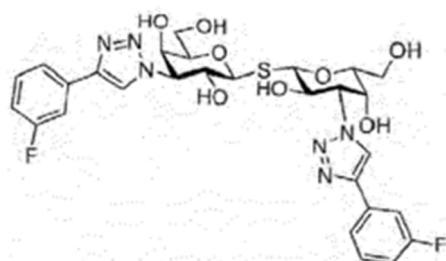
como se describe en WO/2010/126435.

Por lo tanto, debido a los procesos de fabricación poco óptimos hacia la derivatización de galactosa 3-N (Z e Y son preferiblemente átomos de nitrógeno) que implican reacciones de doble inversión en un complejo derivado de D-galactopiranosa protegido de los compuestos de la técnica anterior, todavía existe una necesidad considerable dentro de la técnica de inhibidores contra galectinas, en particular de galectina-1 y galectina-3.

- 5 En WO2009/139719 se describe un nuevo método de síntesis para la preparación de tiogalactósidos. El método comprende el uso de un derivado de sal de 3-azido-galactosil tiuronio, que se activa al tiol correspondiente *in situ*, que a su vez se hace reaccionar directamente con un bromuro de 3-azido-galactosil que produce 3,3'-di-azido-tio-di-10 galactósido antes de que el tiol tenga la posibilidad de reducir al grupo azido. Por lo tanto, la formación *in situ* del 3-azido-galactosil tiol a partir de la sal de tiuronio es esencial en el procedimiento de la síntesis, porque cualquier otro método que genere al tiol por separado va a dar como resultado una reducción extensa no deseada de azida. Ninguno de los tiogalactósidos se parece a ninguno de los compuestos de la fórmula (1) de la presente invención.

- 10 En WO2014/078655 se describen diversas composiciones para tratar la fibrosis ocular y/o la angiogénesis ocular. Las 15 composiciones comprenden inhibidores de galectina, tales como inhibidores de galectina 1 o galectina 3, algunos de los cuales son pequeñas moléculas orgánicas. Ninguna de las moléculas orgánicas pequeñas descritas se parece a ninguno de los compuestos de la fórmula (1) de la presente invención.

En los recientemente publicados US20140099319 y WO2014067986 se describe un compuesto de fórmula

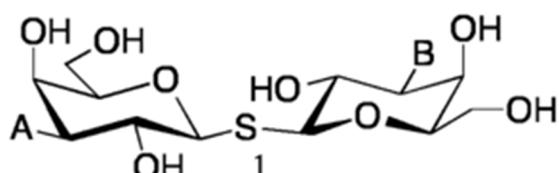


- 20 teniendo flúor en la posición meta en ambos anillos de fenilo en relación con los anillos de triazol. Se ha demostrado que este compuesto es un candidato farmacológico prometedor para la fibrosis pulmonar y, en particular, es muy selectivo en galectina-3 con alta afinidad.

#### Sumario de la invención

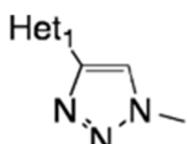
- Los compuestos de la presente invención tienen una afinidad muy alta por Gal-3 y Gal-1, y se consideran potentes 25 candidatos a fármacos. Algunos de estos compuestos tienen una alta solubilidad, lo cual es importante para hacer formulaciones farmacéuticas, tal y como los compuestos que tienen heterociclos con alto pKa que pueden actuar como una base.

En un aspecto amplio, la presente invención se refiere a un compuesto de 1,1'-sulfanodiil-di- $\beta$ -D-galactopiranósido de la fórmula (1)



en el que

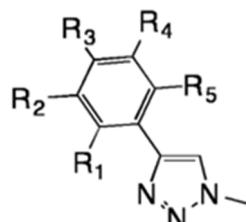
- 30 A se selecciona de un grupo de la fórmula 2



2

en el que Het<sub>1</sub> se selecciona de un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros, opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de Br, F, Cl, NH<sub>2</sub>, NHC(=O)CH<sub>3</sub>, metilo opcionalmente sustituido con un F, Oxo (=O) y OCH<sub>3</sub> opcionalmente sustituido con un F;

B se selecciona de un grupo de la fórmula 4



4

5

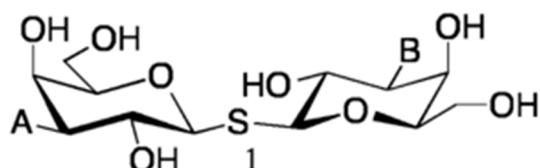
en el que

R<sub>1</sub>-R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente de H, F, metilo opcionalmente sustituido con un flúor (F) y OCH<sub>3</sub> opcionalmente sustituido con un F,

o

10 una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

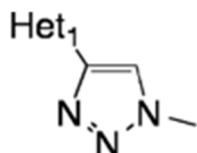
Algunos de los compuestos de la presente invención tienen una alta solubilidad, que es superior a 0.02 mg/ml, y preferiblemente superior a 0.2 mg/ml, y lo más preferiblemente superior a 2 mg/ml, y se entiende que esto es una composición farmacéuticamente relevante de los excipientes. Tales compuestos son típicamente un compuesto de la fórmula (1)



15

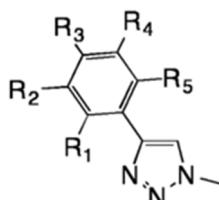
en el que

A se selecciona de un grupo de la fórmula 2



2

20 en donde Het<sub>1</sub> se selecciona de un piridinil sustituido con un grupo seleccionado de F; y B es seleccionado de un grupo de la fórmula 4



4

,

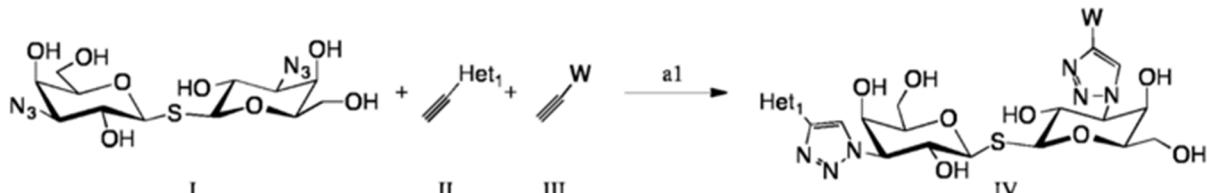
en el que R<sub>1</sub>-R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente de H y F, siempre que al menos uno de R<sub>2</sub>-R<sub>4</sub> sea F; o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula (1) para uso como medicamento.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende a el compuesto de la fórmula (1) y opcionalmente un aditivo farmacéuticamente aceptable, tal y como un vehículo o un excipiente.

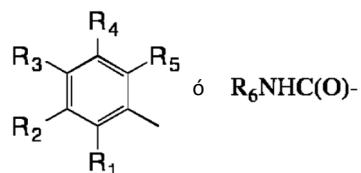
- 5 En otro aspecto adicional, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula (1) para utilizar en un método para tratar un trastorno relacionado con la unión de una galectina, tal y como galectina-1 y galectina-3 a un ligando en un mamífero, tal y como un humano.

Se describe el proceso de preparación de un compuesto de la fórmula 1 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende los pasos a1:



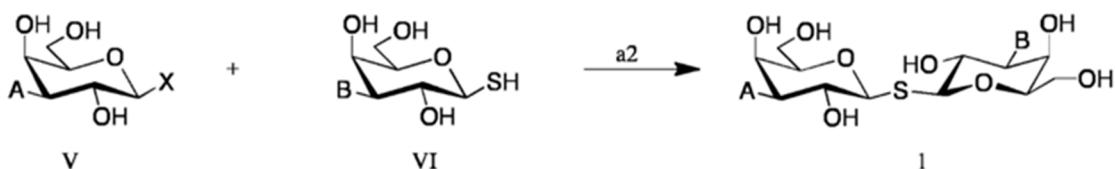
10

W=Het<sub>2-</sub>



15 a1) reaccionando el compuesto de la fórmula I (que puede obtenerse como se describe en WO2009139719) con un compuesto de la fórmula II y un compuesto de la fórmula III en el que II=III en un solvente inerte, tal y como DMF, utilizando una base, tal como diisopropilamina, catalizada por Cul para proporcionar a el compuesto de la fórmula IV en el que A=B. Alternativamente, cuando II $\neq$ III, esta reacción podría realizarse paso a paso haciendo reaccionar I con II en un solvente inerte, tal y como DMF, utilizando una base, tal y como diisopropilamina, catalizada por Cul. El producto de tal reacción se hace reaccionar luego con III en un disolvente inerte, tal como DMF, utilizando una base, tal y como diisopropilamina, catalizada por Cul para dar los compuestos de la fórmula IV en donde Het<sub>1</sub> $\neq$ W.

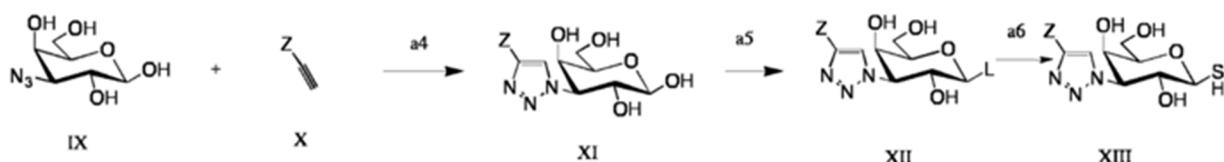
- 20 Se describe el proceso de preparación de un compuesto de la fórmula 1 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende el paso a2:



25 a2) reaccionando el compuesto de la fórmula V con un compuesto de la fórmula VI. El azufre de VI podría estar sin sustituir o protegido como una tiourea, un grupo protector de sililo, como el triisopropilsilano (TIPS) u otro grupo protector. Cuando se protege como tiourea, el acoplamiento podría realizarse utilizando una base orgánica débil tal y como trietilamina. Cuando se protege utilizando un grupo protector de sililo en presencia de un reactivo, como el fluoruro de tetrabutilamonio, el producto se trata entonces con una base como el metóxido de sodio para eliminar los grupos protectores de acetato para proporcionar a el compuesto de la fórmula 1.

Se describe el proceso de preparación de un compuesto de la fórmula XI, XII y XIII que comprende los pasos a4-a6:

30

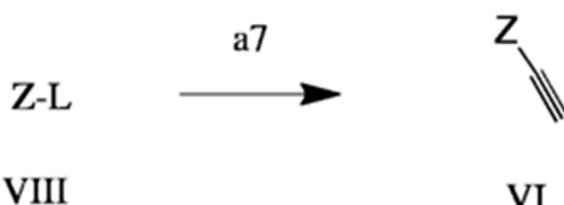


a4) Reaccionando un compuesto de la fórmula IX con un compuesto de la fórmula X en el que Z se define como Hetl, en un solvente inerte, tal y como DMF, utilizando una base, tal y como diisopropilamina, catalizada por Cul podría proporcionar un compuesto de la fórmula XI.

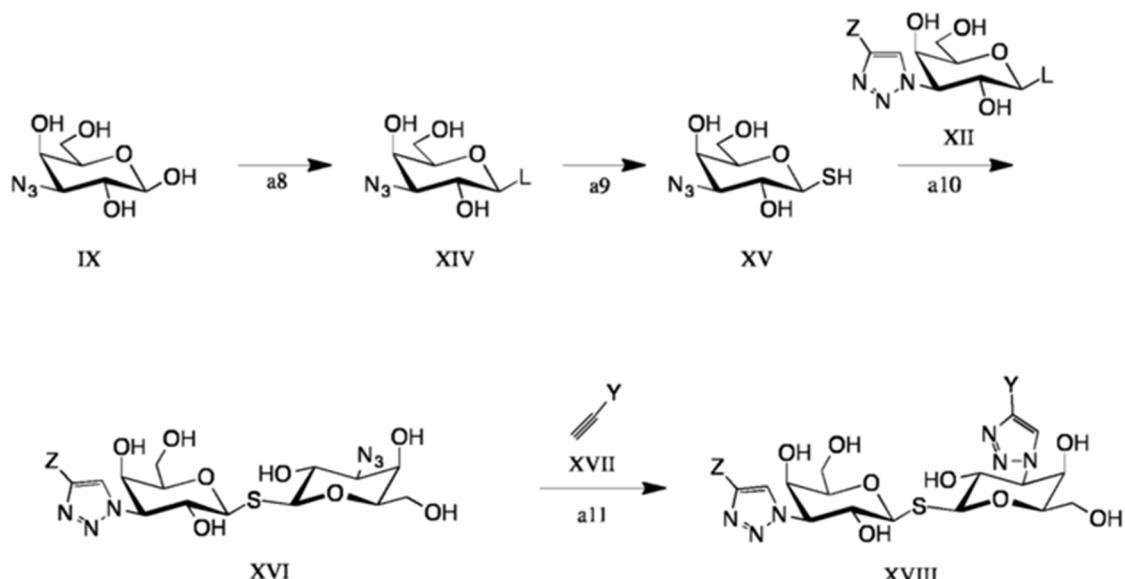
5 a5) Reaccionando el compuesto de la fórmula XI con TiBr<sub>4</sub>, lavando con NaHCO<sub>3</sub> acuoso para dar un compuesto de la fórmula XII en el que L es un grupo saliente, como Br;

a6) Reaccionando un compuesto de la fórmula XII con triisopropilsilanotiol en un solvente inerte, tal y como acetona, para proporcionar a el compuesto de la fórmula XIII en el que el azufre está protegido con triisopropilsilano; opcionalmente, el compuesto de la fórmula XII podría hacerse reaccionar con tiourea en un solvente inerte, tal y como acetonitrilo, opcionalmente a temperaturas elevadas para dar un compuesto de la fórmula XIII.

10 Se describe el proceso de preparación de un compuesto de la fórmula VI que comprende el paso a7:



15 a7) Reaccionando un compuesto de la fórmula VIII en donde Z se define como Hetl y L se define como un grupo saliente como el bromo, con trimetilsilano-acetileno utilizando un catalizador de paladio como el cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio-(II) y una base como la diisopropilamina en un solvente inerte, como THF, para dar un compuesto de la fórmula VI. Se describe el proceso de preparación de un compuesto de la fórmula XVIII que comprende los pasos a8-a11:



a8) Reaccionando el compuesto de la fórmula IX con un reactivo tal y como TiBr<sub>4</sub>, lavando con NaHCO<sub>3</sub> acuoso para dar un compuesto de la fórmula XIV en donde L es un grupo saliente, tal y como Br;

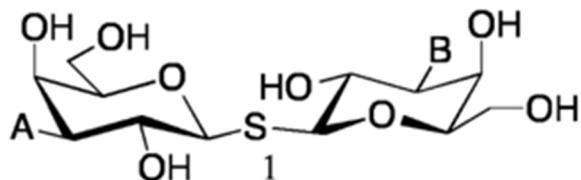
20 a9) Reaccionando un compuesto de la fórmula XIV con triisopropilsilanotiol en un solvente inerte, tal y como acetona, para proporcionar el compuesto de la fórmula XV en el que el azufre está protegido con triisopropilsilano; opcionalmente, el compuesto de la fórmula XIV podría hacerse reaccionar con tiourea en un solvente inerte, tal y como acetonitrilo, opcionalmente a temperaturas elevadas para dar un compuesto de la fórmula XV.

25 a10) Reaccionando el compuesto de la fórmula XV con un compuesto de la fórmula XII. El azufre de XV podría estar no sustituido o protegido como una tiourea, un grupo protector de sililo, como el Triisopropilsilano (TIPS) u otro grupo protector. Cuando se protege como tiourea, el acoplamiento podría realizarse utilizando una base orgánica débil tal y como trietilamina. Cuando se protege utilizando un grupo protector de sililo en presencia de un reactivo, como el fluoruro de tetrabutilamonio.

a11) Reaccionando un compuesto de la fórmula XVI con un compuesto de la fórmula XVII en el que Z se define como Het<sub>1</sub>, en un solvente inerte, tal y como DMF, utilizando una base, tal como diisopropilamina, catalizada por CuI podría proporcionar un compuesto de la fórmula XVIII.

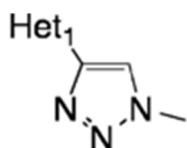
Descripción detallada de la invención

- 5 En un aspecto amplio, la presente invención se refiere a un compuesto de 1,1'-sulfanodiil-di- $\beta$ -D-galactopiranósido de fórmula (1)



en el que

A se selecciona de un grupo de la fórmula 2

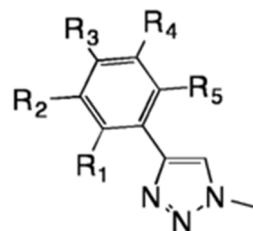


2

10

en el que Het<sub>1</sub> se selecciona de un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros, opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de Br, F, Cl, NH<sub>2</sub>, NHC(=O)CH<sub>3</sub>, metilo opcionalmente sustituido con un F, oxo y OCH<sub>3</sub> opcionalmente sustituido con un F;

B se selecciona de un grupo de la fórmula 4



4

15

en el que

R<sub>1</sub>-R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente de H, F, metilo opcionalmente sustituido con un flúor (F) y OCH<sub>3</sub> opcionalmente sustituido con un F,

o

- 20 una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización adicional, A se selecciona de la fórmula 2 y Het<sub>1</sub> se selecciona de un anillo heteroaromático de cinco miembros que contiene 1-4 átomos de nitrógeno, opcionalmente 1 átomo de oxígeno y opcionalmente un átomo de azufre.

- 25 En otra realización adicional, A se selecciona de la fórmula 2 y Het<sub>1</sub> se selecciona de un anillo heteroaromático de seis miembros que contiene 1-4 átomos de nitrógeno.

En una realización adicional, A se selecciona de la fórmula 2 y Het<sub>1</sub> se selecciona de un piridinil, pirimidinil e imidazolina.

- En otra realización adicional, A se selecciona de la fórmula 2 y Hetl se selecciona de un anillo heteroaromático de cinco miembros, opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de Br, F, Cl, metilo opcionalmente sustituido con un F (por ejemplo,  $\text{CF}_3$ ), y  $\text{OCH}_3$  opcionalmente sustituido con un F (por ejemplo,  $\text{OCF}_3$ ).
- 5 En una realización adicional, A se selecciona de la fórmula 2 y Hetl se selecciona de un anillo heteroaromático de seis miembros, opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de Br, F, Cl, metilo opcionalmente sustituido con un F (por ejemplo,  $\text{CF}_3$ ) y  $\text{OCH}_3$  opcionalmente sustituido con un F (por ejemplo,  $\text{OCF}_3$ ).
- En una realización adicional, A se selecciona de la fórmula 2 y Hetl se selecciona de un anillo heteroaromático de seis miembros, opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de  $\text{NH}_2$  y  $\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$ .
- 10 En una realización adicional, A se selecciona de la fórmula 2 y Hetl se selecciona de un anillo heteroaromático de cinco miembros que contiene 1-4 átomos de nitrógeno, opcionalmente 1 átomo de oxígeno y opcionalmente un átomo de azufre.
- En otra realización adicional, A se selecciona de la fórmula 2 y Hetl se selecciona de un anillo heteroaromático de seis miembros que contiene 1-4 átomos de nitrógeno.
- 15 En una realización adicional, A se selecciona de la fórmula 2 y Hetl se selecciona de un piridinil, pirimidinil, pirazinilo, piridilo, oxazolio, tiazol, tiadiazol, oxadiazol, tiofeno e imidazolina.
- En una realización adicional, A se selecciona de la fórmula 2 y Hetl se selecciona de un anillo heteroaromático de cinco miembros que contiene 1-4 átomos de nitrógeno, opcionalmente 1 átomo de oxígeno y opcionalmente un átomo de azufre, sustituido con un grupo seleccionado de Br, F, Cl,  $\text{CF}_3$  y  $\text{OCH}_3$ .
- 20 En otra realización adicional, A se selecciona de la fórmula 2 y Hetl se selecciona de un anillo heteroaromático de seis miembros que contiene 1-4 átomos de nitrógeno, sustituido con un grupo seleccionado de Br, F, Cl,  $\text{CF}_3$ , Oxo y  $\text{OCH}_3$ .
- En una realización adicional, A se selecciona de la fórmula 2 y Hetl se selecciona de un piridinil, pirimidinil, pirazinilo, piridilo, oxazolio, tiazol, tiadiazol, oxadiazol, tiofeno e imidazolina, sustituido con un grupo seleccionado de Br, F, Cl,  $\text{CF}_3$  y  $\text{OCH}_3$ ; o piridilo.
- 25 En una realización adicional, A se selecciona de la fórmula 2 y Hetl se selecciona de un piridinil, pirimidinil, pirazinilo, piridilo, oxazolio, tiazol, tiadiazol, oxadiazol, tiofeno e imidazolina sustituido con un grupo seleccionado de  $\text{NH}_2$  y  $\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$ . Tal y como piridinil sustituido con un grupo seleccionado de  $\text{NH}_2$  y  $\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$ .
- En otra realización adicional, A se selecciona de la fórmula 2 y Hetl se selecciona de un anillo heteroaromático de cinco miembros, opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de F, Cl, metilo opcionalmente sustituido con un F (por ejemplo,  $\text{CF}_3$ ), y  $\text{OCH}_3$  opcionalmente sustituido con un F (por ejemplo,  $\text{OCF}_3$ ).
- 30 En una realización adicional, A se selecciona de la fórmula 2 y Hetl se selecciona de un anillo heteroaromático de seis miembros, opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de F, Cl, metilo opcionalmente sustituido con un F (por ejemplo,  $\text{CF}_3$ ), Oxo y  $\text{OCH}_3$  opcionalmente sustituido con un F (por ejemplo,  $\text{OCF}_3$ ).
- En una realización adicional, A se selecciona de la fórmula 2 y Hetl se selecciona de un anillo heteroaromático de cinco miembros que contiene 1-4 átomos de nitrógeno, opcionalmente 1 átomo de oxígeno y opcionalmente un átomo de azufre, sustituido con un grupo seleccionado de Br, F, Cl,  $\text{CF}_3$  y  $\text{OCH}_3$ .
- 35 En otra realización adicional, A se selecciona de la fórmula 2 y Hetl se selecciona de un anillo heteroaromático de seis miembros que contiene 1-4 átomos de nitrógeno, sustituido con un grupo seleccionado de Br, F, Cl,  $\text{CF}_3$ , Oxo y  $\text{OCH}_3$ .
- En una realización adicional, A se selecciona de la fórmula 2 y Hetl se selecciona de un piridinil, pirimidinil, pirazinilo, piridilo, oxazolio, tiazol, tiadiazol, oxadiazol, tiofeno e imidazolina, sustituido con un grupo seleccionado de Br, F, Cl,  $\text{CF}_3$  y  $\text{OCH}_3$ ; o piridilo.
- 40 En una realización adicional, A se selecciona de la fórmula 2 y B se selecciona de la fórmula 4.
- En otra realización adicional, A se selecciona de la fórmula 2 y Hetl se selecciona de un anillo heteroaromático de cinco miembros que contiene 1-4 átomos de nitrógeno, opcionalmente 1 átomo de oxígeno y opcionalmente un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de Br, F, Cl,  $\text{CF}_3$  y  $\text{OCH}_3$ ; y B se selecciona de la fórmula 4 y  $\text{R}_1\text{-R}_5$  se seleccionan independientemente de H, F, metilo opcionalmente sustituido con un flúor (F) y  $\text{OCH}_3$  opcionalmente sustituido con un F.
- 45 En una realización adicional, A se selecciona de la fórmula 2 y Hetl se selecciona de un anillo heteroaromático de seis miembros que contiene 1-4 átomos de nitrógeno, opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de Br, F, Cl,  $\text{CF}_3$ , Oxo y  $\text{OCH}_3$ ; y B se selecciona de la fórmula 4 y  $\text{R}_1\text{-R}_5$  se seleccionan independientemente de H, F, metilo opcionalmente sustituido con un flúor (F) y  $\text{OCH}_3$  opcionalmente sustituido con un F.
- 50

En otra realización adicional, A se selecciona de la fórmula 2 y Hetl se selecciona de un piridinil, pirimidinil, pirazinilo, piridacilo, oxazoilo, tiazol, tiadiazol, oxadiazol, tiofeno e imidazolina, sustituido con un grupo seleccionado de Br, F, Cl, CF<sub>3</sub> y OCH<sub>3</sub>; o piridilo; y B se selecciona de la fórmula 4 y R<sub>1</sub>-R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente de H, F, metilo opcionalmente sustituido con un flúor (F) y OCH<sub>3</sub> opcionalmente sustituido con un F.

- 5 En una realización adicional, B se selecciona de la fórmula 4 y R<sub>1</sub>-R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente de H y F, siempre que al menos uno de R<sub>2</sub>-R<sub>4</sub> se seleccione de un F. En una realización adicional, R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> son H, y R<sub>2</sub>-R<sub>4</sub> son F.

En otra realización, el compuesto de la fórmula (1) se selecciona de

- 10 3,3'-Didesoxi-3-[4-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-1,2,3triazol-1-il]-3'-[4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanediil-di-β-D-galactopiranósido.

En otra realización adicional, el compuesto de fórmula (1) se selecciona de

3,3'-Didesoxi-3-[4-(piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-3'-[4-(3,4,5-trifluorofenilo)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanediil-di-β-D-galactopiranósido,

- 15 3,3'-Didesoxi-3-[4-(1,3-pirimidin-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-3'-[4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'sulfanediil-di-β-D-galactopiranósido,

3,3'-Didesoxi-3-[4-(1,3-pirimidin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-3'-[4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'sulfanediil-di-β-D-galactopiranósido,

3,3'-Didesoxi-3-[4-(piridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-3'-[4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanediil-di-β-D-galactopiranósido,

- 20 3,3'-Didesoxi-3-[4-(piridin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-3'-[4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanediil-di-β-D-galactopiranósido,

3-[4-((2-acetamida-N-il)-piridin-5-il)-3,3'-didesoxi-1H-1,2,3-triazol-1-il]-3'-[4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanediil-di-β-D-galactopiranósido,

- 25 3-[4-(2-aminopiridin-5-il)-3,3'-didesoxi-1H-1,2,3-triazol-1-il]-3'-[4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'sulfanediil-di-β-D-galactopiranósido, y

3,3'-Didesoxi-3-[4-(5-fluoro-1,3-pirimidin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-3'-[4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanediil-di-β-D-galactopiranósido.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 de la presente invención para uso como medicamento.

- 30 En otro aspecto adicional, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende a un compuesto de fórmula 1 de la presente invención y opcionalmente un aditivo farmacéuticamente aceptable, tal y como un vehículo o excipiente.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula 1 de la presente invención para utilizar en un método para tratar un trastorno relacionado con la unión de una galectina, tal y como galectina-1 y galectina-3 a un ligando en un mamífero, como un ser humano en el que

- 35 el trastorno se selecciona del grupo que consiste en inflamación; fibrosis, tal y como fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis renal, fibrosis oftalmológica y fibrosis de la piel y el corazón; cicatrices; formación queloide; formación de cicatrices aberrantes; adherencias quirúrgicas; shock séptico; cáncer, como carcinomas, sarcomas, leucemias y linfomas, como linfomas de células T; cánceres de metástasis; enfermedades autoinmunes, como psoriasis, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, espondilitis anquilosante, lupus eritematoso sistémico; desordenes metabólicos; enfermedad del corazón; insuficiencia cardíaca; angiogénesis patológica, como la angiogénesis ocular o una enfermedad o condición asociada con la angiogénesis ocular, por ejemplo, neovascularización relacionada con el cáncer; y enfermedades oculares, como la degeneración macular relacionada con la edad y la neovascularización corneal; aterosclerosis; enfermedades metabólicas como la diabetes; el asma y otras enfermedades pulmonares intersticiales, incluido el síndrome de Hermansky-Pudlak, mesotelioma; trastornos hepáticos, como la esteatohepatitis no alcohólica.

- 40 Se selecciona un grupo no limitante de cánceres como ejemplos de cánceres que pueden tratarse, controlarse y/o prevenirse mediante la administración de un compuesto de la fórmula (1) en combinación con un compuesto terapéuticamente activo diferente de: carcinoma de colon, cáncer de mama, cáncer de páncreas, cáncer de ovario, cáncer de próstata, fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangeosarcoma, sarcoma linfangoendotelioma, sinovioma, mesotelioma, sarcoma de Erwin, leiomiosarcoma, rhabdomiosarcoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células

basales, adenocarcinoma, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de las glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinoma papilar, cistoadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma de la vía biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilms, cáncer de cuello uterino, tumor testicular, carcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioblastomas, neúromas, craneofaringioma, schwannomas, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroama acústico, oligodendrogloma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma, leucemias y linfomas, leucemia linfocítica aguda y policitemia venosa mielocítica aguda, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenstrom y enfermedad de la cadena pesada, leucemias no linfocíticas agudas, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, cáncer de recto, cánceres urinarios, cánceres uterinos, cánceres orales, cánceres de piel, cáncer de estómago, tumores cerebrales, cáncer de hígado, cáncer de laringe, cáncer de esófago, tumores mamarios, leucemia linfoide aguda nula infantil (ALL), ALL tímica, ALL de células B, leucemia mieloide aguda, leucemia mielo-monocitoide, leucemia megacariocitoide aguda, linfoma de Burkitt, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica y leucemia de células T, carcinoma de pulmón de células no pequeñas grandes y pequeñas, leucemia granulocítica aguda, tumores de células germinales, cáncer de endometrio, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, leucemia linfoide crónica, leucemia de células pilosas y cáncer de tiroides.

La persona experta comprenderá que puede ser necesario ajustar o cambiar el orden de los pasos en los pasos a1 al a11, y dicho cambio de orden está abarcado por los aspectos del proceso como se describe anteriormente en los esquemas de reacción y en la descripción acompañante de los pasos del proceso.

20 Además, la persona experta comprenderá que los procesos descritos anteriormente y en lo sucesivo en la presente memoria, los grupos funcionales de los compuestos intermedios pueden necesitar ser protegidos mediante un grupo protector.

25 Los grupos funcionales que es deseable proteger incluyen hidroxi, amino y ácido carboxílico. Los grupos protectores adecuados para hidroxi incluyen grupos alquilo opcionalmente sustituidos y/o insaturados (por ejemplo, metilo, alilo, bencilo o terc-butilo), grupos trialquil siliilo o diarilalquilsiliilo (por ejemplo, t-butildimetilsiliilo, t-butildifenilsiliilo o trimetilsiliilo), AcO(acetoxi), TBS (t-butildimetilsiliilo), TMS (trimetilsiliilo), PMB (p-metoxibennsilo) y tetrahidropiranilo. Los grupos protectores adecuados para el ácido carboxílico incluyen ésteres de alquilo-(C1-C6) o bencilo. Los grupos protectores adecuados para el amino incluyen t-butiloxicarbonilo, benciloxicarbonilo, 2-(trimetilsilil)-etoxi-metilo o 2-trimetilsililetoxicarbonilo (Teoc). Los grupos protectores adecuados para S incluyen S-C(=N)NH<sub>2</sub>, TIPS.

30 La protección y desprotección de los grupos funcionales puede tener lugar antes o después de cualquier reacción en los procesos mencionados anteriormente.

35 Además, la persona experta apreciará que, para obtener compuestos de la invención en una alternativa, y en algunas ocasiones, de manera más conveniente, los pasos individuales del proceso mencionados anteriormente pueden realizarse en un orden diferente, y/o las reacciones individuales pueden realizarse en una etapa diferente en la ruta global (es decir, pueden agregarse sustituyentes y/o transformaciones químicas realizadas en intermedios diferentes a aquellos mencionados anteriormente en la presente junto con una reacción particular). Esto puede negar o hacer necesaria la necesidad de proteger a los grupos.

En otra realización adicional, el compuesto 1 está en forma libre. En una realización, la forma libre es un anhidrato. En otra realización, la forma libre es un solvato, tal como un hidrato.

40 En una realización adicional, el compuesto es una forma cristalina. El experto en la técnica puede llevar a cabo pruebas para encontrar polimorfos, y se pretende que dichos polimorfos estén abarcados por el término "forma cristalina" como se utiliza en la presente memoria.

45 Cuando los compuestos y las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria se utilizan para el tratamiento anterior, se administra una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto a un mamífero que necesita de dicho tratamiento.

El término "alquilo C<sub>1-x</sub>" como se utiliza en la presente memoria significa un grupo alquilo que contiene 1-x átomos de carbono, por ejemplo, C<sub>1-5</sub> o C<sub>1-6</sub>, como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo.

50 El término "alquilo C<sub>3-6</sub> ramificado" como se utiliza en la presente memoria significa un grupo alquilo ramificado que contiene 3-6 átomos de carbono, tal y como isopropilo, isobutilo, terc-butilo, isopentilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, n-hexilo, 2-metilpentilo, 2,2-dimetil-butilo, 2,3-dimetilbutilo.

El término "cicloalquilo C<sub>3-7</sub>" como se utiliza en la presente memoria significa un grupo alquilo cíclico que contiene 3-7 átomos de carbono, tal y como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y 1-metilciclopropilo.

El término "C(=O)" como se utiliza en la presente memoria significa un grupo carbonilo.

55 El término "Oxo" como se utiliza en la presente memoria significa un átomo de oxígeno con enlaces dobles, también indicado como =O.

- El término "un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros" como se utiliza en la presente memoria significa un anillo heteroaromático de cinco miembros o un anillo heteroaromático de seis miembros. El anillo heteroaromático de cinco miembros contiene 5 átomos del anillo de los cuales uno a cuatro son heteroátomos seleccionados de N, O y S. El anillo heteroaromático de seis miembros contiene 6 átomos del anillo de los cuales uno a cinco son heteroátomos seleccionados de N, O y S. Los ejemplos incluyen tiofeno, furano, pirano, pirrol, imidazol, pirazol, isotiazol, isooxazol, piridina, pirazina, pirimidina y piridazina. Cuando tales anillos heteroaromáticos son sustituyentes, se denominan tiofeno, furanilo, piranilo, pirrolilo, imidazolina, pirazolilo, isotiazolilo, isooxazolilo, piridinil, pirazinilo, pirimidinil y piridazinilo. También se incluyen oxazoilo, tiazol, tiadiazolilo, oxadiazol y piridilo.
- El término "tratamiento" y "tratando" como se utiliza en la presente memoria significa el manejo y cuidado de un paciente con el fin de combatir una condición, tal y como una enfermedad o un trastorno. El término tiene la intención de incluir a el espectro completo de tratamientos para una condición dada de la cual el paciente está sufriendo, tal y como la administración del compuesto activo para aliviar los síntomas o las complicaciones, para retrasar la progresión de la enfermedad, trastorno o condición, para aliviar o mejorar los síntomas y complicaciones, y/o curar o eliminar la enfermedad, trastorno o condición, así como prevenir la condición, en el que la prevención debe entenderse como el manejo y cuidado de un paciente con el fin de combatir la enfermedad, condición o trastorno e incluye la administración de los compuestos activos para prevenir la aparición de los síntomas o complicaciones. El tratamiento puede realizarse de forma aguda o crónica. El paciente para tratar es preferiblemente un mamífero; en particular un ser humano, pero también puede incluir animales, como perros, gatos, vacas, ovejas y cerdos.
- El término "una cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto de la fórmula (1) de la presente invención como se utiliza en la presente memoria significa una cantidad suficiente para curar, aliviar o detener parcialmente las manifestaciones clínicas de una enfermedad dada y sus complicaciones. Una cantidad adecuada para lograr esto se define como "cantidad terapéuticamente efectiva". Las cantidades efectivas para cada propósito dependerán de la gravedad de la enfermedad o lesión, así como del peso y el estado general del sujeto. Se entenderá que la determinación de una dosificación apropiada se puede lograr utilizando la experimentación de rutina, construyendo una matriz de valores y probando diferentes puntos en la matriz, que está dentro de las habilidades ordinarias de un médico o un veterinario capacitados.
- En otro aspecto adicional, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la fórmula (1) y opcionalmente un aditivo farmacéuticamente aceptable, tal como un vehículo o un excipiente.
- Como se utiliza en la presente memoria, "aditivo farmacéuticamente aceptable" pretende, sin limitación, incluir vehículos, excipientes, diluyentes, adyuvantes, colorantes, aromas, conservadores, etc. que la persona experta consideraría utilizar al formular un compuesto de la presente invención para hacer una composición farmacéutica.
- Los adyuvantes, diluyentes, excipientes y/o vehículos que pueden utilizarse en la composición de la invención deben ser farmacéuticamente aceptables en el sentido de ser compatibles con el compuesto de la fórmula (1) y los demás ingredientes de la composición farmacéutica, y no ser perjudiciales para el receptor del mismo. Se prefiere que las composiciones no contengan ningún material que pueda causar una reacción adversa, como una reacción alérgica. Los adyuvantes, diluyentes, excipientes y vehículos que pueden utilizarse en la composición farmacéutica de la invención son bien conocidos por una persona dentro de la técnica.
- Como se mencionó anteriormente, las composiciones y particularmente las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden, además de los compuestos descritos en la presente memoria, comprender además al menos un adyuvante, diluyente, excipiente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden del 1 al 99% en peso de dicho al menos un adyuvante, diluyente, excipiente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable y del 1 al 99% en peso de un compuesto como se describe la presente memoria. La cantidad combinada del ingrediente activo y del adyuvante, diluyente, excipiente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable no puede constituir más del 100% en peso de la composición, particularmente la composición farmacéutica.
- En algunas realizaciones, solamente se utiliza un compuesto como se describe en la presente memoria para los fines discutidos anteriormente.
- En algunas realizaciones, dos o más del compuesto como se describe la presente memoria se utilizan en combinación para los fines discutidos anteriormente.
- La composición, particularmente la composición farmacéutica que comprende un compuesto expuesto en la presente memoria puede adaptarse para administración oral, intravenosa, tópica, intraperitoneal, nasal, bucal, sublingual o subcutánea, o para administración a través del tracto respiratorio en forma de, por ejemplo, un aerosol o un polvo fino suspendido en aire. Por lo tanto, la composición farmacéutica puede estar en forma de, por ejemplo, tabletas, cápsulas, polvos, nanopartículas, cristales, sustancias amorfas, soluciones, parches transdérmicos o supositorios.
- Se describen realizaciones adicionales del proceso en la sección experimental de la presente memoria, y cada proceso individual, así como cada material de partida constituyen realizaciones que pueden formar parte de las realizaciones.

Las realizaciones anteriores deben verse como referidas a cualquiera de los aspectos (tales como 'método para el tratamiento', 'composición farmacéutica', 'compuesto para utilizar como medicamento' o 'compuesto para utilizar en un método') descritos en la presente memoria, así como cualquiera de las realizaciones descritas, a menos que se especifique que una realización se refiere a un cierto aspecto o aspectos de la presente invención.

5 Todos los títulos y subtítulos se utilizan en la presente memoria solo por conveniencia y no deben interpretarse como limitantes de la invención de ninguna manera.

La invención abarca cualquier combinación de los elementos descritos anteriormente en todas las variaciones posibles de los mismos, a menos que se indique lo contrario en la presente memoria o se contradiga claramente por el contexto.

10 Los términos "un" y "uno" y "el" y referentes similares como se utilizan en el contexto de la descripción de la invención deben interpretarse para abarcar tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en la presente memoria o que el contexto lo contradiga claramente.

15 La recitación de los intervalos de valores en la presente memoria tiene la única intención de servir un como método abreviado de referirse individualmente a cada valor separado que cae dentro del intervalo, a menos que se indique lo contrario, y cada valor separado se incorpora a la especificación como si fuera individualmente recitado en la presente memoria. A menos que se indique lo contrario, todos los valores exactos proporcionados en este documento son representativos de los valores aproximados correspondientes (por ejemplo, todos los valores ejemplares exactos proporcionados con respecto a un factor o medición en particular pueden considerarse que también proporcionan una medición aproximada correspondiente, modificada por "aproximadamente" donde corresponda).

20 Todos los métodos descritos en la presente memoria pueden realizarse en cualquier orden adecuado a menos que se indique lo contrario en la presente memoria o que el contexto lo contradiga claramente.

25 El uso de cualquiera y de todos los ejemplos, o lenguaje ejemplar (por ejemplo, "tal y como") proporcionado en e la presente memoria, pretende simplemente iluminar mejor la invención y no plantea una limitación en el alcance de la invención a menos que se indique lo contrario. Ningún lenguaje en la especificación debe interpretarse como que indica que cualquier elemento es esencial para la práctica de la invención a menos que se establezca explícitamente.

30 La cita e incorporación de documentos de patente en la presente memoria se realiza únicamente por conveniencia y no refleja ninguna opinión sobre la validez, patentabilidad y/o aplicabilidad de dichos documentos de patente.

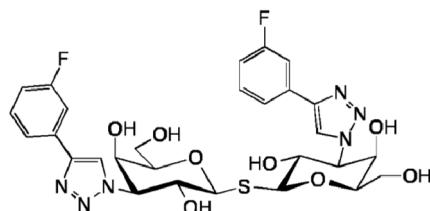
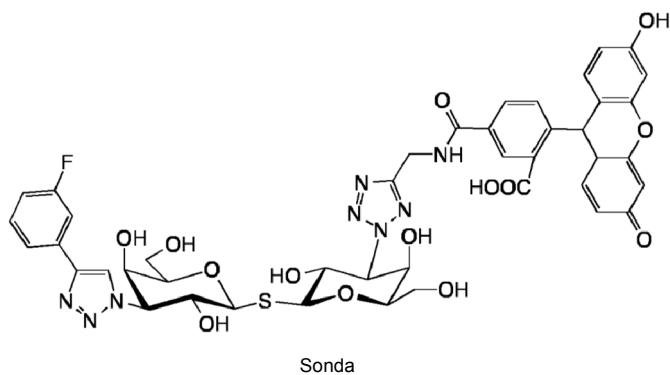
35 La descripción en la presente memoria de cualquier aspecto o realización de la invención que utiliza términos tales como "que comprende", "que tiene", "que incluye" o "que contiene" con referencia a un elemento o elementos está destinado a proporcionar soporte para un aspecto similar o la realización de la invención que "consiste en", "consiste esencialmente en" o "comprende sustancialmente" ese elemento o elementos particulares, a menos que se indique lo contrario o se contradiga claramente por el contexto (por ejemplo, una composición descrita la presente memoria como que comprende a un elemento particular, debe entenderse como que también describe una composición que consta de ese elemento, a menos que se indique lo contrario o se contradiga claramente por el contexto).

40 La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos que, sin embargo, no deben interpretarse como limitantes del alcance de la protección. Las características descritas en la descripción anterior y en los siguientes ejemplos pueden, tanto por separado como en cualquier combinación de las mismas, ser material para realizar la invención en diversas formas de la misma.

#### Procedimientos experimentales

##### Evaluación de los valores de Kd

45 La afinidad de los compuestos S4a-f por las galectinas se determinó mediante un ensayo de anisotropía de fluorescencia donde el compuesto se utilizó como un inhibidor de la interacción entre la galectina y una sonda de sacárido marcada con fluoresceína como se describe en Sörme, P., Kahl-Knutsson, B., Huflejt, M., Nilsson, UJ y Leffler H. (2004) Fluorescence polarization as an analytical tool to evaluate galectin-ligand interactions. *Anal. Biochem.* 334: 36-47, (Sörme *et al.*, 2004) e interacciones monovalentes de Galectin-1 por Salomonsson, Emma; Larumbe, Amaia; Tejler, Johan; Tullberg, Erik; Rydberg, Hanna; Sundin, Anders; Khabut, Areej; Frejd, Torbjörn; Lobsanov, Yuri D.; Rini, James M.; *et al.*, de *Biochemistry* (2010), 49 (44), 9518-9532, (Salomonsson *et al.*, 2010). El ensayo se adaptó para poder medir la alta afinidad del presente compuesto por galectina-3 mediante el uso de la sonda que se muestra a continuación construida para tener una alta afinidad por galectina-3 en función de la estructura de la Ref. 1 lo cual permitió utilizar una concentración baja de galectina-3 (50 nM). Se incluyó 100 nM de albúmina como vehículo para evitar la pérdida de proteínas a una concentración tan baja de galectina.



Ref 1. 3,3'-Didesoxi-3,3'-bis-[4-(3-fluorophenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]-1,1'-sulfanediil-di- $\beta$ -D-galactopyranosido

Los valores de Kd para los compuestos S4a-f (no compuestos de la presente invención), S7 (no compuestos de la presente invención), S8a-h (compuestos de la presente invención) y el compuesto de referencia ref 1

Ejemplo	Estructura del compuesto	Galectina-3 Kd ( $\mu$ M)	Galectina 1 Kd ( $\mu$ M)	Solubilidad en tampón* (mg/ml)	Solubilidad en agua (mg/ml)
S4a		0.010	0.021	2,6	4.3
S4b		0.012	0.12		
S4c		0.131	0.60		

(continuación)

Ejemplo	Estructura del compuesto	Galactina-3 Kd (μM)	Galactina 1 Kd (μM)	Solubilidad en tampón* (mg/ml)	Solubilidad en agua (mg/ml)
S4d		0.025	0.74	0,2	
S4e		0.044	0.39	0,007	
S4f		0.042	0.21	0,45	
S7		<0.005	0.04		
S8a		0.002	0.038	0,041	

(continuación)

Ejemplo	Estructura del compuesto	Galectina-3 Kd (μM)	Galectina 1 Kd (μM)	Solubilidad en tampón* (mg/ml)	Solubilidad en agua (mg/ml)
S8b		<0.002	0.080	0,36	
S8c		<0.002	0.070	4,6	
S8d		0,001	0.038	1,4	
S8e		0.001	0.072	1,3	
S8f		0,005	0.149	0,77	

(continuación)

Ejemplo	Estructura del compuesto	Galectina-3 Kd (μM)	Galectina 1 Kd (μM)	Solubilidad en tampón* (mg/ml)	Solubilidad en agua (mg/ml)
S8g		<0.002	0.034	1,8	
S8h		<0.002	0.055	3,3	
Ref 1		0.002	0.040		0.4

\* Tampón 0.1 M de fosfato pH 6.5

## Síntesis

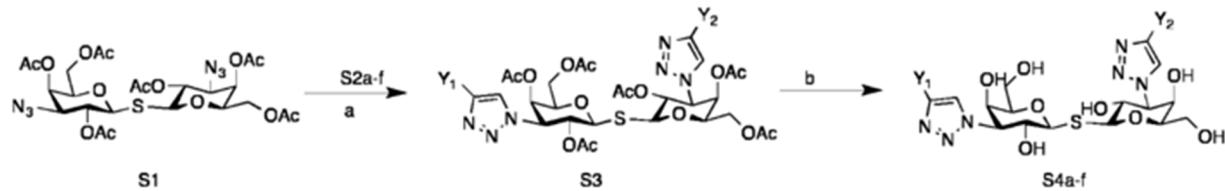
## Materiales y métodos

5 Se utilizaron reactivos comerciales sin purificación adicional a menos que se indique lo contrario.

TLC analítica se realizó en gel de sílice 60-F<sub>254</sub> (Merck) con detección por fluorescencia y por inmersión en una solución etanólica al 10% de ácido sulfúrico. Seguido por carbonización.10 Los espectros de resonancia magnética nuclear (NMR) se registraron en un espectrómetro Bruker DRX de 400 MHz, Varian de 400 MHz o un instrumento Bruker AVANCE III 500 de 500 MHz, a 25 °C. Los cambios químicos se reportan en ppm ( $\delta$ ) utilizando el solvente residual como estándar interno. Las multiplicidades máximas se expresan de la siguiente manera: s, singlete; d, doblete; dd, doblete de dobletes; t, triplete; dt, doblete de triplete; q, cuarteto; m, multiplete; br s, singlete amplio.15 Se adquirieron LC-MS en un HPLC Agilent 1100 o Agilent 1200 acoplado con un espectrómetro de masas Agilent MSD que funciona en modo de ionización ES (+). Columnas: simetría de aguas 2.1 x 30 mm C18, Chromolith RP-18 2 x 50 mm o XBridge C18 (4.6 x 50 mm, 3.5  $\mu$ m) o Sun-Fire C18 (4.6 x 50 mm, 3.5  $\mu$ m). Solvente A agua + TFA al 0.1% y solvente B Acetonitrilo + TFA al 0.1%. Longitud de onda: 254 nM. El ESI-MS se registró en un espectrómetro de masas Micromass Q-TOF.20 La HPLC preparativa se realizó en un sistema Gilson. A) Flujo: 10 ml/min. Columna: columna kromasil 100-5-C18. Longitud de onda: 254 nM. Solvente A agua + TFA al 0.1% y solvente B Acetonitrilo + TFA al 0.1%. B) en un Gilson 215. Flujo: 25 ml/min Columna: columna XBrige prep C18 10  $\mu$ m OBD (19 x 250 mm). Longitud de onda: 254 nM. Solvente A agua (10 mM de hidrogenocarbonato de amonio) y solvente B acetonitrilo.

La cromatografía ultrarrápida se realizó en un sistema automatizado Biotage SP1, utilizando cartuchos Biotage Snap KP-Sil de 25 g ó 50 g o por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Amicon Matrix 35-70  $\mu$ M, 60  $\text{\AA}$ ).

Esquema de la síntesis general para los compuestos S4a-f en el que  $Y_1$  se define como Het1 e  $Y_2$  se define como Het2 y  $\text{Het}_1 = \text{Het}_2$ :



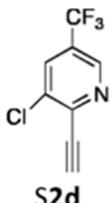
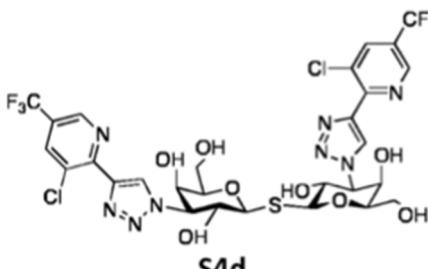
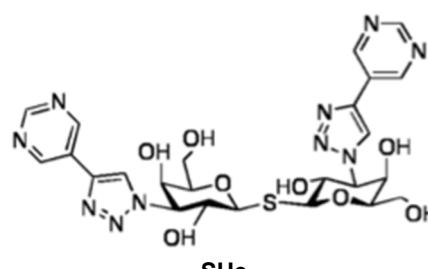
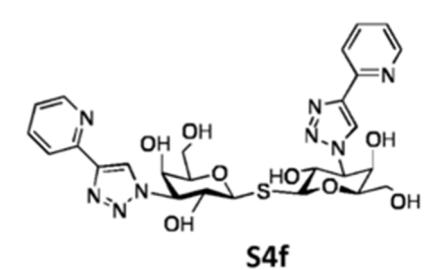
Reacción multicomponente catalizada por cobre de 3-azido galactósido acetilado S1, S2a-f (a) CuI, Et<sub>3</sub>N, DMF seco, temperatura ambiente, N<sub>2</sub> atm; (b) 0.5 M de NaOMe en MeOH, temperatura ambiente

Síntesis del Ejemplo s4a-f

10

Nombre IUPAC	Alquino	Ejemplo	Rendimiento (%)
3,3'-Didesoxi-3,3'-bis[4-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]-1,1'-sulfanediyl-di- $\beta$ -D-galactopiranósido			85
3,3'-Didesoxi-3,3'-bis[4-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]-1,1'-sulfanediyl-di- $\beta$ -D-galactopiranósido			87
3,3'-Didesoxi-3,3'-bis[4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]-1,1'-sulfanediyl-di- $\beta$ -D-galactopiranósido			94

(continuación)

Nombre IUPAC	Alquino	Ejemplo	Rendimiento (%)
3,3'-Didesoxi-3,3'-bis[4-(3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanediil-di-β-D-galactopiranósido			65
3,3'-Didesoxi-3,3'-bis[4-(pirimidin-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanodiil-di-β-D-galactopiranósido.			86
3,3'-Didesoxi-3,3'-bis-[4-(piridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanodiol-di-β-D-galactopiranósido			85

S4a) 3,3'-Didesoxi-3,3'-bis-[4-(5-fluoro-2-piridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanediil-di-β-D-galactopiranósido

5 a) Una solución de azida de carbohidrato S1 (156mg, 0.226 mmol), Alquino (S2a) (41mg, 0.339 mmol), Cul (2mg, 0.0113 mmol) en DMF seco (10 ml) en un matraz de fondo redondo de 25 ml que se agitó bajo nitrógeno durante 1 hora. Posteriormente se añadió Et<sub>3</sub>N (0.016 ml, 0.113 mmol) lentamente a través de una jeringa. La solución resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 12 horas cuando la TLC mostró la conversión completa de azida de carbohidrato de partida (1:2, *n*-heptano-EtOAc). Los solventes se evaporaron *in vacuo* y el residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) y se lavó sucesivamente con NH<sub>4</sub>Cl acuoso (2x10 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida utilizando *n*-heptano-EtOAc como eluyente para proporcionar triazol glucosilado acetilado puro (3a) con un rendimiento del 86%.

10 b) Posteriormente se desprotegió utilizando 0.5 M de NaOMe en MeOH y después de que se completó la reacción, se neutralizó utilizando resina DOWEX H<sup>+</sup>. La resina se filtró y el crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida utilizando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: MeOH como eluyente. Esto proporcionó el compuesto sólido blanco S4a con un rendimiento del 85%. Sólido amorfó blanco. <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ: 8.63 (s, 2H, triazol-H), 8.46 (d, 2H, 2.8 Hz, Ar-H), 8.10 (dd, 2H, 8.8 y 4.4 Hz, Ar-H), 7.71 (m, 2H, Ar-H), 4.95-4.92 (m, 4H, H1, H3), 4.70 (dd, 2H, 10.0 Hz, H2), 4.17 (d, 2H, 2.4 Hz, H4), 3.9-3.7 (6H, H5, H6). <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz) δ: 161.73, 159.20, 147.92, 147.88, 138.76, 138.51, 125.49, 125.30, 123.76, 122.58, 86.50 (C-1), 81.40 (C-5), 69.72, 68.91, 68.45, 62.77 (C-6). HRMS m/z calculado para C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>N<sub>8</sub>O<sub>6</sub>SF<sub>2</sub> (M+H<sup>+</sup>), 651.1797; encontrado, 651.1810.

15 20 Los ejemplos s4b-f se realizaron utilizando un procedimiento similar al del compuesto s4a que proporciona los rendimientos descritos en la tabla anterior, y datos analíticos como se describe a continuación;

S4b) 3,3'-Didesoxi-3,3'-bis-[4-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanediil-di-β-D-galactopiranósido

Sólido amorfo blanco.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz)  $\delta$ : 8.54 (s, 4H, triazol-H, ArH), 8.05 (d, 2H, 8.4 Hz, ArH), 6.84 (d, 2H, 8.4Hz, ArH), 4.88 (6H oscurecido bajo  $\text{H}_2\text{O}$ , H-1, H-3, H-2), 4.19 (d, 2H, H-4), 3.91 (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.89-3.71 (m, 6H, H-5, H-6)  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 100 MHz)  $\delta$ : 165.41, 145.29, 144.82, 121.77, 121.59, 111.99, 86.85 (C-1), 81.42 (C-5), 69.77 (C-4), 68.77, 68.28, 62.89 (C-6), 54.22 ( $\text{OCH}_3$ ). HRMS  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_8\text{O}_{10}\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 675.2197; encontrado, 675.2202.

S4c) 3,3'-Didesoxi-3,3'-bis-[4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanediil-di-β-D-galactopiranósido

Sólido amorfo blanco.  $^1\text{H}$  NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz)  $\delta$ : 8.40 (s, 2H, triazol-H), 7.71 (s, 2H, imidazol-H), 7.23 (s, 2H, imidazol-H), 4.92 (6H, oscurecido bajo H<sub>2</sub>O, H-1, H-2, H-3), 4.14 (d, 2H, 2.4 Hz, H-4), 3.88 (m, 12H, NCH<sub>3</sub>, H-5, H-6).  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO, 100 MHz)  $\delta$ : 140.77, 138.24, 128.24, 123.21, 86.83 (C-1), 81.43 (C-5), 69.73, 68.79, 68.28, 62.85, 33.62. HRMS m/z calculado para C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>N<sub>10</sub>O<sub>8</sub>S (M+H<sup>+</sup>): 621.2204; encontrado, 621.2205.

S4d) 3,3'-Didesoxi-3,3'-bis-[4-(3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanediil-di- $\beta$ -D-galactopiranósido

Sólido amorfo blanco.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO, 400MHz)  $\delta$ : 9.02 (d, 2H, 1.2Hz, ArH), 8.71 (s, 2H, triazol-H), 8.57 (d, 2H, 1.6Hz, ArH), 5.54 (d, 2H, 6.0 Hz, OH), 5.36 (d, 2H, 7.2 Hz, OH), 4.99 (m, 4H, H-3, H-1), 4.75 (t, 2H, OH), 4.27 (t, 2H,  $J_{2,3}$  10.0 Hz, H-2), 4.01 (d, 2H,  $J_{3,4}$  2.8 Hz, H-4), 3.77 (m, 2H, H-5), 3.57 (m, 4H, H-6).  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO, 100 MHz)  $\delta$ : 150.90, 144.94, 143.76, 136.93, 128.69, 126.76, 125.22, 124.65, 121.94, 83.96 (C-1), 79.77 (C-5), 68.05 (C-4), 67.54 (C-3), 67.27 (C-2), 60.65 (C-6). HRMS m/z calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{O}_8\text{S}\text{Cl}_2\text{F}_6\text{Na}$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), 841.0073; encontrado, 841.0078.

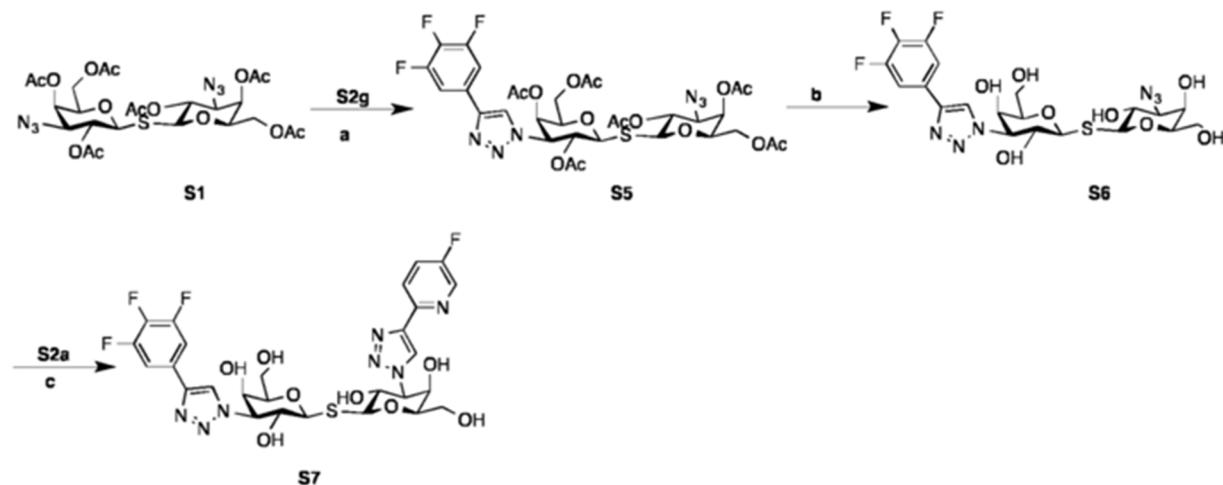
s4e) 3,3'-Didesoxi-3,3'-bis-[4- (pirimidin-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanediil-di- $\beta$ -D-galactopyranósido

Sólido amorfo blanco.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 400MHz)  $\delta$ : 9.28 (s, 4H, triazol-H, ArH), 9.16 (s, 2H, ArH), 8.88 (s, 2H, ArH), 5.44 (m, 4H, OH), 4.96 (m, 4H, H-3, H-1), 4.73 (t, 2H, OH), 4.27 (t, 2H,  $J_{2,3}$  10.0 Hz, H-2), 3.99 (d, 2H,  $J_{3,4}$  2.8 Hz, H-4), 3.76 (m, 2H, H-5), 3.57 (m, 4H, H-6).  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO, 100 MHz)  $\delta$ : 160.34, 157.46, 153.10, 139.90, 125.33, 125.52, 83.56 (C-1), 79.23 (C-5), 67.43, 67.23, 66.98, 60.21 (C-6). HRMS m/z calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_{10}\text{O}_8\text{SNa}$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), 639.1710; encontrado, 639.1715.

s4f) 3,3'-didesoxi-3,3'-bis-[4-(piridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanediil-di- $\beta$ -D-galactopiranósido

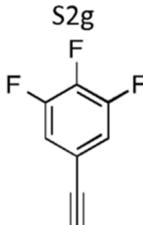
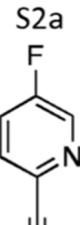
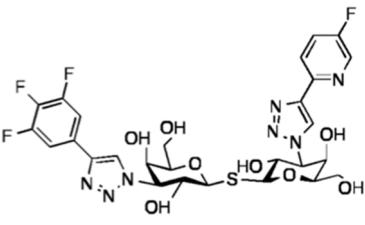
25 Sólido amorfó blanco.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz)  $\delta$ : 8.66 (s, 2H, triazol-H), 8.53 (d, 2H, 4.4 Hz, ArH), 8.06 (d, 2H, 7.6 Hz, ArH), 7.90 (t, 2H, 8.0 Hz, 7.6 Hz, ArH), 7.35 (t, 2H, 6.0 Hz, 6.4 Hz, ArH), 4.97 (m, 4H, H-3, H-1), 4.73 (t, 2H,  $J_{2,3}$  10.4 Hz, H-2), 4.19 (d, 2H, 2.4 Hz, H-4), 3.92 (m, 4H, H-5, H-6), 3.74 (m, 2H, H-6).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 100 MHz)  $\delta$ : 149.77, 148.99, 146.66, 137.59, 123.04, 122.46, 120.24, 85.09 (C-1), 80.01 (C-5), 68.33, 67.57, 65.90, 61.37 (C-6). HRMS  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_8\text{O}_8\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 615.1986; encontrado, 615.1988.

### 30 Esquema de síntesis para el compuesto S7;



(a)  $\text{CuI}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DMF seco, rt,  $\text{N}_2$  atm; (b) 0.5 M de  $\text{NaOMe}$  en  $\text{MeOH}$ , temperatura ambiente

### Síntesis del ejemplo S7

Nombre IUPAC	Alquino paso A	Alquino 2	Ejemplo	Rendimiento (%)
3,3'-didesoxi-3-[4-(5-fluoro-2-piridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-3'-[4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]1,1'-sulfanediil-di- $\beta$ -D-galactopiranósido	S2g 	S2a 	 S7	84

a) Una solución de azida de carbohidrato (S1) (300 mg, 0.454 mmol), alquino (S2g) (70 mg, 0.454 mmol), Cul (4.3 mg, 0.022 mmol) en DMF seco (10 ml) en un matraz de fondo redondo de 25 ml se agitó bajo nitrógeno durante 1 hora. Posteriormente se añadió Et<sub>3</sub>N (0.031 ml, 0.227 mmol) lentamente mediante una jeringa. La solución resultante se

5 dejó agitar a temperatura ambiente durante 12 horas cuando TLC mostró la conversión completa de azida de carbohidrato de partida (1:2, *n*-heptano-EtOAc). Los solventes se evaporaron *in vacuo* y el residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) y se lavó sucesivamente con NH<sub>4</sub>Cl acuoso (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida utilizando *n*-heptano-EtOAc como eluyente para proporcionar triazol glucosilado acetilado puro (S5) con un rendimiento del 41%.

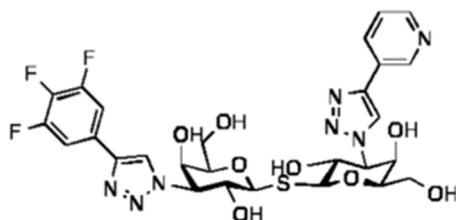
10 b) Posteriormente se desprotegió S5 utilizando 0.5 M de NaOMe en MeOH y después de que se completó la reacción, se neutralizó utilizando resina DOWEX H<sup>+</sup>. La resina se filtró y el crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida utilizando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: MeOH como eluyente. Esto proporcionó al compuesto blanco amorfó S6 con un rendimiento del 85%.

15 c) El compuesto S6 (76 mg, 0.093 mmol), Alquino (S2a) (16.9 mg, 0.139 mmol), Cul (0.88 mg, 0.0046 mmol) en DMF seco (5 ml) se agitó bajo nitrógeno durante 1 hora. Posteriormente se añadió lentamente Et<sub>3</sub>N (6,0  $\mu$ l, 0.046 mmol) mediante una jeringa. La solución resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 12 horas cuando TLC mostró la conversión completa de azida de carbohidrato de partida (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: MeOH 6:1). Los solventes se evaporaron *in vacuo* y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida utilizando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH como eluyente para proporcionar triazol glucosilado puro (1d) con un rendimiento del 84%.

20 25 Sólido amorfó blanco. <sup>1</sup>H RMN (CD<sup>3</sup>OD, 400 MHz)  $\delta$ : 8.63, 8.59 (2s, 2H, triazol-H), 8.47 (bs, 1H, Ar-H), 8.09 (bs, 1H, Ar-H), 7.72 (m, 1H, Ar-H), 7.63 (m, 1H, Ar-H) 4.95-4.91 (m, 3H, H1, H1', H3), 4.75-4.63 (m, 3H, H2, H2', H3'), 4.17 (dd, 2H, H4, H4'), 3.91-3.80 (m, 4H, H5, H5', H6, H'), 3.73-3.69 (m, 2H, H6, H6'). <sup>13</sup>C NMR (CD<sup>3</sup>OD, 100 MHz)  $\delta$ : 154.14, 151.67, 151.57, 147.92, 147.66, 145.52, 141.73, 139.24, 138.77, 138.52, 128.09, 125.51, 125.31, 123.74, 122.79, 122.57, 110.82, 110.75, 110.65, 110.59, 86.61 (C-1), 86.52 (C-1'), 81.42 (C-5), 81.35 (C-5'), 69.77, 69.64, 68.92, 68.89, 68.44, 68.37, 62.81, 62.77. HRMS m/z calculado para C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>N<sub>7</sub>O<sub>8</sub>SF<sub>4</sub>.

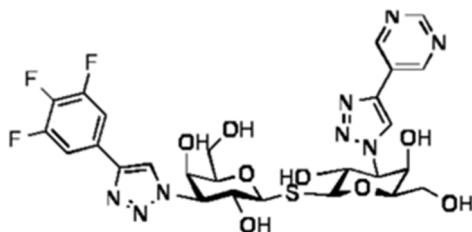
#### Síntesis de ejemplos S8a-h

S8a) 3,3'-didesoxi-3-[4-(piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-3'-[4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanediil-di- $\beta$ -D-galactopiranósido



30 35 Se disolvieron t (69 mg) y 3-etinilpiridina (30 mg) en MeCN (5 ml, seco) y se agitó a temperatura ambiente. Se añadió yoduro de cobre (I) (8 mg) seguido de la base de Hünig (55  $\mu$ l) y la mezcla se calentó a 50 °C. Después de 18 h, la mezcla se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC (C<sub>18</sub>/MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0.1%). La liofilización proporcionó la titulación del compuesto como un sólido blanco (65 mg). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>4</sub>-Metanol)  $\delta$  9.21 (bs, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.69 (bs, 1H), 8.68 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.88 (bs, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 2H), 4.99 - 4.90 (m, 4H), 4.75 - 4.65 (m, 2H), 4.22 - 4.14 (m, 2H), 3.92 - 3.81 (m, 4H), 3.75 - 3.72 (m, 2H). ESI-MS m/z calculado para [C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>8</sub>S]<sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup>: 668.17; encontrado: 668.25.

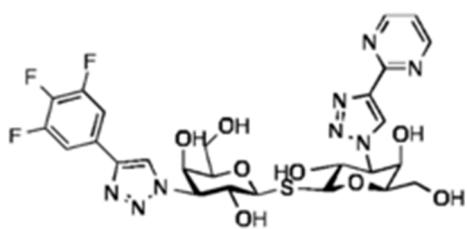
S8b) 3,3'-didesoxi-3-[4-(1,3-pirimidin-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-3'-[4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanediil-di- $\beta$ -D-galactopiranósido



5 El intermedio 1 (92 mg) y 5-[2-(trimetilsilil)etinil]-piridina (65 mg) se disolvió en MeCN (5 ml, seco) y se agitó a temperatura ambiente. Se añadió yoduro de cobre (I) (24 mg) seguido de la base de Hünig (65  $\mu$ l) y la mezcla se calentó a 50 °C. Después de 18 h se añadió fluoruro de cesio (5 mg) y la temperatura aumentó a 70 °C. Después de 24 h, la mezcla se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC (Xterra/MeCN:H<sub>2</sub>O:NH<sub>3</sub> 25 mM). La liofilización proporcionó la titulación del compuesto como un sólido blanco (73 mg). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>4</sub>-Metanol)  $\delta$  9.24 (s, 2H), 9.13 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 2H), 5.01 - 4.88 (m, 4H), 4.75 (q,  $J$  = 10.3 Hz, 2H), 4.17 (dd,  $J$  = 8.7, 2.4 Hz, 2H), 3.95 - 3.78 (m, 4H), 3.73 (dd,  $J$  = 11.3, 3.5 Hz, 2H). ESI-MS m/z calculado para [C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>8</sub>S]<sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup>: 669.16; encontrado: 669.15.

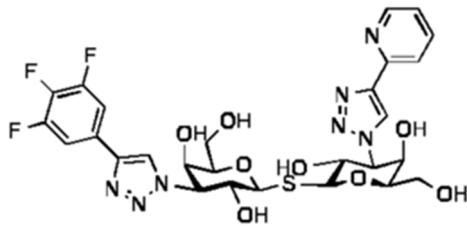
10

S8c) 3,3'-didesoxi-3-[4-(1,3-pirimidin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-3'-[4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanediil-di- $\beta$ -D-galactopiranósido



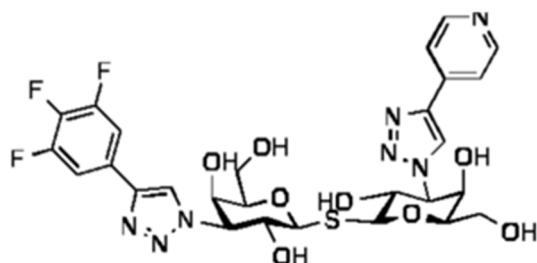
15 El intermedio 1 (71 mg) y 2- [2-(trimetilsilil)etinil]-piridina (48 mg) se disolvió en MeCN (5 ml, seco) y se agitó a temperatura ambiente. Se añadió yoduro de cobre (I) (19 mg) seguido de la base de Hünig (50  $\mu$ l) y la mezcla se calentó a 50 °C. Después de 18 h se añadió fluoruro de cesio (5 mg) y la temperatura aumentó a 70 °C. Después de 24 h, la mezcla se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC (Xterra/MeCN:H<sub>2</sub>O:NH<sub>3</sub> 25 mM). La liofilización proporcionó la titulación del compuesto como un sólido blanco (47 mg). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>4</sub>-Metanol)  $\delta$  8.83 (bs, 2H), 8.59 (s, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 2H), 7.42 (bs, 1H), 4.98 - 4.87 (m, 4H), 4.77 - 4.69 (m, 2H), 4.23 - 4.12 (m, 2H), 3.92 - 3.80 (m, 4H), 3.75 - 3.70 (m, 2H). ESI-MS m/z calculado para [C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>8</sub>S]<sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup>: 669.16; encontrado: 669.15.

S8d) 3,3'-didesoxi-3-[4-(piridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-3'-[4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanediil-di- $\beta$ -D-galactopiranósido



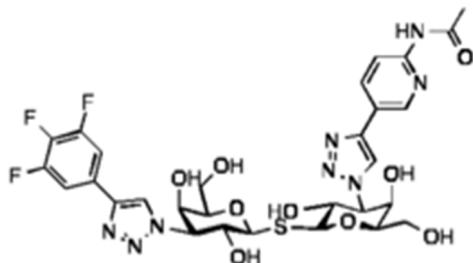
25 El producto intermedio 1 (50 mg), 2-etinilpiridina (50 mg) y yoduro de cobre (I) (9 mg) se mezclaron y desgasificaron (argón) en acetonitrilo (6 ml). Se añadió la base de Hünig (100  $\mu$ l) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Posteriormente se concentró y se purificó por cromatografía instantánea (SiO<sub>2</sub>/éter de petróleo:EtOAc 95:5 → 5:95). Las fracciones apropiadas se concentraron y el residuo se disolvió en metanol (10 ml). Se añadió NaOMe (1 M en MeOH, 1.0 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h. Se añadió TFA (0.2 ml) y la mezcla se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por HPLC (C<sub>18</sub>/MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0.1%). La liofilización proporcionó la titulación del compuesto como un sólido blanco (13 mg). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>4</sub>-Metanol)  $\delta$  8.65 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.93 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.54 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 4.97 - 4.87 (m, 4H), 4.74 (q,  $J$  = 10.7 Hz, 2H), 4.16 (d,  $J$  = 9.9 Hz, 2H), 3.94 - 3.78 (m, 4H), 3.71 (dt,  $J$  = 10.5, 4.8 Hz, 2H). ESI-MS m/z calculado para [C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>8</sub>S]<sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup>: 668.17; encontrado: 668.15.

30 S8e) 3,3'-didesoxi-3-[4-(piridin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-3'-[4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanediil-di- $\beta$ -D-galactopiranósido



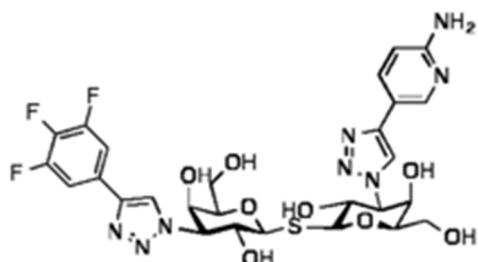
Se suspendió hidrocloruro de 4-etinilpiridina (104 mg) en MeCN (10 ml) mientras burbujeaba argón a través de este. Se añadió la base de Hünig (130  $\mu$ l) y la mezcla se agitó 10 min. Se añadieron el intermedio 2 (45 mg) y yoduro de cobre (I) (6 mg) y la mezcla se agitó durante 5 min. Se añadió más base de Hünig (130  $\mu$ l), el vial se cerró y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró *in vacuo*, se disolvió en EtOAc y se filtró a través de un pequeño tapón de sílice. El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en metanol (10 ml). Se añadió NaOMe (1 M en MeOH, 0.5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió TFA (0.2 ml) y la mezcla se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por HPLC (Xterra/MeCN:H<sub>2</sub>O:NH<sub>3</sub> 25 mM). La congelación produjo un sólido blanco (5 mg). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>4</sub>-Metanol)  $\delta$  9.01 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 5.08 - 4.89 (m, 4H), 4.68 (td, *J* = 10.1, 5.2 Hz, 2H), 4.18 (t, *J* = 3.8 Hz, 2H), 3.86 (ddt, *J* = 24.8, 13.3, 6.4 Hz, 4H), 3.73 (dt, *J* = 11.3, 4.2 Hz, 2H). ESI-MS *m/z* calculado para [C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>8</sub>S]<sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup>: 668.17; encontrado: 668.25.

S8f) 3-[4-((2-acetamid-N-yl)-piridin-5-yl)-3,3'-didesoxi-1H-1,2,3-triazol-1-yl]-3'-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1,1'-sulfanediil-di-β-D-galactopiranósido



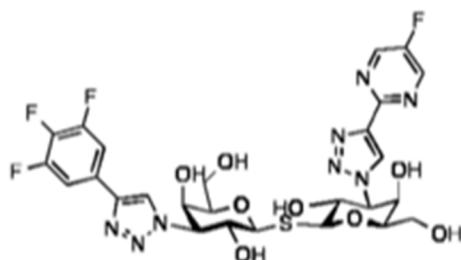
15 El intermedio 2 (40 mg) se disolvió en MeCN (10 ml, seco) y se añadió 5-etinil-2-piridinamina (12 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo argón. Se añadió yoduro de cobre (I) (5 mg) seguido de la base de Hünig (10  $\mu$ l). Despues de 18 h, se añadió 5-etinil-2-piridinamina (12 mg) y despues de 6 h adicionales, la mezcla se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en MeOH (10 ml, seco) y se añadió NaOMe (1 M en MeOH, 0.50 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Despues de 18 h, se añadió HOAc (1 ml) y la mezcla se concentró. El residuo se purificó por HPLC (C<sub>18</sub>/MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0.1%). La congelación produjo un sólido blanco esponjoso (15 mg). El material se disolvió en piridina (2.5 ml) y se añadió anhídrido acético (2.0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Despues de 18 h, la mezcla se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>/éter de petróleo: EtOAc 95:5  $\rightarrow$  0:100). El residuo se disolvió en MeOH (5 ml, seco) y se añadió NaOMe (1 M en MeOH, 0.25 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Despues de 1 h, se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) y NaOMe (1 M en MeOH, 0.25 ml) y despues de 30 minutos adicionales se añadió HOAc (1 ml) y la mezcla se concentró. El residuo se purificó por HPLC (C<sub>18</sub>/MeCN: H<sub>2</sub>O:TFA al 0.1%). La liofilización proporcionó un sólido blanco esponjoso (4 mg). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>4</sub>-Metanol)  $\delta$  8.79 - 8.73 (m, 1H), 8.62 - 8.56 (m, 3H), 8.24 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 2H), 4.93 - 4.72 (m, 6H), 4.20 - 4.13 (m, 2H), 3.92 - 3.78 (m, 4H), 3.72 (dd, *J* = 11.1, 3.9 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H). ESI-MS *m/z* calculado para [C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>9</sub>S]<sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup>: 725.19; encontrado: 725.20.

S8g) 3-[4-(2-aminopiridin-5-yl)-3,3'-didesoxi-1H-1,2,3-triazol-1-yl]-3'-(4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1,1'-sulfanediil-di-β-D-galactopiranósido



El intermedio 2 (40 mg) se disolvió en MeCN (7 ml, seco) y se añadió 5-etinil-2-piridinamina (21 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo argón. Se añadió yoduro de cobre (I) (18 mg) seguido de la base de Hünig (25  $\mu$ L) y la mezcla se calentó a 27 °C. Después de 18 h, se añadió 5-etinil-2-piridinamina (18 mg) y la temperatura aumentó a 35 °C. Después de 2 h adicionales se añadió yoduro de cobre (I) (5 mg) seguido de la base de Hünig (25  $\mu$ L).

- 5 Despues de 5 h, la temperatura se redujo a 27 °C, se añadió MeCN (7 ml, seco) seguido de 5-etinil-2-piridinamina (41 mg), yoduro de cobre (I) (32 mg) y la base de Hünig (50  $\mu$ L). La mezcla se agitó durante 18 h y posteriormente se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>/éter de petróleo: EtOAc 95:5 → 0:100). El residuo se disolvió en MeOH (10 ml, seco) y se añadió NaOMe (1 M en MeOH, 0.50 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Despues de 2 h, se añadió HOAc (1 ml) y la mezcla se concentró. El residuo se purificó por HPLC (C<sub>18</sub>/MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0.1%). La liofilización proporcionó un sólido blanco esponjoso (10 mg). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>4</sub>-Metanol)  $\delta$  8.55 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 8.33 - 8.26 (m, 2H), 7.66 - 7.57 (m, 2H), 7.08 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.97 - 4.86 (m, 4H), 4.69 - 4.57 (m, 2H), 4.19 - 4.13 (m, 2H), 3.93 - 3.79 (m, 4H), 3.77 - 3.67 (m, 2H). ESI-MS m/z calculado para [C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>8</sub>S]<sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup>: 683.18; encontrado: 683.10.
- 10
- 15 S8h) 3,3'-didesoxi-3-[4-(5-fluoro-1,3-pirimidin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-3'-[4-(3,4,5-trifluorol)henil]-1H-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanediil-di- $\beta$ -D-galactopiranósido



Se disolvió 2-cloro-5-fluoro-pirimidina (1.0 ml) en DME (10 ml). Se añadió TMS-Br (1.5 ml) y la mezcla se agitó a 150 °C en un vial cerrado durante 1.5 h. La mezcla se dejó enfriar, posteriormente se concentró *in vacuo*. El residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se filtró a través de un tapón de sílice. El filtrado se concentró *in vacuo* para dar un líquido amarillo pálido (1.54 g). Este compuesto, 2-bromo-5-fluoropirimidina (que contiene algo de 2-cloro-5-fluoro-pirimidina), (0.75 g) se disolvió en trietilamina (7 ml) en una atmósfera de argón. Se añadió TMS-acetileno (0.6 ml) seguido de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (15 mg) y yoduro de cobre (I) (30 mg). Despues de calentar la mezcla a 50 °C durante 5 h, se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>/éter de petróleo: EtOAc 95:5 → 5:95) y se aisló 5-fluoro-2-[2-(trimetilsilil)etinil]pirimidina como un aceite incoloro (300 mg, 38% pureza).

- 20
- 25 Se disolvió 5-fluoro-2-[2-(trimetilsilil)etinil]pirimidina (210 mg, 38% de pureza) en MeCN (10 ml) mientras burbujeaba nitrógeno a través de este. Se añadió TBAF (120 mg). Despues de 2 minutos, se añadieron el intermedio 2 (67 mg) en acetonitrilo (5 ml) y yoduro de cobre (I) (8 mg) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Se añadió la base de Hünig (400  $\mu$ L), el vial se cerró y se agitó a (temperatura ambiente) durante la noche y luego a 50 °C durante 24 h. La mezcla se concentró *in vacuo* y el residuo se filtró a través de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 9:1). La evaporación de los solventes *in vacuo* produjo un residuo marrón. Este se disolvió en MeOH (15 ml) y se añadió NaOMe (1 M en MeOH, 1 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h. Se añadió TFA (0.2 ml) y la mezcla se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por HPLC (C<sub>18</sub>/MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0.1%). La liofilización proporcionó el producto como un polvo blanquecino (32 mg). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>4</sub>-Metanol)  $\delta$  8.79 (d, J = 3.1 Hz, 3H), 8.58 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 5.00 - 4.87 (m, 4H), 4.73 (q, J = 9.5 Hz, 2H), 4.22 - 4.12 (m, 2H), 3.92 - 3.78 (m, 4H), 3.72 (d, J = 10.9 Hz, 2H). ESI-MS m/z calculado para [C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>F<sub>4</sub>N<sub>8</sub>O<sub>8</sub>S]<sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup>: 687.15; encontrado: 687.15.

Síntesis de intermedios a los ejemplos S8a-h

#### Intermediario 1

3-Azido-3,3'-didesoxi-3'-[4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanediil-di- $\beta$ -D-galactopiranósido

- 40 2,2',4,4', 5,5',6,6'-Hexa-O-acetil-3,3'-diazido-3,3'-didesoxi-1,1'-sulfanediil-di- $\beta$ -D-galactopiranósido (131 mg) y trimetil-[2-(3,4,5-trifluorofenil)etinil]silano (45  $\mu$ L) se mezclaron en acetonitrilo (5 ml) y se desgasificaron (argón). Se añadió fluoruro de cesio (30 mg) y la mezcla se agitó 5 min. Se añadió yoduro de cobre (I) (4 mg), seguido de la base de Hünig (100  $\mu$ L). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró *in vacuo*. Posteriormente se evaporó sobre sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>/éter de petróleo:EtOAc 95:5 → 5:95). Las fracciones apropiadas se concentraron y el residuo se disolvió en metanol (10 ml). Se añadió 1 M de metóxido de sodio en metanol (1.5 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h. Se añadió TFA (0.2 ml) y la mezcla se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por HPLC (C<sub>18</sub>/MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0.1%). La congelación produjo un sólido blanco (61 mg).
- 45

#### Intermediario 2

2,2',4,4',5,5',6,6'-Hexa-O-acetil-3-azido-3,3'-didesoxi-3'-[4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanediil-di- $\beta$ -bromuro de D-galactopiranósido

El intermediario 1 (150 mg) se disolvió en piridina (5 ml). Se añadió anhídrido acético (0.50 ml) y la mezcla se agitó durante la noche y luego se concentró *in vacuo*. El residuo se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (DCM) y se filtró a través de sílice (2 g), se eluyó con MeOH al 2% en DCM. El filtrado se concentró *in vacuo* para proporcionar a el Intermediario 2 como un sólido blanco (209 mg).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $d_4$ -Metanol)  $\delta$  8.58 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 2H), 7.60 (dd,  $J$  = 8.5, 6.5 Hz, 4H), 4.90 (d,  $J$  = 3.3 Hz, 4H), 4.72 (t,  $J$  = 10.1 Hz, 2H), 4.16 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 2H), 3.94 - 3.78 (m, 4H), 3.72 (dd,  $J$  = 11.3, 4.4 Hz, 2H).

Intermediario 2, Síntesis alternativa

10 2,4,6-tri-O-acetil-3-azido-3-desoxi- $\alpha$ -bromuro de D-galactopiranosil

Se mezcló 1,2,4,6-tetra-O-acetil-3-azido-3-desoxi- $\beta$ -D-galactopiranósido (1.99 g) y tetrabromuro de titanio (2.7 g) en EtOAc (100 ml) y se agitó a 27 °C 48 h. Lavado con 5% de NaHCO<sub>3</sub> acuoso (100 ml) y salmuera (100 ml). La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>/éter de petróleo:EtOAc 95:5 → 5:95) proporcionó 2.01 g de 2,4,6-tri-O-acetil-3-azido-3-desoxi- $\alpha$ -bromuro-D-galactopiranosil.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $d$ -Cloroformo)  $\delta$  6.71 (d,  $J$  = 3.8 Hz, 1H), 5.50 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 4.95 (dd,  $J$  = 10.6, 3.8 Hz, 1H), 4.42 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 4.22 - 4.03 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.08 (s, 3H).

Tri-isopropilsilil 2,4,6-tri-O-acetil-3-azido-3-desoxi-1-tio- $\beta$ -D-galactopiranósido

El bromuro de 2,4,6-tri-O-acetil-3-azido-3-desoxi- $\alpha$ -D- galactopiranósido (370 mg) se disolvió en MeCN (15 ml, seco) y se agitó a temperatura ambiente bajo argón por cinco minutos. Se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (390 mg, seco) seguido de TIPSSH (305  $\mu$ l). Despues de 200 minutos, la mezcla se concentró, se redissolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se lavó dos veces con agua. La fase acuosa se extrajo una vez con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y la fase orgánica combinada se secó (separador de fases) y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>/éter de petróleo:EtOAc 100:0 → 50:50) proporcionó 312 mg de tri-isopropilsilil 2,4,6-tri-O-acetil-3-azido-3-desoxi- $\beta$ -D- galactopiranósido.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $d$ -Cloroformo)  $\delta$  5.45 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 5.23 (t,  $J$  = 9.8 Hz, 1H), 4.63 (d,  $J$  = 9.5 Hz, 1H), 4.14 (dd,  $J$  = 11.5, 5.5 Hz, 1H), 4.03 (dd,  $J$  = 11.5, 7.2 Hz, 1H), 3.82 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 1H), 3.56 (dd,  $J$  = 10.1, 3.3 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.32 – 1.23 (m, 3H), 1.18 – 1.06 (m, 18H).

1,2,4,6-Tetra-O-acetil-3-desoxi-3-[4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il] - $\beta$ -D- galactopiranósido

Se disolvió trimetil-[2-(3,4,5-trifluorofenil)etinil]silano (1120  $\mu$ l) en MeCN (50 ml, seco) y se agitó a temperatura ambiente bajo argón y trietilamina trihidrofluoruro (435  $\mu$ l). Despues de 25 minutos, se añadió 1,2,4,6-tetra-O-acetil-3-azido-3-desoxi- $\beta$ -D-galactopiranósido (1025 mg) seguido de yoduro de cobre (I) (138 mg) y la base de Hünig (2.00 ml). Despues de 18 h, se añadió salmuera y la mezcla se extrajo tres veces con éter. La fase orgánica se lavó una vez con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. La recristalización en EtOH proporcionó 1.19 g de 1,2,4,6-tetra-O-acetil-3-desoxi-3-[4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il] - $\beta$ -D-galactopiranósido.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $d$ -Cloroformo)  $\delta$  7.80 (s, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 5.86 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 2H), 5.58 (s, 1H), 5.19 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 4.30 - 4.08 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.91 (s, 3H). ESI-MS m/z calculado para [C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub>]<sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup>: 530.1; encontrado: 530.1.

2,4,6-Tri-O-acetil-3-desoxi-3-[4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]- $\alpha$ -bromuro de D-galactopiranosil

1,2,4,6-tetra-O-acetil-3-desoxi-3-[4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il] - $\beta$ -D-galactopiranósido (273 mg) se suspendió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /AcOH (1:1, 4 ml) y se agitó a temperatura ambiente, se añadió anhídrido acético (1 ml) seguido de HBr (33% en AcOH, 2 ml). Despues de 20 h, el exceso de HBr se purgó con argón y la mezcla se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>/éter de petróleo:EtOAc 95:5 → 5:95) proporcionó 263 mg de 2,4,6-tri-O-acetil-3-desoxi-3-[4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]- $\alpha$ -bromuro de D-galactopiranosil.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $d$ -Cloroformo)  $\delta$  7.79 (s, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 2H), 6.89 (d,  $J$  = 3.8 Hz, 1H), 5.82 (dd,  $J$  = 11.4, 3.9 Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 5.32 (d,  $J$  = 11.2 Hz, 1H), 4.65 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 1H), 4.25 (dd,  $J$  = 11.7, 6.3 Hz, 1H), 4.15 ( dd,  $J$  = 11.9, 6.4 Hz, 1H), 2.07 (s, 6H), 1.97 (s, 3H). ESI-MS m/z calculado para [C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>]<sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup>: 550.0; encontrado: 550.0.

2,2',4,4',5,5',6,6'-Hexa-O-acetil-3-azido-3,3'-didesoxi-3'-[4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanediil-di- $\beta$ -D-galactopiranósido (Intermediario 2)

El tri-isopropilsilil 2,4,6-tri-O-acetil-3-azido-3-desoxi-1-tio- $\beta$ -D-galactopiranósido (308 mg) se disolvió en MeCN (10 ml, seco) y se agitó a temperatura ambiente bajo argón. Se añadió 2,4,6-Tri-O-acetil-3-desoxi-3-[4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]- $\alpha$ -bromuro de galactopiranosil (405 mg) disuelto en MeCN (10 ml, seco). Despues de cinco minutos, se añadió TBAF (235 mg) disuelto en MeCN (5 ml, seco). Despues de dos minutos, la mezcla se enfrió a 0 °C y despues de otros tres minutos, la mezcla se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>/éter de petróleo:EtOAc 100:0 → 0:100) proporcionó 262 mg de 2,2',4,4',5,5',6,6'-hexa-O-acetil-3-azido-3,3'-didesoxi-3'- [4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanediil-di-  $\beta$ -D-galactopiranósido.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $d$ -Cloroformo)  $\delta$  7.83 (s, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 5.74 (t,  $J$  = 10.4 Hz, 1H), 5.62 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 5.51 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 5.24 (t,  $J$  = 10.0 Hz, 2H), 5.17 (dd,  $J$  = 10.9, 3.1 Hz, 1H), 4.97 (d,  $J$  = 9.8 Hz, 1H), 4.83 (d,  $J$  = 9.9 Hz, 1H), 4.21 (dt,  $J$  = 21.3,

5.6 Hz, 6H), 4.15 - 4.07 (m, 2H), 3.92 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 3.68 (dd,  $J$  = 10.0, 3.3 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.93 (s, 3H). ESI-MS m/z calculado para  $[C_{32}H_{36}F_3N_6O_{14}S]^+$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 817.2; encontrado: 817.2

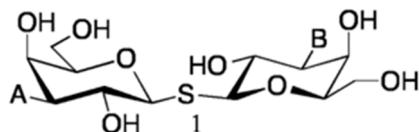
### Referencias

- 5 Almkvist, J., Fäldt, J., Dahlgren, C., Leffler, H., and Karlsson, A. (2001) Lipopolysaccharide-induced gelatinase granule mobilization primes neutrophils for activation by galectin-3 and f-Met-Leu-Phe. *Infect. Immun.* Vol. 69: 832-837.
- Barondes, S. H., Cooper, D. N. W., Gitt, M. A., and Leffler, H. (1994). Galectins. Structure and function of a large family of animal lectins. *J. Biol. Chem.* 269:20807-20810.
- 10 Blois, S.M., Ilarregui, J.M., Tometten, M., Garcia, M., Orsal, A.S., Cordo-Russo, R., Toscano, M.A., Bianco, G.A., Kobelt, P., Handjiski, B., et al. (2007). A pivotal role for galectin-1 in fetomaternal tolerance. *Nat Med* 13: 1450-1457.
- Chen, W.-S., Leffler H., Nilsson, U. J., Panjwani, N. (2012). Targeting Galectin-1 and Galectin-3 Attenuates VEGF- A-induced Angiogenesis; *Mol. Biol. Cell* (suppl), Abstract No. 2695.
- 15 Cumpstey, I., Carlsson, S., Leffler, H. and Nilsson, U. J. (2005) Synthesis of a phenyl thio- $\beta$ -D-galactopyranoside library from 1,5-difluoro-2,4-dinitrobenzene: discovery of efficient and selective monosaccharide inhibitors of galec- tin-7. *Org. Biomol. Chem.* 3: 1922-1932.
- Cumpstey, I., Sundin, A., Leffler, H. and Nilsson, U. J. (2005) C2-Symmetrical thiogalactoside bis-benzamido derivatives as high-affinity inhibitors of galectin-3: Efficient lectin inhibition through double arginine-arene interactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* 44: 5110-5112.
- 20 Cumpstey, I., Salomonsson, E., Sundin, A., Leffler, H. and Nilsson, U. J. (2008) Double affinity amplification of galectin-ligand interactions through arginine-arene interactions: Synthetic, thermodynamic, and computational studies with aromatic diamido-thiogalactosides. *Chem. Eur. J.* 14: 4233-4245.
- Dam, T.K., and Brewer, C.F. (2008). Effects of clustered epitopes in multivalent ligand-receptor interactions. *Biochemistry* 47: 8470-8476.
- 25 Delacour, D., Greb, C., Koch, A., Salomonsson, E., Leffler, H., Le Bivic, A., and Jacob, R. (2007). Apical Sorting by Galectin-3-Dependent Glycoprotein Clustering. *Traffic* 8: 379-388.
- Delaine, T., Cumpstey, I., Ingrassia, L., Le Mercier, M., Okechukwu, P., Leffler, H., Kiss, R., and Nilsson, U.J. (2008). Galectin-Inhibitory Thiogalactoside Ester Derivatives Have Anti-Migratory Effects in Cultured Lung and Prostate Cancer Cells. *J Med Chem* 51: 8109-8114.
- 30 Garner, O.B., and Baum, L.G. (2008). Galectin-glycan lattices regulate cell-surface glycoprotein organization and signalling. *Biochem Soc Trans* 36: 1472-1477.
- Giguere, D., Patnam, R., Bellefleur, M.-A., St.-Pierre, C., Sato, S., and Roy, R. (2006). Carbohydrate triazoles and isoxazoles as inhibitors of galectins-1 and -3. *Chem Commun*: 2379-2381.
- Glinsky, G.V., Price, J.E., Glinsky, V.V., Mossine, V.V., Kiriakova, G., and Metcalf, J.B. (1996). *Cancer Res* 56: 5319-5324.
- 35 Glinsky, V.V., Kiriakova, G., Glinskii, O.V., Mossine, V.V., Mawhinney, T.P., Turk, J.R., Glinskii, A.B., Huxley, V.H., Price, J.E., and Glinsky, G.V. (2009). Synthetic Galectin-3 Inhibitor Increases Metastatic Cancer Cell Sensitivity to Taxol-Induced Apoptosis In Vitro and In Vivo. *Neoplasia* 11: 901-909.
- Huflejt, M. E. and Leffler, H. (2004) Galectin-4 in normal tissues and cancer. *Glycoconj. J.* 20: 247-255.
- 40 Ingrassia et al. (2006) A Lactosylated Steroid Contributes in Vivo Therapeutic Benefits in Experimental Models of Mouse Lymphoma and Human Glioblastoma. *J. Med. Chem.* 49: 1800-1807.
- John, C. M., Leffler, H., Kahl-Knutsson, B., Svensson, I., and Jarvis, G. A. (2003) Truncated Galectin-3 Inhibits Tumor Growth and Metastasis in Orthotopic Nude Mouse Model of Human Breast Cancer. *Clin. Cancer Res.* 9: 2374-2383.
- Lau, K.S., and Dennis, J.W. (2008). N-Glycans in cancer progression. *Glycobiology* 18: 750-760.
- 45 Lau, K.S., Partridge, E.A., Grigorian, A., Silvescu, C.I., Reinhold, V.N., Demetriou, M., and Dennis, J.W. (2007). Complex N-glycan number and degree of branching cooperate to regulate cell proliferation and differentiation. *Cell* 129: 123-134.
- Leffler, H. and Barondes, S. H. (1986) Specificity of binding of three soluble rat lung lectins to substituted and unsubstituted mammalian beta-galactosides. *J. Biol. Chem.* 261:10119-10126.

- Leffler, H. Galectins Structure and Function -- A Synopsis in Mammalian Carbohydrate Recognition Systems (Crock-er, P. ed.) Springer Verlag, Heidelberg, 2001 pp. 57-83.
- Leffler, H., Carlsson, S., Hedlund, M., Qian, Y. and Poirier, F. (2004) Introduction to galectins. *Glycoconj. J.* 19: 433-440.
- 5 Leffler, H., editor, (2004b) Special Issue on Galectins. *Glycoconj. J.* 19: 433-638.
- Lin, C.-I., Whang, E.E., Donner, D.B., Jiang, X., Price, B.D., Carothers, A.M., Delaine, T., Leffler, H., Nilsson, U.J., Nose, V., et al. (2009). Galectin-3 Targeted Therapy with a Small Molecule Inhibitor Activates Apoptosis and Enhances Both Chemosensitivity and Radiosensitivity in Papillary Thyroid Cancer. *Mol Cancer Res* 7: 1655-1662.
- 10 MacKinnon, A. C., Farnworth, S. L., Henderson, N. C., Hodkinson, P. S., Kipari, T., Leffler, H., Nilsson, U. J., Haslett, C., Hughes, J., and Sethi T. (2008). Regulation of alternative macrophage activation by Galectin-3. *J. Immun.* 180: 2650-2658.
- Mackinnon, A., Gibbons, M., Farnworth, S., Leffler, H., Nilsson, U. J., Delaine, T., Simpson, A., Forbes, S., Hirani, N., Gauldie, J., and Sethi T. (2012). Regulation of TGF- $\beta$ 1 driven lung fibrosis by Galectin-3. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, in press.
- 15 Massa, S. M., Cooper, D. N. W., Leffler, H., Barondes, S. H. (1993) L-29, an endogenous lectin, binds to glycoconjugate ligands with positive cooperativity. *Biochemistry* 32: 260-267.
- Melero, I., Berman, D.M., Aznar, M.A., Korman, A.J., Gracia, J.L.P., Haanen, J. (2015) *Nature Reviews Cancer*, 15: 457-472
- 20 Partridge, E.A., Le Roy, C., Di Guglielmo, G.M., Pawling, J., Cheung, P., Granovsky, M., Nabi, I.R., Wrana, J.L., and Dennis, J.W. (2004). Regulation of cytokine receptors by Golgi N-glycan processing and endocytosis. *Science* 306: 120-124.
- Perone, M.J., Bertera, S., Shufesky, W.J., Divito, S.J., Montecalvo, A., Mathers, A.R., Larregina, A.T., Pang, M., Seth, N., Wucherpfennig, K.W., et al. (2009). Suppression of autoimmune diabetes by soluble galectin-1. *J Immunol* 182: 2641-2653.
- 25 Pienta, K.J., Naik, H., Akhtar, A., Yamazaki, K., Replogle, T.S., Lehr, J., Donat, T.L., Tait, L., Hogan, V., and Raz, A. (1995). Inhibition of spontaneous metastasis in a rat prostate cancer model by oral administration of modified citrus pectin. *J Natl Cancer Inst* 87, 348-353.
- Saegusa, J., Hsu, D.K., Chen, H.Y., Yu, L., Fermin, A., Fung, M.A., and Liu, F.T. (2009). Galectin-3 is critical for the development of the allergic inflammatory response in a mouse model of atopic dermatitis. *Am J Pathol* 174: 922-931.
- 30 Salameh, B. A., Leffler, H. and Nilsson, U. J. (2005) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 15: 3344-3346.
- Salameh, B.A., Cumpstey, I., Sundin, A., Leffler, H., and Nilsson, U.J. (2010). 1H-1,2,3-Triazol-1-yl thiogalactoside derivatives as high affinity galectin-3 inhibitors. *Bioorg Med Chem* 18: 5367-5378.
- Salomonsson, E., Larumbe, A., Tejler, J., Tullberg, E., Rydberg, H., Sundin, A., Khabut, A., Frejd, T., Lobsanov, Y.D., Rini, J.M., Nilsson, U.J., and Leffler, H (2010). Monovalent interactions of galectin-1. *Biochemistry* 49: 9518-9532.
- 35 Sörme, P., Qian, Y., Nyholm, P.-G., Leffler, H., Nilsson, U. J. (2002) Low micromolar inhibitors of galectin-3 based on 3'-derivatization of N-acetyllactosamine. *ChemBioChem* 3:183-189.
- Sörme, P., Kahl-Knutsson, B., Wellmar, U., Nilsson, U. J., and Leffler H. (2003a) Fluorescence polarization to study galectin-ligand interactions. *Meth. Enzymol.* 362: 504-512.
- 40 Sörme, P., Kahl-Knutsson, B., Wellmar, U., Magnusson, B.-G., Leffler H., and Nilsson, U. J. (2003b) Design and synthesis of galectin inhibitors. *Meth. Enzymol.* 363: 157-169.
- Sörme, P., Kahl-Knutsson, B., Huflejt, M., Nilsson, U. J., and Leffler H. (2004) Fluorescence polarization as an analytical tool to evaluate galectin-ligand interactions. *Anal. Biochem.* 334: 36-47.
- Thijssen, V.L., Poirier, F., Baum, L.G., and Griffioen, A.W. (2007). Galectins in the tumor endothelium: opportunities for combined cancer therapy. *Blood* 110: 2819-2827.
- 45 Toscano, M.A., Bianco, G.A., Ilarregui, J.M., Croci, D.O., Correale, J., Hernandez, J.D., Zwirner, N.W., Poirier, F., Riley, E.M., Baum, L.G., et al. (2007). Differential glycosylation of TH1, TH2 and TH-17 effector cells selectively regulates susceptibility to cell death. *Nat Immunol* 8: 825-834.

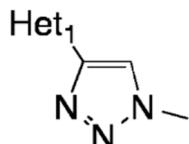
## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de 1,1'-sulfanediil-di- $\beta$ -D-galactopiranósido de la fórmula (1)



en el que

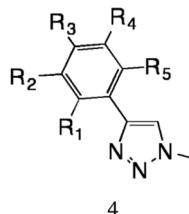
5 A se selecciona de un grupo de la fórmula 2



2

en el que Het1 se selecciona de un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros, opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de Br, F, Cl, NH<sub>2</sub>, NHC(=O)CH<sub>3</sub>, metilo opcionalmente sustituido con un F, oxo y OCH<sub>3</sub> opcionalmente sustituido con un F;

10 B se selecciona de un grupo de la fórmula 4



4

en el que

R<sub>1</sub>-R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente de H, F, metilo opcionalmente sustituido con un flúor (F) y OCH<sub>3</sub> opcionalmente sustituido con un F; o

15 una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1 en el que A se selecciona de la fórmula 2 y Het1 se selecciona de un anillo heteroaromático de cinco miembros que contiene 1-4 átomos de nitrógeno, opcionalmente 1 átomo de oxígeno y opcionalmente un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de Br, F, Cl, CF<sub>3</sub> y OCH<sub>3</sub> y un anillo heteroaromático de seis miembros que contiene 1-4 átomos de nitrógeno, opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de Br, F, Cl, oxo, CF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NHC(=O)CH<sub>3</sub>, y OCH<sub>3</sub>; y B se selecciona de la fórmula 4 y R<sub>1</sub>-R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente de H, F, metilo opcionalmente sustituido con un flúor (F), y OCH<sub>3</sub> opcionalmente sustituido con un F, tal y como B se selecciona de la fórmula 4 y R<sub>1</sub>-R<sub>5</sub> son seleccionado independientemente de H y F.

25 3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que A se selecciona de la fórmula 2 y Het1 se selecciona de un anillo heteroaromático de cinco miembros que contiene 1-4 átomos de nitrógeno, opcionalmente 1 átomo de oxígeno y opcionalmente un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de Br, F, Cl, CF<sub>3</sub> y OCH<sub>3</sub>; y B se selecciona de la fórmula 4 y R<sub>1</sub>-R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente de H, F, metilo opcionalmente sustituido con un flúor (F) y OCH<sub>3</sub> opcionalmente sustituido con un F.

30 4. El compuesto de la reivindicación 1 en el que A se selecciona de la fórmula 2 y Het1 se selecciona de un anillo heteroaromático de seis miembros que contiene 1-4 átomos de nitrógeno, opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de Br, F, Cl, CF<sub>3</sub>, Oxo y OCH<sub>3</sub>; y B se selecciona de la fórmula 4 y R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente de H, F, metilo opcionalmente sustituido con un flúor (F) y OCH<sub>3</sub> opcionalmente sustituido con un F.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que A se selecciona de la fórmula 2 y Het1 se selecciona de un piridinil, pirimidinil, pirazinilo, piridacilo, oxazoilo, tiazol, tiadiazol, oxadiazol, tiofeno e imidazolina, sustituido con un grupo seleccionado de Br, F, Cl, CF<sub>3</sub> y OCH<sub>3</sub>; o piridilo; y B se selecciona de la fórmula 4 y R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente de H, F, metilo opcionalmente sustituido con un flúor (F) y OCH<sub>3</sub> opcionalmente sustituido con un F.

6. El compuesto de la reivindicación 5 en el que B se selecciona de la fórmula 4 y R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente de H y F, siempre que al menos uno de R<sup>1</sup>-R<sup>4</sup> se seleccione de un F.

7. El compuesto de la reivindicación 6 en el que R<sup>1</sup> y R<sup>5</sup> son H y R<sup>2</sup>-R<sup>4</sup> son F.

8. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de:

10 3,3'-Didesoxi-3-[4-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-3'-[4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanediil-di-β-D-galactopiranósido,

3,3'-Didesoxi-3-[4-(piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-3'-[4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanediil-di-β-D-galactopiranósido,

15 3,3'-Didesoxi-3-[4-(1,3-pirimidin-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-3'-[4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanediil-di-β-D-galactopiranósido,

3,3'-Didesoxi-3-[4-(1,3-pirimidin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-3'-[4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanediil-di-β-D-galactopiranósido,

3,3'-didesoxi-3-[4-(piridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-3'-[4-(3,4,5-trifluorofenilo)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanediil-di-β-D-galactopiranósido,

20 3,3'-Didesoxi-3-[4-(piridin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-3'-[4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanediil-di-β-D-galactopiranósido,

3-[4-((2-acetamid-N-il)-piridin-5-il)-3,3'-didesoxi-1H-1,2,3-triazol-1-il]-3'-[4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanediil-di-β-D-galactopiranósido, 3-[4-(2-aminopiridin-5-il)-3,3'-didesoxi-1H-1,2,3-triazol-1-il]-3'-[4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanediil-di-β-D- galactopiranósido, y

25 3,3'-Didesoxi-3-[4-(5-fluoro-1,3-pirimidin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-3'-[4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanediil-di-β-D- galactopiranósido.

9. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores y opcionalmente un aditivo farmacéuticamente aceptable, tal y como un vehículo o excipiente.

30 10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para uso en un método para tratar un trastorno relacionado con la unión de una galectina a un ligando en un mamífero, en el que dicho trastorno se selecciona del grupo que consiste en inflamación; fibrosis, tal y como fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis renal, fibrosis oftalmológica y fibrosis de la piel y el corazón; cicatrices; formación queloide; formación de cicatrices aberrantes; adherencias quirúrgicas; shock séptico; cáncer, como carcinomas, sarcomas, leucemias y linfomas, como linfomas de células T; cánceres de metástasis; enfermedades autoinmunes, como psoriasis, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, espondilitis anquilosante, lupus eritematoso sistémico; desórdenes metabólicos; enfermedad del corazón; insuficiencia cardíaca; angiogénesis patológica, como la angiogénesis ocular o una enfermedad o condición asociada con la angiogénesis ocular, por ejemplo, neovascularización relacionada con el cáncer; y enfermedades oculares, como la degeneración macular relacionada con la edad y la neovascularización corneal; aterosclerosis; enfermedades metabólicas como la diabetes; asma y otras enfermedades pulmonares intersticiales, incluido el síndrome de Hermansky-Pudlak, mesotelioma; trastornos hepáticos, como la esteatohepatitis no alcohólica.

35 40