

NUEVOS COMPUESTOS

CAMPO DE LA INVENCION

- 5 Se describen en la presente memoria nuevos compuestos y composiciones de C-manósido y su aplicación como productos farmacéuticos para el tratamiento de enfermedades humanas. También se proporcionan métodos para inhibir la actividad de la adhesina fimbrial FimH en un sujeto humano con el fin de tratar enfermedades, tales como infección del tracto urinario.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 10 La infección del tracto urinario (ITU) es una de las enfermedades infecciosas más comunes entre las mujeres. La morbilidad e impacto económico de la misma son enormes, gastándose anualmente más de \$2.5 mil millones de dólares en su tratamiento. Además, las infecciones recurrentes constituyen un problema importante incluso con una terapia antibiótica adecuada del caso de infección inicial. Las mujeres que presentan un episodio inicial de ITU aguda tienen una probabilidad entre 25 y 44% de desarrollar un segundo episodio y un 3% de probabilidad
- 15 de padecer tres episodios en el transcurso de seis meses desde la ITU inicial. Además, entre los uropatógenos se está propagando rápidamente la resistencia a los antibióticos habitualmente recetados para tratar o prevenir la ITU, lo cual destaca la necesidad de nuevas terapias que ahorren y habiliten antibióticos.

- Más de 85% de las ITU son causadas por *Escherichia coli* uropatógena (ECUP). Las
- 20 bacterias gramnegativas, tales como la ECUP, son los agentes causales de una amplia variedad de enfermedades infecciosas agudas y crónicas. Muchas de estas infecciones se inician por una interacción crítica entre ligandos del anfitrión (frecuentemente restos de polisacáridos) y adhesinas bacterianas (expresadas frecuentemente en la punta distal de fibras poliméricas de pili ensambladas por la vía “chaperona-ujier” (en inglés, “chaperone-usher”). Modelos animales
- 25 de ITU han revelado que la adhesina FimH de pili de tipo 1, que se une a manosa, es crítica para la colonización e invasión del epitelio vesical por ECUP y otros miembros uropatógenos de la familia Enterobacteriaceae, tales como especies de *Klebsiella*, *Enterobacter* y *Citrobacter*.

- Los pili de tipo 1 están anclados en la membrana bacteriana externa y se componen en gran medida de subunidades de proteína FimA repetidas que forman un cilindro enrollado
- 30 helicoidalmente que constituye el vástago del pilus grueso. La proteína adhesina FimH distal está conectada al vástago del pilus mediante el fibrilo flexible de la punta, que se compone de una copia de FimF y una copia de FimG. La proteína adhesina FimH de la punta es una proteína de dos dominios, compuesta por un dominio de pilina (FimH_P), que la permite incorporarse al pilus, y un dominio de lectina (FimH_L) que contiene un bolsillo de unión a manosa conservado.
- 35 La estructura cristalina por rayos X de la FimH ligada a manosa ha revelado que la manosa se une en un bolsillo cargado negativamente de la FimH. El sitio de unión a manosa está muy conservado, ya que es invariable en 300 genes *fimH* secuenciados a partir de cepas clínicas de

ECUP. Se cree que la interacción de FimH con proteínas de anfitrión manosiladas interviene en la colonización del tracto urinario inferior por ECUP y otras Enterobacteriaceae durante la ITU.

Para elucidar los detalles moleculares de la patogénesis por ECUP, se han establecido algunos modelos murinos de infección que compendian muchas de las manifestaciones clínicas que a menudo se observan en seres humanos. Estos modelos incluyen infecciones agudas por ECUP, infecciones crónicas y/o recurrentes, e ITU asociadas a catéter. En todos estos modelos se ha demostrado que la adhesina FimH desempeña un papel integral en la patogénesis, lo que la señala como un excelente objetivo terapéutico. Se cree que la interacción fundamental entre FimH y el anfitrión tiene lugar con la unión a glicanos con alto contenido de manosa, tales como uroplaquinas y otras proteínas expresadas en la superficie de las células epiteliales de la vejiga, que recubren la superficie luminal de la vejiga. Esta fijación inicial facilita la colonización bacteriana del epitelio vesical y la invasión de las bacterias al interior de las células epiteliales de la vejiga. Una vez internalizada, una sola bacteria que escape al citoplasma de la célula huésped puede replicarse rápidamente y progresar para formar una comunidad bacteriana intracelular ("IBC", por sus siglas en inglés) similar a una biopelícula. Cuando tales comunidades alcanzan la madurez, son capaces de dispersarse y escapar de la célula, filamentándose para evadir la fagocitosis por neutrófilos. Estas bacterias filamentosas pueden pasar entonces a infectar células vecinas, reiniciando la formación de una IBC y el ciclo patógeno. Es importante destacar que se han observado pruebas de IBCs y filamentos bacterianos en la orina de mujeres que padecen una ITU aguda, lo que apoya la validez del modelo de ratón para compendiar la enfermedad humana.

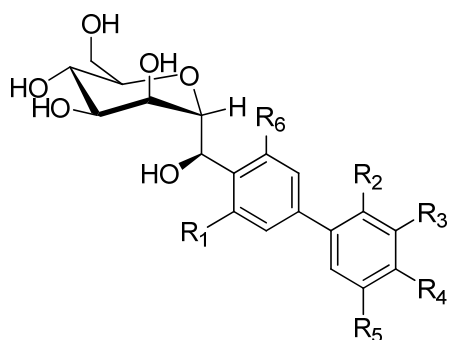
A diferencia de la ITU, en la que interviene principalmente un patógeno bacteriano, la enfermedad que se manifiesta en pacientes aquejados de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) idiopática, como la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU), es el resultado de una interacción compleja entre un huésped genéticamente susceptible, un sistema inmune disfuncional y un componente microbiano. El examen de biopsias de tejido procedente de pacientes que padecen EC y CU ha resaltado un aumento de la abundancia de *E. coli* asociada con la mucosa intestinal. El análisis de estas bacterias ha originado el descubrimiento de un patotipo particular conocido como *E. coli* adherente e invasiva (ECAI), aunque una parte de estas cepas parecen genómicamente similares a ECUP. La identificación de ECAI y su papel putativo en la EC y la CU ha dado lugar a una serie de estudios de seguimiento por varios grupos independientes que han examinado la microbiota intestinal en pacientes con EII. Este trabajo ha proporcionado pruebas sustanciales de un crecimiento excesivo de ECAI en pacientes con EC ileal, siendo los datos menos convincentes para otros subtipos de EII, entre ellos la CU, la EC colónica y la EC ileocolónica. El análisis de enterocitos ileales aislados de pacientes con EC ha identificado la expresión anormal de la molécula de adhesión celular relacionada con antígeno carcinoembrionario ("CEACAM", por sus siglas en inglés) 6

(CEACAM6) del receptor del huésped, que está altamente manosiada y que se ha demostrado que facilita la unión de ECAI a estas células mediante pili de tipo 1. Resulta interesante que la adherencia e invasión de ECAI a células epiteliales intestinales conduce a un aumento en la expresión del receptor CEACAM6, lo que sugiere que las ECAI son capaces de promover su propia colonización del íleon en pacientes con EC. La utilización de un ratón transgénico que expresa el grupo de genes de la familia del antígeno carcinoembrionario ("CEA", por sus siglas en inglés) humano, incluido el CEACAM6, da como resultado una colonización acrecentada por ECAI, que reúne muchos de los síntomas clínicos de la EC, entre ellos colitis grave, pérdida de peso y, en este modelo, supervivencia reducida. Además, se pueden eliminar por completo estos síntomas mediante la administración de un anticuerpo anti-CEACAM6 o mediante la delección genética de FimH en la cepa bacteriana, lo que demuestra una relación directa entre el reconocimiento de CECAM6 por FimH y la progresión de la enfermedad. Por lo tanto, terapias dirigidas contra FimH entre ECAI podrían resultar muy beneficiosas para aliviar los síntomas en pacientes con EC.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Se han descubierto nuevos compuestos y composiciones farmacéuticas que han logrado inhibir FimH, junto con métodos de síntesis y uso de los compuestos, entre ellos métodos para tratar enfermedades en las que interviene FimH en un paciente, administrando los compuestos.

Más específicamente, en una modalidad, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde

R₁ es CH₃, CF₃ o Cl;

R₂ es F, Cl, OR' o H;

R₃, R₄ y R₅ son, de manera independiente, H, F, Cl, Br, cicloalquilo C₃₋₆, OR', -N(alquilo C₁₋₆)₂, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con hasta siete átomos de flúor, hasta un hidroxilo, hasta un -N(alquilo C₁₋₆)₂ y hasta un -O(alquilo C₁₋₆)); siempre que no todos los R₃, R₄ y R₅ sean hidrógeno simultáneamente.

R₆ es H o F;

R' es, de manera independiente, H o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hasta siete átomos de flúor;

En una modalidad, R₁ es CH₃ o CF₃.

En una modalidad, R₁ es CH₃.

5 En una modalidad, R₂ es H.

En una modalidad, R₃ es F o CF₃.

En una modalidad, R₄ es CH₃, Cl, Br, vinilo, CF₃, F o H.

En una modalidad, R₄ es H.

En una modalidad, R₅ es F o H.

10 En una modalidad, R₅ es F.

En una modalidad, R₆ es H.

En una modalidad, R₁ es CH₃ o CF₃; R₂ es H; R₃ es F; R₄ es CH₃, Cl, Br, vinilo, CF₃, F o H; R₅ es F o H, y R₆ es H.

15 En una modalidad, el compuesto es (2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(3',5'-difluoro-3,4'-dimetil-[1,1'-bifenil]-4-il)(hidroxi)metil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triol.

En una modalidad, el compuesto es (2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(4'-cloro-3',5'-difluoro-3-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)(hidroxi)metil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triol.

En una modalidad, el compuesto es (2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(4'-bromo-3',5'-difluoro-3-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)(hidroxi)metil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triol.

20 En una modalidad, el compuesto es (2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(3',5'-difluoro-3-metil-4'-vinil-[1,1'-bifenil]-4-il)(hidroxi)metil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triol.

En una modalidad, el compuesto es (2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(3'-fluoro-3-metil-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)(hidroxi)metil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triol.

25 En una modalidad, el compuesto es (2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(3'-fluoro-3-metil-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)(hidroxi)metil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triol.

En una modalidad, el compuesto es (2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-hidroxi(3',4',5'-trifluoro-3-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triol.

En una modalidad, el compuesto es (2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(3',5'-difluoro-3-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)(hidroxi)metil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triol.

30 En una modalidad, el compuesto es (2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(3',5'-difluoro-3-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)(hidroxi)metil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triol.

En otra modalidad, la presente invención se refiere al uso como medicamento de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable.

35 En otra modalidad, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en terapia.

En otra modalidad, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable en el tratamiento de infección del tracto urinario (ITU).

En otra modalidad, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en una enfermedad o afección que mejora con la inhibición de la función o actividad de FimH.

5 En otra modalidad, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento o prevención de ITU.

En otra modalidad, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I o de una sal farmacéuticamente aceptable en la fabricación de un medicamento para prevenir o tratar una enfermedad o estado que mejora con la inhibición de la función o actividad de FimH.

10 En otra modalidad, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable en la fabricación de un medicamento para prevenir o tratar una ITU.

En otra modalidad, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

15 En otra modalidad, la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad en la que interviene FimH, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable a un paciente humano que lo necesita.

20 En otra modalidad, la presente invención se refiere al método para tratar una infección bacteriana, enfermedad de Crohn (EC) o enfermedad inflamatoria intestinal (EII) con un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable.

En otra modalidad, la presente invención proporciona un método para tratar infección del tracto urinario (ITU) que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable a un paciente humano que lo necesita.

25

En una modalidad, dicha infección bacteriana es una infección del tracto urinario (ITU).

En una modalidad, dicha infección del tracto urinario es recurrente.

En una modalidad, dicha infección del tracto urinario es crónica.

30 En una modalidad, dicha infección bacteriana es una infección bacteriana resistente a antibióticos.

En una modalidad, dicha enfermedad es enfermedad de Crohn.

En una modalidad, dicha enfermedad es enfermedad inflamatoria intestinal.

En una modalidad, dicha composición farmacéutica está formulada para administración por vía oral (p.o.).

35 En una modalidad, dicha composición se selecciona de un comprimido y una cápsula.

En una modalidad, dicha composición farmacéutica está formulada para administración por vía tópica.

En otra modalidad, la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad en la que interviene FimH, que comprende el paso de administrar:

- a. una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y
- 5 b. otro agente terapéutico.

En otra modalidad, la presente invención se refiere a una combinación de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable y otro agente terapéutico.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Definiciones

10 De la manera que se usa en la presente, la expresión “alquilo C₁₋₆”, sola o en combinación, se refiere a un radical alquilo de cadena recta o de cadena ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de radicales alquilo C₁₋₆ incluyen metilo (Me), etilo (Et), n propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec.-butilo, terc.-butilo, pentilo, isoamilo, hexilo y similares.

15 De la manera que se usa en la presente, la expresión “cicloalquilo C₃₋₆”, sola o en combinación, se refiere a un grupo alquilo monocíclico saturado en el cual cada resto cíclico contiene de 3 a 6 miembros de anillo de átomo de carbono. Son ejemplos ciclopropilo (cPr), ciclopentilo (cPe), ciclobutilo (cBu) y ciclohexilo (cHex).

20 De la manera que se usa en la presente, la expresión “alquenilo C₂₋₆” se refiere a cadenas de hidrocarburo rectas o ramificadas que contienen de 2 a 6 átomos de carbono y al menos un enlace doble carbono-carbono. Los ejemplos incluyen etenilo (o etenileno) y propenilo (o propenileno).

25 De la manera que se usa en la presente, la expresión “alquinilo C₂₋₆” se refiere a cadenas de hidrocarburo rectas o ramificadas que contienen de 2 a 6 átomos de carbono y al menos un enlace triple carbono-carbono. Los ejemplos incluyen etinilo (o etinileno) y propinilo (o propinileno).

30 La expresión “opcionalmente sustituido” significa que el grupo precedente puede estar sustituido o no con los grupos que siguen. Por ejemplo, “alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con hasta siete átomos de flúor, hasta un hidroxilo, hasta un -N(alquilo C₁₋₆)₂ y hasta un -O(alquilo C₁₋₆)” incluye grupos tales como -CF₃, -CF₂CF₃, -CH₂NMe, -CH₂OMe, -CHF₂, -CHOHMe, etc.

35 En el compuesto de fórmula I pueden existir centros asimétricos. Debe entenderse que la presente invención abarca los compuestos de la configuración absoluta que se muestra en la fórmula I. Debido a su uso potencial en la medicina, las sales de los compuestos de fórmula I son preferiblemente sales farmacéuticamente aceptables. Por lo tanto, cuando se hace referencia a sales se trata de sales farmacéuticamente aceptables. “Farmacéuticamente aceptable” se refiere a aquellos compuestos (incluidas las sales), materiales, composiciones y formas posológicas que, en el ámbito de una valoración médica fundada, son adecuados para

el uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación u otro problema o complicación, con una relación riesgo-beneficio razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen las descritas por Berge, Bighley y Monkhouse, J.Pharm.Sci (1977) 66, pp. 1-19, o las enumeradas en P H Stahl y C G Wermuth, editores, Handbook of Pharmaceutical Salts; Properties, Selection and Use, segunda edición, Stahl/Wermuth: Wiley-VCH/VHCA, 2011 (véase <http://www.wiley.com/WileyCDA/WileyTitle/productCd-3906390519.html>).

Cuando un compuesto de la invención es una base (contiene un resto básico), se puede preparar una forma salina deseada por cualquier método adecuado conocido en la técnica, incluyendo el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácido piranosidílico, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, alfa hidroxíácido, tal como ácido cítrico o ácido tartárico, aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, ácido aromático, tal como ácido benzoico o ácido cinámico, ácido sulfónico, tal como ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico o similares. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butino-1,4-dioatos, hexino-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, g hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, mandelatos y sulfonatos, tales como xilenosulfonatos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos y naftaleno-2-sulfonatos.

Si un compuesto básico de la invención se aísla en forma de una sal, la correspondiente forma de base libre de ese compuesto se puede preparar por cualquier método adecuado conocido en la técnica, incluyendo el tratamiento de la sal con una base inorgánica u orgánica, convenientemente una base inorgánica u orgánica con un pKa más alto que la forma de base libre del compuesto.

Cuando un compuesto de la invención es un ácido (contiene un resto ácido), se puede preparar una sal deseada por cualquier método adecuado conocido en la técnica, incluyendo el tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, o similares. Los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como glicina y arginina, amoníaco, aminas primarias, secundarias y terciarias, y aminas cíclicas, tales como etilendiamina, dicitclohexilamina, etanolamina, piperidina, morfolina y

piperazina, así como sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, zinc, aluminio y litio.

Algunos de los compuestos de esta invención pueden formar sales con uno o más equivalentes de un ácido (si el compuesto contiene un resto básico) o una base (si el compuesto contiene un resto ácido). La presente invención incluye dentro de su alcance todas las posibles formas salinas estequiométricas y no estequiométricas.

Dado que los compuestos de esta invención pueden contener tanto restos de ácido como de base, se pueden preparar sales farmacéuticamente aceptables tratando estos compuestos con un reactivo alcalino o un reactivo ácido, respectivamente. Por consiguiente, esta invención también prevé la conversión de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de esta invención, por ejemplo, una sal de clorhidrato, en otra sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de esta invención, por ejemplo, una sal de sodio o una sal de disodio.

Dado que los compuestos de la presente invención están destinados al uso en composiciones farmacéuticas, se entenderá fácilmente que todos ellos se proporcionan preferiblemente en forma sustancialmente pura, por ejemplo al menos 60% pura, más convenientemente al menos 75% pura, y preferiblemente al menos 85%, especialmente al menos 98% pura (los porcentajes son porcentajes en peso). Se pueden emplear preparaciones impuras de los compuestos para preparar formas más puras, que se utilizan en las composiciones farmacéuticas.

El término “combinación” se refiere a la administración de dos o más agentes terapéuticos para tratar una afección o trastorno terapéutico descrito en la presente descripción. Tal administración abarca la coadministración de estos agentes terapéuticos de una manera sustancialmente simultánea, por ejemplo, en una sola cápsula que tiene una proporción fija de ingredientes activos o en múltiples cápsulas separadas para cada ingrediente activo. Además, dicha administración también abarca el uso de manera secuencial de cada tipo de agente terapéutico. En cualquier caso, el régimen de tratamiento proporcionará efectos beneficiosos de la combinación de fármacos en el tratamiento de las afecciones o trastornos descritos en la presente.

En la presente, se utiliza “inhibidor de FimH” o “antagonista de FimH” para referirse a un compuesto que presenta un título de ensayo de inhibición de la hemaglutinación (“HAI”, por sus siglas en inglés) o concentración efectiva (CE) > 90 con respecto a la función o actividad de FimH no superior a aproximadamente 100 μ M, y más típicamente no superior a aproximadamente 50 μ M, según lo medido en el ensayo de hemaglutinación (HA) por FimH que se describe de manera general en la presente. “Título de HAI o CE > 90” es aquella concentración del inhibidor/antagonista de FimH que reduce la aglutinación bacteriana de glóbulos rojos de conejillo de Indias en más de 90%. Se ha descubierto que algunos compuestos descritos en la

presente memoria presentan inhibición de esta función o actividad de FimH. En ciertas modalidades, los compuestos presentarán una CE_{90} con respecto a FimH no superior a aproximadamente 10 μ M; en otras modalidades, los compuestos presentarán una CE_{90} con respecto a FimH no superior a aproximadamente 1 μ M; en otras modalidades más, los compuestos presentarán una CE_{90} con respecto a FimH no superior a aproximadamente 250 nM; en otras modalidades más, los compuestos presentarán una CE_{90} con respecto a FimH no superior a aproximadamente 100 nM, en otras modalidades más, los compuestos presentarán una CE_{90} con respecto a FimH no superior a aproximadamente 50 nM, en otras modalidades más, los compuestos presentarán una CE_{90} con respecto a FimH no superior a aproximadamente 10 nM, según lo medido en el ensayo de FimH descrito en la presente.

Con la expresión “terapéuticamente efectiva” se pretende calificar la cantidad de ingredientes activos utilizados en el tratamiento de una enfermedad o trastorno, o en la consecución de un criterio de valoración clínico. De la manera que se usa en la presente, “tratar”, con referencia a una afección, significa: (1) mejorar o prevenir la afección, o una o más de las manifestaciones biológicas de la afección, (2) interferir con (a) uno o más puntos de la cascada biológica que conduce a la afección o es responsable de la misma, o (b) una o más de las manifestaciones biológicas de la afección, (3) aliviar uno o más de los síntomas o efectos asociados con la afección, o (4) retrasar la progresión de la afección, o de una o más de las manifestaciones biológicas de la afección.

De la manera que se usa en la presente, cuando se hace referencia a la “prevención” referida a un paciente se pretende incluir la profilaxis. La prevención de una enfermedad puede implicar una protección completa frente la enfermedad, como, por ejemplo, en el caso de la prevención de la infección por un patógeno, o puede implicar la prevención de la progresión de la enfermedad. Por ejemplo, la prevención de una enfermedad puede no significar la evitación total de cualquier efecto relacionado con las enfermedades a cualquier nivel, sino que puede significar la prevención de los síntomas de una enfermedad a un nivel clínicamente significativo o detectable. Prevenir enfermedades puede significar también evitar que las enfermedades pasen a una fase más avanzada de la enfermedad.

El término “paciente” es generalmente sinónimo del término “sujeto”, e incluye a todos los mamíferos, incluyendo los seres humanos. Los ejemplos de pacientes incluyen seres humanos, animales de ganado, tales como vacas, cabras, ovejas, cerdos y conejos, y animales de compañía, tales como perros, gatos, conejos y caballos. Preferiblemente, el paciente es un ser humano.

Aunque puede ser posible que los compuestos de la invención objeto sean administrados en forma del producto químico sin procesar, también es posible presentarlos en forma de una formulación farmacéutica (o lo que, de manera alternativa, se conoce como composición farmacéutica). Por consiguiente, en la presente memoria se proporcionan

formulaciones farmacéuticas que comprenden uno o más de ciertos compuestos descritos en la presente, o una o más sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, profármacos, amidas o solvatos de los mismos, junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables de los mismos y, opcionalmente, uno o más ingredientes terapéuticos adicionales. El portador o los portadores deben ser “terapéuticamente aceptables” en el sentido de ser compatibles con los demás ingredientes de la formulación y no perjudiciales para quien la recibe. La formulación adecuada depende de la vía de administración elegida. Se pueden utilizar, cuando convenga y según se entienda en la técnica, cualquiera de las técnicas, portadores y excipientes conocidos en la técnica. Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria se pueden fabricar de cualquier manera conocida en la técnica, por ejemplo, a través de procesos convencionales de mezcla, disolución, granulado, grageado, levigación, emulsionamiento, encapsulado, atrapamiento o compresión.

Las formulaciones incluyen las que son adecuadas para la administración por vía oral, parenteral (incluyendo la vía subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarticular e intramedular), intraperitoneal, transmucosal, transdérmica, rectal, por inhalación, intranasal y tópica (incluyendo la vía dérmica, bucal, sublingual e intraocular), aunque la vía más adecuada puede depender, por ejemplo, del estado y la afección de quien la recibe. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en una forma de dosificación unitaria, y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Típicamente, estos métodos incluyen el paso de poner en asociación un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, amida, profármaco o solvato del mismo (el “ingrediente activo”) con el portador que comprende uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan poniendo en asociación uniforme e íntimamente el ingrediente activo con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos y posteriormente, en caso necesario, configurando el producto en la formulación deseada.

De la manera que se usa en la presente, las expresiones “compuesto de la invención” o “compuestos de la invención” significan un compuesto de fórmula I en cualquier forma, es decir, cualquier forma salina o no salina (por ejemplo, en forma de ácido libre o de base, o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y cualquier forma física del mismo (incluyendo, por ejemplo, formas no sólidas (por ejemplo, formas líquidas o semisólidas), y formas sólidas (por ejemplo, formas amorfas o cristalinas, formas polimórficas específicas, solvatos, incluidos hidratos (por ejemplo, mono-, di- y hemihidratos)), y mezclas de distintas formas.

Las formulaciones de los compuestos descritos en la presente que son adecuadas para la administración por vía oral, pueden presentarse en forma de unidades discretas tales como cápsulas, sobres o comprimidos que contengan respectivamente una cantidad predeterminada del ingrediente activo; en forma de polvo o gránulos; en forma de una solución o una suspensión

en un líquido acuoso o en un líquido no acuoso; o en forma de una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El ingrediente activo también se puede presentar en forma de un bolo, electuario o pasta.

Las preparaciones farmacéuticas que se pueden utilizar por vía oral incluyen comprimidos, cápsulas duras de dos piezas hechas de gelatina, así como cápsulas blandas y selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Se pueden preparar comprimidos mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos se pueden preparar mediante la compresión en una máquina adecuada del ingrediente activo en una forma con fluencia libre, por ejemplo, polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con aglutinantes, diluyentes inertes o agentes lubricantes, tensioactivos o dispersantes. Los comprimidos moldeados se pueden preparar mediante el moldeo en una máquina adecuada de una mezcla del compuesto en polvo, humedecida con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden estar opcionalmente recubiertos o ranurados, y pueden estar formulados de manera que proporcionen una liberación lenta o controlada del ingrediente activo que contienen. Todas las formulaciones para la administración por vía oral deben presentarse en dosis adecuadas para dicha administración. Las cápsulas duras de dos piezas pueden contener los ingredientes activos mezclados con cargas, tales como lactosa, aglutinantes, tales como almidones, y/o lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos pueden estar disueltos o suspendidos en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, se pueden añadir estabilizantes. A los núcleos de gragea se les proporcionan recubrimientos adecuados. Para ello, se pueden utilizar soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener opcionalmente goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Se pueden añadir colorantes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de grageas para identificarlos o para caracterizar distintas combinaciones de dosis del compuesto activo.

Los compuestos pueden formularse para administración por vía parenteral mediante inyección, por ejemplo, mediante inyección en bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en una forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes multidosis, con un conservador añadido. Las composiciones pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación, tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Las formulaciones pueden presentarse en recipientes de dosis unitaria o multidosis, por ejemplo ampollas y viales cerrados, y pueden almacenarse en forma de polvo o en un estado secado por congelación (liofilizado) que requiera solamente la adición del portador líquido estéril, por ejemplo, solución salina o agua estéril apirógena, inmediatamente antes de

su uso. Se pueden preparar soluciones para inyección extemporáneas y suspensiones a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo descrito anteriormente.

Las formulaciones para la administración por vía parenteral incluyen soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas (oleosas) de los compuestos activos, que pueden
 5 contener antioxidantes, soluciones amortiguadoras, agentes bacteriostáticos y solutos que hacen a la formulación isotónica con la sangre del destinatario previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Los
 10 disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos, tales como aceite de sésamo, o ésteres sintéticos de ácidos grasos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones acuosas para inyección pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa sódica, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión puede contener también estabilizantes o agentes adecuados que aumenten la solubilidad de los compuestos a fin de permitir la preparación de soluciones altamente concentradas.

Además de las formulaciones descritas anteriormente, los compuestos también pueden formularse en forma de una preparación de depósito. Estas formulaciones de acción prolongada pueden administrarse mediante implantación (por ejemplo, de manera subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. Así, por ejemplo, se pueden formular los compuestos con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, en forma de una
 20 emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados escasamente solubles, por ejemplo, como una sal escasamente soluble.

Para la administración por vía bucal o sublingual, las composiciones pueden adoptar la forma de comprimidos, pastillas, píldoras o geles formulados de manera convencional. Tales composiciones pueden comprender el ingrediente activo en una base saborizada, tal como
 25 sacarosa y goma arábica o tragacanto. También se pueden formular los compuestos en composiciones rectales, tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contengan bases de supositorio convencionales, tales como manteca de cacao, polietilenglicol u otros glicéridos.

Ciertos compuestos descritos en la presente pueden ser administrados por vía tópica, es decir, mediante administración no sistémica. Esto incluye la aplicación de un compuesto descrito en la presente de manera externa a la epidermis o la cavidad bucal, y la instilación de dicho compuesto en el recto, pulmón, cavidad vaginal, oído, ojo y nariz, de forma que el compuesto no entre significativamente en el torrente sanguíneo. Por el contrario, la administración sistémica se refiere a la administración por vía oral, intravenosa, intraperitoneal
 35 e intramuscular.

Las formulaciones adecuadas para la administración por vía tópica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas adecuadas para la penetración a través de la piel hacia

el sitio de la inflamación, tales como geles, linimentos, lociones, cremas, pomadas o pastas, y gotas adecuadas para la administración en el ojo, oído o nariz. El ingrediente activo para la administración por vía tópica puede comprender, por ejemplo, de 0.001% a 10% p/p (en peso) de la formulación. En ciertas modalidades, el ingrediente activo puede comprender hasta 10% p/p. En otras modalidades, puede comprender menos de 5% p/p. En ciertas modalidades, el ingrediente activo puede comprender de 2% p/p a 5% p/p. En otras modalidades, puede comprender de 0.1% a 1% p/p de la formulación.

Para la administración por inhalación, los compuestos se pueden administrar de manera conveniente desde un insuflador, nebulizador, envases a presión u otros medios convenientes para administrar un aerosol. Los envases a presión pueden comprender un propulsor adecuado, tal como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol a presión, se puede determinar la unidad de dosificación proporcionando una válvula para administrar una cantidad medida. Como alternativa, para la administración por inhalación o insuflación, los compuestos de acuerdo con la invención pueden adoptar la forma de una composición en polvo seco, por ejemplo, una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada, tal como lactosa o almidón. La composición en polvo se puede presentar en una forma de dosificación unitaria, por ejemplo en cápsulas, cartuchos, envases de gelatina o en blíster a partir de los cuales se puede administrar el polvo con ayuda de un inhalador o insuflador.

Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son las que contienen una dosis efectiva, como se expone a continuación, o una fracción apropiada de la misma, del ingrediente activo.

Debe entenderse que, además de los ingredientes mencionados en particular anteriormente, las formulaciones descritas anteriormente pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, las adecuadas para la administración por vía oral pueden incluir agentes saborizantes.

Los compuestos se pueden administrar por vía oral o mediante inyección a una dosis de 0.1 a 500 mg/kg al día. El rango de dosis para personas adultas abarca generalmente de 5 mg a 2 g/día. Los comprimidos u otras formas de presentación proporcionadas en unidades discretas pueden contener convenientemente una cantidad de uno o más compuestos que sea efectiva a dicha dosis o como múltiplo de la misma, por ejemplo, unidades que contengan de 5 mg a 500 mg, por lo general aproximadamente 10 mg a 200 mg. En una modalidad, se administran aproximadamente 150 mg q.d. (una vez al día) o b.i.d. (dos veces al día) de un compuesto de la presente invención.

La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con los materiales portadores para producir una única forma de dosificación variará dependiendo del huésped tratado y del modo particular de administración.

Los compuestos se pueden administrar de diversas maneras, por ejemplo, por vía oral, tópica o mediante inyección. La cantidad exacta de compuesto administrado a un paciente será responsabilidad del médico asistente. El nivel de dosis específico para un paciente en particular dependerá de diversos factores, entre ellos la actividad del compuesto específico empleado, la

5 edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo, las dietas, el tiempo de administración, la vía de administración, la tasa de excreción, la combinación de medicamentos, el trastorno exacto que se esté tratando y la gravedad de la indicación o afección que se esté tratando. Además, la vía de administración puede variar dependiendo de la afección y su gravedad.

10 En ciertos casos puede ser apropiado administrar al menos uno de los compuestos descritos en la presente (o una sal farmacéuticamente aceptable, éster o profármaco del mismo) en combinación con otro agente terapéutico. Solamente a modo de ejemplo, si uno de los efectos secundarios experimentados por un paciente al recibir uno de los compuestos de la presente memoria es la hipertensión, entonces puede ser apropiado administrar un agente

15 antihipertensivo en combinación con el agente terapéutico inicial. O bien, solamente a modo de ejemplo, se puede mejorar la efectividad terapéutica de uno de los compuestos descritos en la presente mediante la administración de un adyuvante (es decir, por sí mismo el adyuvante puede tener sólo un beneficio terapéutico mínimo, pero en combinación con otro agente terapéutico, se incrementa el beneficio terapéutico general para el paciente). O bien, sólo a

20 modo de ejemplo, se puede incrementar el beneficio experimentado por un paciente mediante la administración de uno de los compuestos descritos en la presente con otro agente terapéutico (lo que también incluye un régimen terapéutico) que también presente beneficio terapéutico. Solamente a modo de ejemplo, en un tratamiento para la infección del tracto urinario que implique la administración de uno de los compuestos descritos en la presente, se puede lograr

25 un beneficio terapéutico mayor proporcionando también al paciente otro agente terapéutico contra la infección del tracto urinario. En cualquier caso, independientemente de la enfermedad, trastorno o afección que se esté tratando, el beneficio global experimentado por el paciente puede ser simplemente el aditivo de los dos agentes terapéuticos o bien el paciente puede experimentar un beneficio sinérgico.

30 En cualquier caso, los múltiples agentes terapéuticos (al menos uno de los cuales es un compuesto descrito en la presente) se pueden administrar en cualquier orden o incluso simultáneamente. Si es simultáneamente, los múltiples agentes terapéuticos pueden proporcionarse en una única forma unificada, o bien en múltiples formas (solamente a modo de ejemplo, bien en forma de una única píldora o bien como dos píldoras separadas). Uno de los

35 agentes terapéuticos se puede administrar en dosis múltiples, o bien se pueden administrar ambos en dosis múltiples. Si no es simultáneamente, el tiempo entre las múltiples dosis puede ser cualquier período de tiempo que abarque desde algunos minutos hasta cuatro semanas.

Por lo tanto, en otro aspecto, ciertas modalidades proporcionan métodos para tratar trastornos en los que interviene FimH en un sujeto humano o animal que necesite dicho tratamiento, que comprenden administrar a dicho sujeto una cantidad de un compuesto descrito en la presente que es efectivo para reducir o prevenir dicho trastorno en el sujeto, en combinación con al menos un agente adicional para tratar dicho trastorno, que sea conocido en la técnica. En un aspecto relacionado, ciertas modalidades proporcionan composiciones terapéuticas que comprenden al menos un compuesto descrito en la presente memoria en combinación con uno o más agentes adicionales para tratar trastornos en los que interviene FimH.

- Las enfermedades específicas para tratar con los compuestos, composiciones y métodos que se describen en la presente incluyen infecciones bacterianas, enfermedad de Crohn y síndrome del intestino irritable (SII). En ciertas modalidades, la infección bacteriana es una infección del tracto urinario.

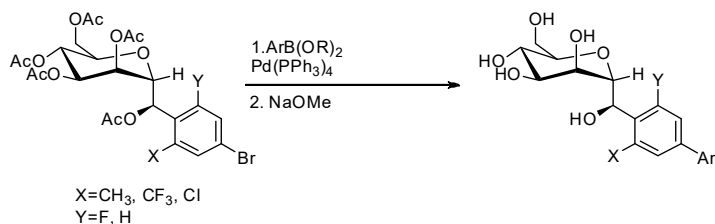
- Además de ser útiles para el tratamiento humano, ciertos compuestos y formulaciones descritos en la presente pueden ser útiles también para el tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos y animales de granja, incluyendo mamíferos, y similares. Los animales más preferidos incluyen caballos, perros y gatos.

Esquemas sintéticos generales para ejemplos

- Los compuestos de la presente invención se pueden preparar siguiendo los métodos sintéticos descritos en WO2017/156508 o variantes obvias de los mismos. Sin embargo, sin limitar en modo alguno la presente invención, las descripciones que se presentan a continuación también proporcionan métodos de reacción que pueden emplearse para preparar compuestos de la presente invención.

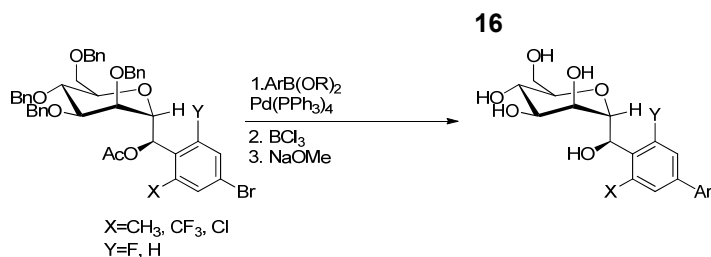
- Se utilizan cuatro esquemas generales (**A – D**) para sintetizar los compuestos descritos en los Ejemplos siguientes. Todos ellos utilizan acoplamiento de Suzuki entre un manósido sustituido con un bromuro (o boronato) de arilo y un éster de boronato de arilo (o haluro de arilo). Los manósidos están protegidos con grupos acetilo o bencilo. Los grupos acetilo se eliminan con NaOMe, los grupos bencilo se eliminan con BCl₃ o mediante hidrogenólisis con paladio/carbón activo (Pd/C).

Esquema A:



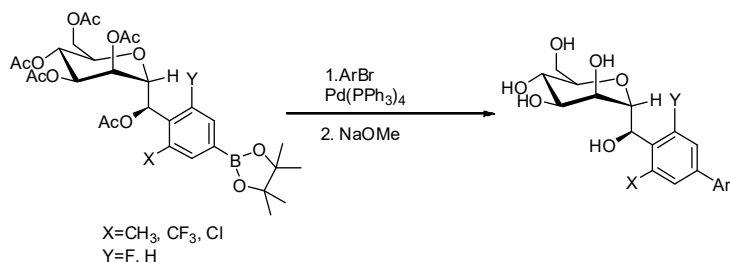
35

Esquema B:



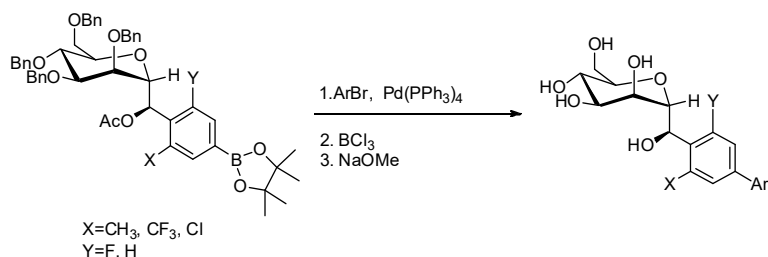
5

Esquema C:



10

Esquema D:



15

20

Procedimiento general para las reacciones de acoplamiento de Suzuki: A una solución de manósido (1.0 equiv.) en dioxano/agua (v/v = 5/1) se le añadió ácido arilborónico (o boronato) o haluro de arilo (~1.1 equiv.), carbonato de cesio (~3 equiv.) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (~0.05 equiv.) a temperatura ambiente (TA). La mezcla resultante se desgasifica tres veces. A continuación, se coloca el matraz en un baño de aceite precalentado a 80°C, y se deja agitando durante el tiempo especificado (normalmente de 30 min a 2 h). La mezcla de reacción se enfría a TA y los disolventes se evaporan bajo presión reducida. A continuación, se purifica el residuo crudo mediante cromatografía sobre gel de sílice. A continuación, el producto se desprotege mediante el protocolo A o B.

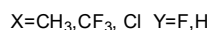
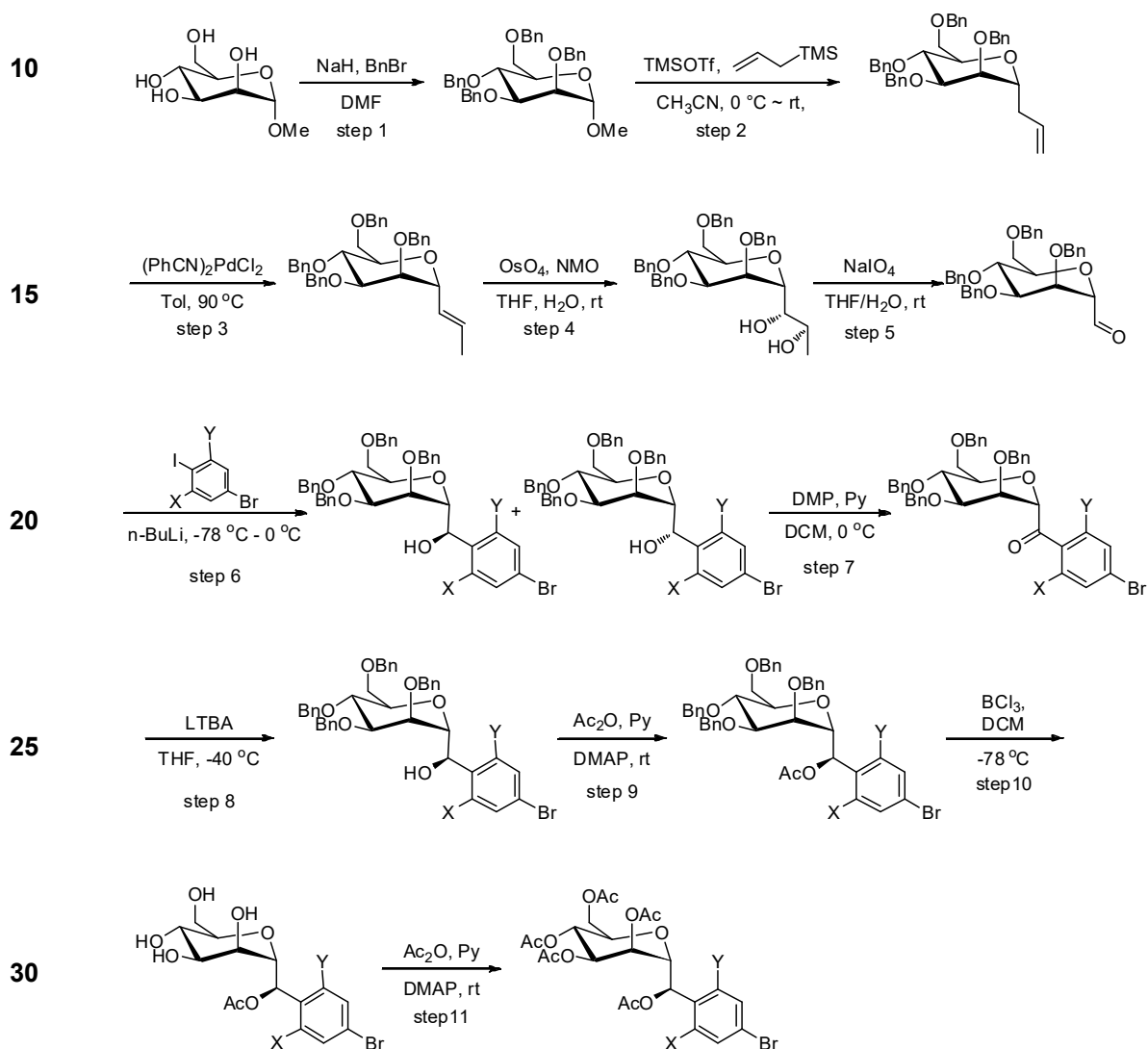
25

Protocolo de desprotección A: A menos que se especifique lo contrario, los grupos protectores de acetato se eliminan disolviendo en MeOH el manósido parcialmente purificado procedente de la reacción de Suzuki, y enfriando a 0°C. Se añade gota a gota metóxido de sodio en MeOH [1M] hasta que se alcanza un pH de 9-10. Al cabo de 5 min, el baño de hielo se retira y la mezcla de reacción se agita durante el tiempo especificado. Una vez terminada, se desactiva la reacción con agua o HCl 1N, y se concentra bajo presión reducida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía líquida de alta resolución ("HPLC", por sus siglas en inglés) preparativa utilizando distintas condiciones.

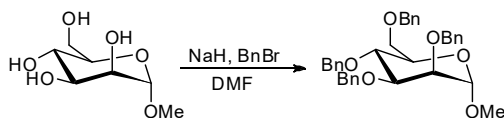
35

Protocolo de desprotección B: A menos que se especifique lo contrario, los éteres bencílicos se desprotegen añadiendo BCl_3 (8.0 equiv., 1M en DCM) a una solución del manósido parcialmente purificado procedente de la reacción de Suzuki en DCM (10 mL) a -78°C . Se agita la reacción a -78°C durante el tiempo especificado. Una vez terminada, se desactiva la reacción con MeOH (1 mL) a -78°C . A continuación, la reacción se calienta a TA y se concentra bajo presión reducida para proporcionar el compuesto desbencilado. A continuación, el grupo acetilo se elimina mediante el método descrito en el protocolo A.

Síntesis de bloques de construcción de C-manósido:



Los productos intermedios utilizados en la preparación de los compuestos de los Ejemplos se prepararon utilizando los pasos generales arriba indicados que se describen más específicamente a continuación.



2,3,4,6-Tetra-O-bencil- α -D-manopiranosido de metilo

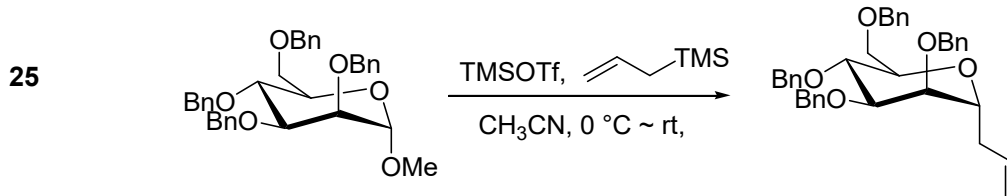
5 A una solución agitada de α -D-manopiranosido de metilo disponible comercialmente (30.0 g, 0.15 mol) en DMF seca (1.000 mL), enfriada con un baño de agua de hielo, se añadió en porciones NaH (37.1 g, 0.93 mol, al 60% en aceite mineral). Después de la adición, la mezcla de reacción se agita a esta temperatura hasta que disminuye el desprendimiento de gas (normalmente en el transcurso de 30 min), y posteriormente se calienta a TA durante 2 h. Se

10 añade a la mezcla de reacción bromuro de bencilo (158.7 g, 0.92 mol). Tras la adición, la mezcla de reacción se agita a esta temperatura durante 48 horas, momento en el cual el análisis de cromatografía en capa fina ("TLC", por sus siglas en inglés) indica que la reacción se ha completado. La mezcla de reacción se vierte cuidadosamente sobre agua helada (2500 mL) mientras se agita, y la mezcla resultante se extrae con DCM (2500 mL x 3). La capa orgánica

15 combinada se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora en un evaporador rotativo para proporcionar un residuo aceitoso, que se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo ("EtOAc", por sus siglas e inglés) en éter de petróleo (0~20%) para proporcionar el compuesto puro (71.0 g, 83% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.

20 Fórmula: $C_{35}H_{38}O_6$, masa exacta: 554.27, peso molecular: 554.67.

Datos analíticos: Ionización por electroaspersión y espectrometría de masas en tándem ("ESI-MS", por sus siglas en inglés) $[M+Na]^+$ calculado para ($C_{35}H_{38}O_6Na^+$) 577.27, encontrado 577.0.



(2R,3R,4R,5R,6R)-2-Alil-3,4,5-tris(benciloxi)-6-((benciloxi)metil)tetrahydro-2H-pirano

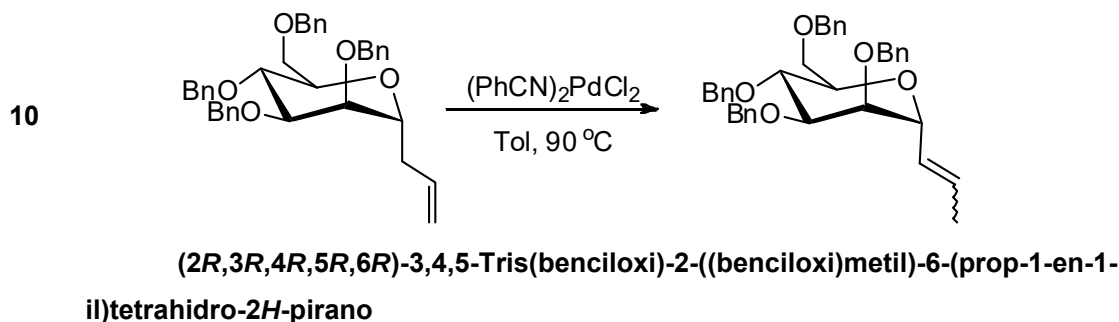
30 A una solución agitada de 2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-manopiranosido de metilo (78.0 g, 0.14 mol) en ACN seco (300 mL), enfriada con un baño de agua de hielo, se añaden gota a gota aliltrimetilsilano (33.0 g, 0.29 mol) y trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (16.0 g, 0.07 mol). Tras la adición, la mezcla de reacción se agita a TA durante una noche. Una vez completada, la mezcla de reacción se vierte cuidadosamente sobre agua helada (200 mL)

35 mientras se agita, y la mezcla resultante se extrae con EtOAc (300 mL x 3). La capa orgánica combinada se lava con salmuera (200 mL), se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se filtra. El

filtrado se evapora en un evaporador rotativo para proporcionar un residuo aceitoso, que se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc en éter de petróleo (1~6%) para proporcionar el producto deseado puro (68.0 g, 86% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo.

5 Fórmula: $C_{37}H_{40}O_5$, masa exacta: 564.29, peso molecular: 564.71.

Datos analíticos: ESI-MS $[M+Na]^+$ calculado para $(C_{37}H_{40}O_5Na^+)$ 587.29, encontrado 587.30.

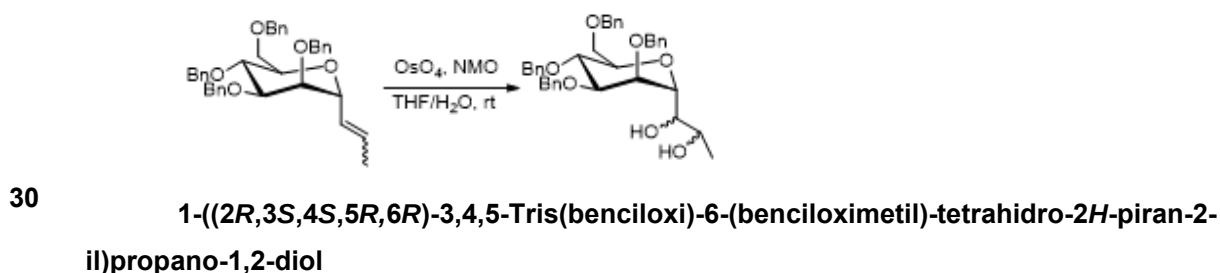


15 Se añade $Pd(PhCN)_2Cl_2$ (7.0 g, 0.018 mmol) a una solución de (2R,3R,4R,5R,6R)-2-alil-3,4,5-tris(benciloxi)-6-((benciloxi)metil)tetrahidro-2H-pirano (68.0 g, 0.12 mol) disuelto en tolueno seco (350 mL), bajo una atmósfera de nitrógeno.

La mezcla resultante se calienta a 90°C durante la noche, bajo atmósfera de N_2 . Una vez completada, la reacción se enfría a TA y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc en éter de petróleo, para proporcionar el producto deseado (48.0 g, 71% de rendimiento, mezcla de isómeros *cis* y *trans*) en forma de un aceite amarillo.

20 Fórmula: $C_{37}H_{40}O_5$, masa exacta: 564.29, peso molecular: 564.71.

Datos analíticos: MS (ESI+) calculado para $(C_{37}H_{40}O_5Na^+)$ $[M+Na]^+$ 587.29, encontrado 587.30.



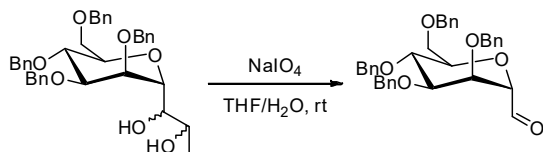
35 Se añade OsO_4 (5 g, en 70 mL de t-BuOH) a una solución de (2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-2-((benciloxi)metil)-6-(prop-1-en-1-il)tetrahidro-2H-pirano (48 g, 0.085 mol) y *N*-óxido de 4-metilmorfolina (39.8 g, 0.34 mol) en un sistema mixto de THF/agua (100 mL/100 mL) a TA. La mezcla resultante se agita durante la noche, a TA. La mezcla de reacción se vierte sobre solución acuosa saturada de $Na_2S_2O_3$ (300 mL) y se extrae con EtOAc (300 mL x 3), se

seca sobre Na₂SO₄ y se filtra. El filtrado se concentra al vacío para proporcionar un residuo que se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc en DCM (10~20%), para proporcionar el producto deseado (34.0 g, 67% de rendimiento, mezcla de isómeros) en forma de un sólido blanco.

5 Fórmula: C₃₇H₄₂O₇, masa exacta: 598.29, peso molecular: 598.73.

Datos analíticos: Resonancia magnética nuclear protónica (¹H-NMR, por sus siglas en inglés) (300 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.42 – 7.12 (m, 20H), 4.66 – 4.36 (m, 7H), 4.08 – 3.93 (m, 3H), 3.92-3.85(m, 2 H), 3.83 – 3.68 (m, 2H), 3.64 – 3.58 (m, 2H), 3.52-3.44 (m, 1 H), 1.25 – 1.17 (m, 3H). MS (ESI+) calculado para (C₃₇H₄₂O₇Na⁺) [M+Na]⁺ 621.29, encontrado 621.30.

10



(2S,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-Tris(benciloxi)-6-((benciloxi)metil)tetrahidro-2H-pirano-2-carbaldehído

15

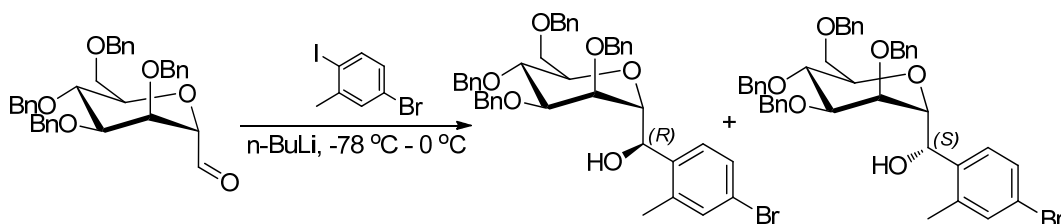
A una solución de 1-((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-benciloximetil)-tetrahidro-2H-piran-2-il)propano-1,2-diol (13.0 g, 21.7 mmol) en THF/agua (120 mL/120 mL) se le añadió NaIO₄ (13.0 g, 60.75 mmol) y la mezcla de reacción se agita a TA durante 3 h, bajo N₂. Una vez completada, la reacción se desactiva con agua helada (100 mL) y se extrae con DCM (250 mL x 3). La capa orgánica combinada se lava con salmuera (100 mL), se seca sobre Na₂SO₄ y se filtra. El filtrado se concentra bajo presión reducida para proporcionar el producto deseado (12.9 g, en bruto) que se utiliza directamente para el siguiente paso sin más purificación.

20

Fórmula: C₃₅H₃₆O₆, masa exacta: 552.25, peso molecular: 552.66.

Datos analíticos: ESI-MS [M+Na]⁺ calculado para (C₃₅H₃₆NaO₆ Na⁺) 575.24, encontrado 575.20.

25



30

(R/S)-(4-Bromo-2-metilfenil)((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-((benciloxi)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)metanol

Procedimiento estándar: A un matraz con 150 mL de Et₂O a -78°C, bajo N₂, se añade 4-bromo-1-yodo-2-metilbenceno (22.6 g, 76.1 mmol) en Et₂O anhidro (10 mL). A continuación, se añade gota a gota n-BuLi en hexanos (2.5 M, 26 mL, 65 mmol), a -78°C, y se agita durante una hora adicional. A continuación, (2S,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-((benciloxi)metil)tetrahidro-2H-pirano-2-carbaldehído (12.0 g, 21.7 mmol) en bruto recién

35

preparado, disuelto en Et₂O (90 mL), se añade a través de una cánula, durante un período de 5 minutos. La mezcla se agita a -78°C durante 30 minutos, y posteriormente se calienta lentamente hasta 0°C durante un período de 1.5 h. La mezcla de reacción se desactiva con NH₄Cl acuoso saturado y se extrae con EtOAc (250 mL x 3). La fase orgánica combinada se lava con salmuera (100 mL), se seca sobre Na₂SO₄ y se filtra. El filtrado se concentra bajo presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice con DCM/EtOAc/éter de petróleo, para proporcionar (*R*)-(4-bromo-2-metilfenil)((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-((benciloxi)metil)tetrahidro-2*H*-piran-2-il)metanol (4.0 g, 25% de rendimiento para los dos pasos) en forma de un aceite amarillo claro y (*S*)-(4-bromo-2-metilfenil)((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-((benciloxi)metil)tetrahidro-2*H*-piran-2-il)metanol (8.0 g, 51% de rendimiento para los dos pasos) en forma de un aceite amarillo claro.

Isómero (*R*):

Fórmula: C₄₂H₄₃BrO₆, masa exacta: 722.22, peso molecular: 723.69

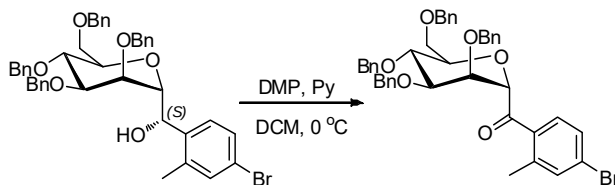
Datos analíticos para 1*R*: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.28 (m, 21H), 7.18-7.13 (m, 2H), 5.08 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.64-4.56 (m, 3H), 4.49 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.28 - 4.21 (m, 1H), 4.18 - 4.13 (m, 1H), 4.10 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.99-3.94 (m, 1H), 3.89 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.83-3.70 (m, 2H), 3.49 (br. s., 1H), 2.29 (s, 3H). ESI-MS [M+Na⁺] calculado para (C₄₂H₄₃BrO₆Na) encontrado: 745.5 (100%), 747.5 (97.3%)

Isómero (*S*):

Fórmula: C₄₂H₄₃BrO₆, masa exacta: 722.22, peso molecular: 723.69

Datos analíticos para 1*S*: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.37 - 7.16 (m, 23H), 5.06 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 4.73 - 4.67 (m, 1H), 4.62 - 4.44 (m, 7H), 4.11 - 4.03 (m, 2H), 3.85 - 3.76 (m, 3H), 3.73 - 3.67 (m, 2H), 3.19 (br. s., 1H), 2.18 (s, 3H). ESI-MS [M+Na]⁺ calculado para C₄₂H₄₃BrO₆Na⁺ 745.21, encontrado 745.5 (100%), 747.5 (97.3%).

25



(4-Bromo-2-metilfenil)((2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-((benciloxi)metil)tetrahidro-2*H*-piran-2-il)metanona

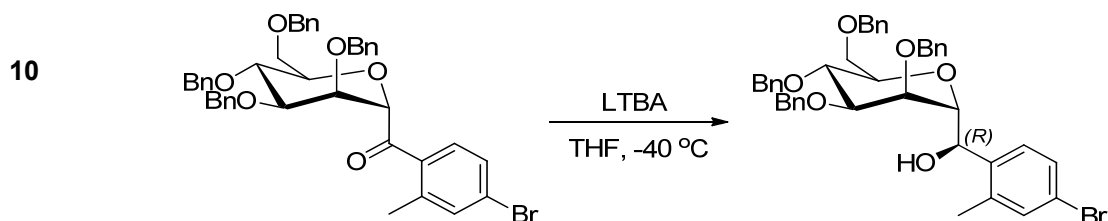
30

A una solución agitada de (*S*)-(4-bromo-2-metilfenil)((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-((benciloxi)metil)tetrahidro-2*H*-piran-2-il)metanol (2.9 g, 0.004 mol) en DCM seco (200 ml), se le añade piridina seca (0.79 g, 0.01 mol) bajo N₂ a 0°C. Se añade en porciones peryodinano de Dess-Martin (3.4 g, 0.008 mol) y la mezcla de reacción se mantiene a 0°C durante 1 hora, y posteriormente se deja calentar a 15°C durante 1.5 horas más. El matraz de reacción se enfría en un baño de hielo, y se añade una mezcla 1:1 de una solución al 10% de

35

Na₂S₂O₃ (30 mL) y una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (30 mL), y la reacción se agita durante 5 minutos a TA. A continuación, las capas se separan y la capa acuosa se extrae con DCM (20 mL x 3). Las fracciones orgánicas se combinan y se lavan con la solución de NaHCO₃, posteriormente se separan, se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran al vacío sin calentar, y se purifican mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc en éter de petróleo (al 12%) para proporcionar la cetona (2.03 g, 70%) en forma de un aceite amarillo (2.03 g, 70%, en bruto).

Fórmula: C₄₂H₄₁BrO₆, masa exacta: 720.21, peso molecular: 721.68.



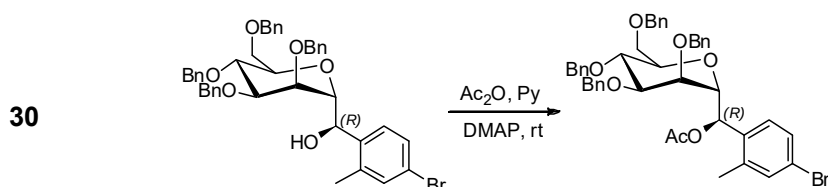
(R)-(4-Bromo-2-metilfenil)((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-

15 **((benciloxi)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)metanol**

A una solución agitada de (4-bromo-2-metilfenil)((2S,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-((benciloxi)metil) tetrahidro-2H-piran-2-il)metanona (2.03 g, 2.8 mmol) en THF seco (200 mL) se le añade LTBA (8.2 mL, 8.2 mmol, solución 1M en THF), bajo N₂, a -40°C.

La mezcla se calienta hasta 0°C y se agita 1 h más. Cuando el análisis por TLC indica que la reacción se ha completado, la mezcla de reacción se diluye con EtOAc (400 mL). Se añade una solución acuosa saturada de tartrato de sodio y potasio (200 mL), y la mezcla se agita vigorosamente durante 1 h a TA. La capa orgánica se separa y la capa acuosa se extrae con EtOAc (2 x 100 mL), las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y el filtrado se concentra al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice con DCM/EtOAc/éter de petróleo para proporcionar el isómero **1R** deseado (1.62 g, 80% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo.

Datos analíticos — según lo indicado anteriormente.



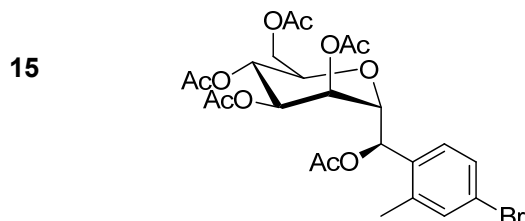
Acetato de (R)-(4-bromo-2-metilfenil)((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-((benciloxi)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)metilo

Se disuelven dimetilaminopiridina (21 mg, 0.17 mmol) y (R)-(4-bromo-2-metilfenil)((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-((benciloxi)metil)tetrahidro-2H-pirano-2-il)metanol (2.45 g, 3.4 mmol) en piridina seca (10 mL), bajo N₂.

Se añade gota a gota, en el transcurso de 5 min, anhídrido acético (518 mg, 5.08 mmol). Tras agitar durante 1 h a TA, la mezcla de reacción se enfría a 0°C y se desactiva con MeOH (2 mL), y los disolventes se evaporan al vacío. El residuo se redissuelve en DCM (30 mL), y se lava sucesivamente con agua (30 mL), HCl acuoso 1 N (30 mL x 2) y agua (30 mL), y posteriormente se seca sobre Na₂SO₄ y se filtra. El filtrado se concentra bajo presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc en éter de petróleo (0~20%) para proporcionar el producto deseado 3 (2.5 g, 96% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo.

Fórmula: C₄₄H₄₅BrO₇, masa exacta: 764.23, peso molecular: 765.73.

Datos analíticos: ¹H-NMR (300 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.32 – 7.24 (m, 14H), 7.23 – 7.14 (m, 8H), 7.02 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.06 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.61 – 4.30 (m, 7H), 4.25 (dd, *J* = 6.9 Hz, 3.7 Hz, 1H), 3.99 – 3.82 (m, 2H), 3.78 – 3.52 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.85 (s, 3H). ESI-MS [M+Na]⁺ calculado para (C₄₄H₄₅BrO₇Na⁺) 787.22, encontrado 787 & 789



Triacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-((*R*)-acetoxi(4-bromo-2-metilfenil)metil)-6-(acetoximetil)tetrahidro-2*H*-piran-3,4,5-triilo

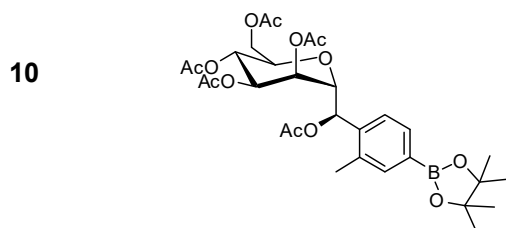
Se disuelve acetato de (*R*)-(4-bromo-2-metilfenil)((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*))-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloxi)metil)tetrahidro-2*H*-piran-2-il)metilo (340 mg, 0.44 mmol) en DCM seco (15 mL) bajo N₂, y la mezcla de reacción se enfría a -78°C.

Se añade gota a gota tricloruro de boro (3.56 mL, 1M en DCM, 3.56 mmol), y la mezcla de reacción se agita durante 30 min. Una vez completada, la reacción se desactiva mediante la adición de MeOH (2 mL). La mezcla de reacción se concentra al vacío y el residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM) para proporcionar el producto intermedio desbencilado. Este intermedio se redissuelve (~150 mg) en piridina seca (3 mL), bajo N₂, y la reacción se enfría a 0°C. Se añade dimetilaminopiridina (2.5 mg, 0.02 mmol), seguida de anhídrido acético (230 mg, 2.3 mmol), la mezcla de reacción se agita durante 5 minutos a 0°C y posteriormente se lleva a TA. Al cabo de 1 h, la reacción se enfría de nuevo a 0°C, y se desactiva con MeOH (2 mL). Los disolventes se eliminan al vacío y el residuo se redissuelve en DCM (25 mL) y se lava sucesivamente con agua (10 mL), HCl acuoso 1 N (10 mL x 2) y agua (10 mL). La capa orgánica se separa, se seca sobre Na₂SO₄ y se filtra. El filtrado se concentra al vacío y el residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc

en éter de petróleo para proporcionar el producto deseado (200 mg, 79% para los dos pasos) en forma de un sólido blanco.

Fórmula: $C_{24}H_{29}BrNaO_{11}$, masa exacta: 572.09, peso molecular: 573.38.

Datos analíticos: ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.36-7.32 (m, 2H), 7.24 - 7.21 (m, 1H), 6.19 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.54 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 5.37 (dd, J_1 = 9.0 Hz, J_2 = 3.6 Hz, 1H), 5.18 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.26 - 4.21 (m, 2H), 4.02 - 3.91 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 2.03 (s, 3H), 1.97 (s, 3H). ESI-MS $[M+Na]^+$ calculado para ($C_{24}H_{29}BrNaO_{11}Na^+$), 595.08, encontrado 595.2 (100%), 597.3 (97.3%).



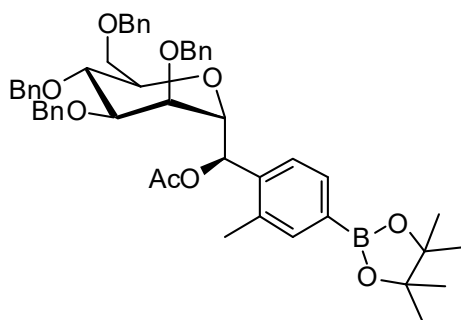
Triacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-((*R*)-acetoxi(2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metil)-6-(acetoximetil)tetrahidro-2*H*-piran-3,4,5-triilo

Bajo atmósfera de nitrógeno, una mezcla de triacetato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-(acetoximetil)-6-(4-bromo-2-metilbenzoil)tetrahidro-2*H*-piran-3,4,5-triilo (500 mg, 0.87 mmol), bis(pinacolato)diboro (243.5 mg, 0.96 mmol), acetato de potasio (256.1 mg, 2.61 mmol) y complejo de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaldio(II) con diclorometano ($Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$) (71 mg, 0.09 mmol) en dioxano (10 mL) se calienta a 90°C con agitación durante 3 h. Una vez completada, la reacción se enfría a TA y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc en éter de petróleo (0~25%) para proporcionar el producto deseado (480 mg, 89% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo claro (90% de pureza).

Fórmula: $C_{30}H_{41}BO_{13}$, masa exacta: 620.26, peso molecular: 620.46.

Datos analíticos: ^1H -NMR (300 MHz, cloroformo- d) δ 7.66–7.56 (m, 1H), 7.38–7.28 (m, 1H), 7.22-7.19(m, 1H), 6.21 (dd, J = 26.3 Hz, 6.8 Hz, 1H), 5.58-5.52 (m, 1H), 5.41-5.33 (m, 1H), 5.20-5.11 (m, 1H), 4.25-4.19 (m, 2H), 4.00 – 3.91 (m, 2H), 2.42 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.07–1.98 (m, 9H), 1.94 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 1.32–1.19 (m, 12H).

ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para ($C_{30}H_{41}BO_{13}H$) 621.26, encontrado 621.0



5

Acetato de (R)-(2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)metilo

10

Bajo una atmósfera de nitrógeno, una mezcla de acetato de (R)-(4-bromo-2-metilfenil)((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-((benciloxi)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)metilo (1.2 g, 1.57 mmol), bis(pinacolato)diboro (438 mg, 1.72 mmol), acetato de potasio (462 mg, 4.71 mmol) y complejo de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio(II) con diclorometano ($\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{DCM}$) (131 mg, 0.16 mmol) en dioxano (10 mL) se agitó durante 16 h a 90°C. Una vez completada, la reacción se enfrió a TA, y posteriormente se concentró bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc en éter de petróleo (0~20%) para proporcionar el boronato deseado (920 mg, 72% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo.

15

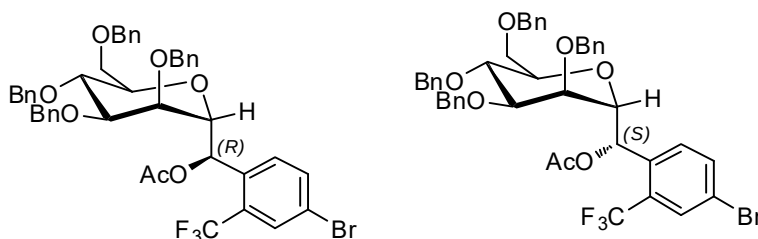
20

Fórmula: $\text{C}_{50}\text{H}_{57}\text{BO}_9$, masa exacta: 812.14, peso molecular: 812.79.

Datos analíticos: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, cloroformo- d) δ 7.66–7.56 (m, 1H), 7.38–7.28 (m, 1H), 7.22–7.19 (m, 1H), 6.21 (dd, $J = 26.3$ Hz, 6.8 Hz, 1H), 5.58–5.52 (m, 1H), 5.41–5.33 (m, 1H), 5.20–5.11 (m, 1H), 4.25–4.19 (m, 2H), 4.00 – 3.91 (m, 2H), 2.42 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.07–1.98 (m, 9H), 1.94 (d, $J = 2.8$ Hz, 3H), 1.32–1.19 (m, 12H).

25

ESI-MS $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ calculado para $(\text{C}_{50}\text{H}_{57}\text{BO}_9\text{NH}_4^+)$ 830.41, encontrado 830.5.



30

Acetato de (R)-(4-bromo-2-trifluorometilfenil)((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-((benciloxi)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)metilo y acetato de (S)-(4-bromo-2-trifluorometilfenil)((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-((benciloxi)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)metilo

35

Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para (R)-(4-bromo-2-metilfenil)((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-((benciloxi)metil)tetrahidro-2H-piran-2-

il)metanol, el 4-bromo-1-yodo-2-(trifluorometil)benceno (6.24 g, 18 mmol) se trata con n-BuLi y se hace reaccionar con (2S,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-((benciloxi)metil)tetrahidro-2H-pirano-2-carbaldehído (3.3 g, 6.0 mmol). Se purifica mediante cromatografía CombiFlash (fase A: éter de petróleo; fase B: DCM/EtOAc/éter de petróleo (20/1/2), caudal: 80 mL/min; gradiente 30% de B - 70% de B durante 60 min. El alcohol (R) se eluye a 30 min y el alcohol (S) se eluye a 50 min, proporcionando el alcohol (R) (1.2 g supuestos, 26% para los dos pasos) en forma de un aceite amarillo claro y el alcohol (S) (1.2 g supuestos, 26% para los dos pasos) en forma de un aceite amarillo claro. Siguiendo el procedimiento de acetilación descrito anteriormente para el acetato de (R)-(4-bromo-2-metilfenil)((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-((benciloxi)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)metilo, el alcohol (S) (1.1 g) se protege para proporcionar el acetato (S) (1.1 g, 95%), y el alcohol (R) (1.1 g) se protege para proporcionar el acetato (R) (1.2 g, 99%).

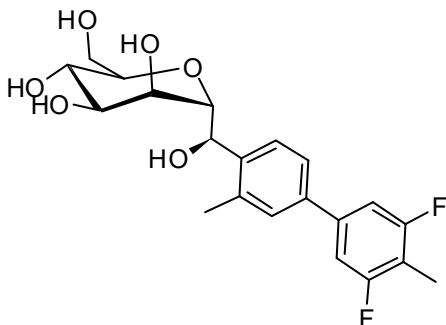
Fórmula: $C_{44}H_{42}BrF_3O_7$, masa exacta: 818.21, peso molecular: 819.7.

Datos analíticos para el isómero (R): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.86 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.77 – 7.66 (m, 2H), 7.33 – 7.17 (m, 20H), 6.20 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.54 – 4.49 (m, 4H), 4.43 – 4.37 (m, 1H), 4.33 – 4.25 (m, 3H), 4.03 – 4.00 (m, 1H), 3.89 – 3.86 (m, 1H), 3.77 – 3.72 (m, 2H), 3.61 – 3.45 (m, 2H), 1.92 (s, 3H). ESI-MS $[M+Na]^+$ calculado para ($C_{44}H_{42}BrF_3O_7Na^+$) 841.20, encontrado 841.40, 843.40.

Datos analíticos para el isómero (S): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.87 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.74 – 7.62 (m, 2H), 7.36 – 7.20 (m, 20H), 6.28 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.60 – 4.56 (m, 4H), 4.52 (s, 1H), 4.39 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.22 – 4.18 (m, 2H), 4.11 – 3.99 (m, 3H), 3.85 – 3.82 (m, 1H), 3.69 – 3.66 (m, 1H), 3.58 – 3.52 (m, 1H), 3.42 – 3.37 (m, 1H), 1.96 (s, 3H). ESI-MS $[M+Na]^+$ calculado para ($C_{44}H_{42}BrF_3O_7Na^+$) $[M+Na]^+$ 841.20, encontrado 841.0.

EJEMPLO 1

(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(3',5'-Difluoro-3,4'-dimetil-[1,1'-bifenil]-4-il)(hidroxi)metil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triol



Siguiendo el Esquema D, el acetato de (R)-(2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-((benciloxi)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)metilo (200 mg, 0.25 mmol) y 5-bromo-1,3-difluoro-2-metilbenceno (56 mg, 0.27

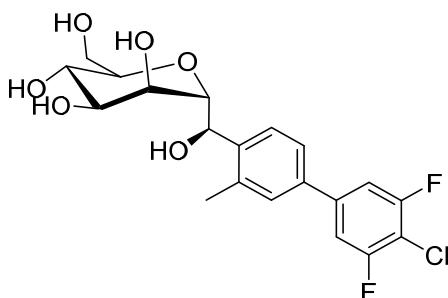
mmol) se hacen reaccionar mediante el procedimiento estándar de acoplamiento de Suzuki (1 h a 80°C), seguido del protocolo de desprotección B (BCl₃, 1M en DCM, 60 min a -78°C), y seguido del protocolo de desprotección A (1 h a TA), y posteriormente purificación mediante HPLC preparativa en las condiciones: columna XBridge Prep C18 OBD 19x150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (NH₄HCO₃ 10 mmol/L), fase móvil B: ACN; caudal: 20 mL/min; gradiente: de 27% de B a 50% de B en 7 min; 254 nm; Tiempo de retención ("Rt", por sus siglas en inglés): 6.23 min, proporciona el compuesto del título (30 mg, 30% de rendimiento para los tres pasos) en forma de un sólido blanco.

Fórmula: C₂₁H₂₄F₂O₆, masa exacta: 410.15, peso molecular: 410.41.

Datos analíticos: ¹H NMR (300 MHz, metanol-*d*₄) δ 7.62 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.51 – 7.41 (m, 2H), 7.22-7.19 (m, 2H), 5.24 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.25 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.10 (dd, *J* = 6.8 Hz, 2.6 Hz, 1H), 4.07-4.03 (m, 1H), 3.80 – 3.62 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.23 (s, 3H). ESI-MS [M+NH₄]⁺ calculado para (C₂₁H₂₄F₂O₆NH₄⁺) 428.19, encontrado 428.20.

EJEMPLO 2

(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(4'-Cloro-3',5'-difluoro-3-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)(hidroxi)metil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triol



Seguendo el Esquema D, el acetato de (R)-(2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-((benciloxi)metil)tetrahidro-2H-pirano-2-il)metilo (**200 mg, 0.25 mmol**) y **5-bromo-2-cloro-1,3-difluorobenceno** (67 mg, 0.29 mmol) se hacen reaccionar mediante el procedimiento estándar de acoplamiento de Suzuki (40 min a 80°C), seguido del protocolo de desprotección B (BCl₃, 1M en DCM, 40 min a -78°C) y seguido del protocolo de desprotección A (40 min a 0°C). La purificación del residuo mediante HPLC preparativa en las condiciones: columna Xbridge Prep C18 OBD 30x150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (NH₄HCO₃ 10 mmol/L), fase móvil B: ACN; caudal: 60 mL/min; gradiente: de 5% de B a 65% de B en 1 min; 254 nm; Rt: 6.17 min, proporciona el compuesto del título (41.0 mg, rendimiento 39% para los tres pasos) de forma de un sólido blanco.

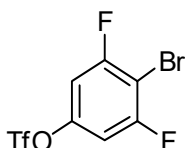
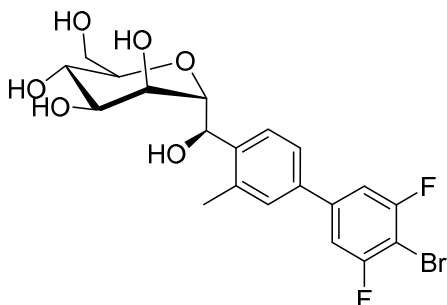
Fórmula: C₂₀H₂₁ClF₂O₆, masa exacta: 430.10, peso molecular: 430.83

Datos analíticos: ¹H NMR (300 MHz, metanol-*d*₄) δ 7.64 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.54 – 7.38 (m, 4H), 5.25 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.23 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H),

4.10 (dd, $J = 6.7, 2.6$ Hz, 1H), 4.05-4.02 (m, 1H), 3.74 – 3.62 (m, 4H), 2.51 (s, 3H). ESI-MS $[M+Na]^+$ calculado para $(C_{20}H_{21}ClF_2O_6Na^+)$, 453.09, encontrado 453.10.

EJEMPLO 3

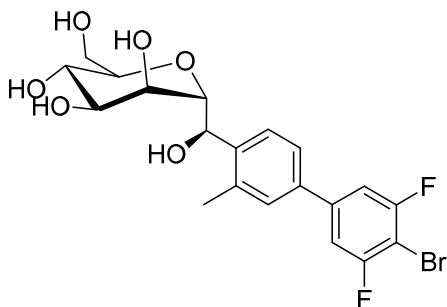
(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(4'-Bromo-3',5'-difluoro-3-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)(hidroxi)metil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triol



Trifluorometanosulfonato de 4-bromo-3,5-difluorofenilo A una solución de 4-bromo-3,5-difluorofenol (300 mg, 1.44 mmol) en THF (5 mL) se añade NaOtBu (276 mg, 2.9 mmol) y $PhN(SO_2CF_3)_2$ (569 mg, 1.6 mmol) a 25 °C. La mezcla resultante se agita durante 3 h a 25 °C. La reacción se desactiva con agua (10 mL), se extrae con EtOAc (20 mL x 3) y se seca sobre Na_2SO_4 . El disolvente se concentra bajo presión reducida, y el residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc en éter de petróleo (0~10%) para proporcionar trifluorometanosulfonato de 4-bromo-3,5-difluorofenilo (120 mg, 25% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.

Fórmula: $C_7H_2BrF_5O_3S$, masa exacta: 339.88, peso molecular: 341.05.

MS (ESI+) $[M+H]^+$ calculado para $(C_7H_2BrF_5O_3SH^+)$ 340.89, sin señal de MS.



(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(4'-Bromo-3',5'-difluoro-3-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)(hidroxi)metil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triol

Siguiendo el Esquema D, el acetato de (R)-(2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-((benciloxi)metil)tetrahidro-2H-

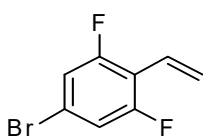
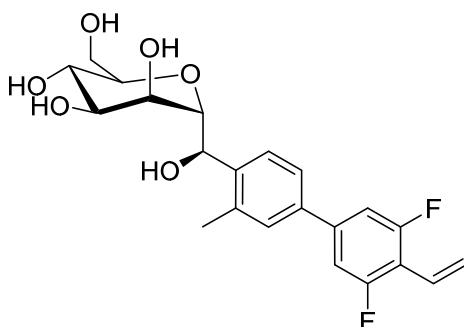
pirano-2-il)metilo (**200 mg, 0.25 mmol**) y trifluorometanosulfonato de 4-bromo-3,5-difluorofenilo (100 mg, 0.29 mmol) se hacen reaccionar mediante el procedimiento estándar de acoplamiento de Suzuki (2 h a 80°C), seguido del protocolo de desprotección B (BCl₃, 1M en DCM, 60 min a -78°C) y seguido del protocolo de desprotección A (1 h a TA). La purificación del residuo mediante HPLC preparativa en las condiciones: Columna: XBridge Shield RP18 OBD 30x150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (NH₄HCO₃ 10 mmol/L), fase móvil B: ACN; caudal: 60 mL/min; gradiente: de 5% de B a 60% de B en 7 min; 254 nm; Rt: 6.50 min, proporciona el compuesto del título (24 mg, 20% de rendimiento para los tres pasos) en forma de un sólido blanco.

Fórmula: C₂₀H₂₁BrF₂O₆, masa exacta: 474.05, peso molecular: 475.28.

Datos analíticos: ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 7.65 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.55 – 7.48 (m, 2H), 7.43 – 7.37 (m, 2H), 5.25 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.23 (t, *J* = 2.9 Hz, 1H), 4.10 (dd, *J* = 6.7 Hz, 2.6 Hz, 1H), 4.06-4.03 (m, 1H), 3.76 – 3.60 (m, 4H), 2.52 (s, 3H). ESI-MS [M+NH₄]⁺ calculado para (C₂₀H₂₁BrF₂O₆NH₄⁺) 492.08, encontrado 492.05.

EJEMPLO 4

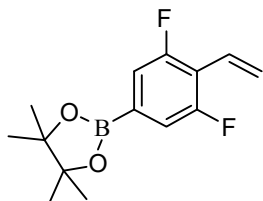
(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(3',5'-Difluoro-3-metil-4'-vinil-[1,1'-bifenil]-4-il)(hidroxi)metil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triol



5-Bromo-1,3-difluoro-2-vinylbenzene A una solución de bromuro de metiltrifenilfosfonio (6.92 g, 19.4 mmol) en THF (20 mL) se le añade NaHMDS (17.8 mL, 1M en THF) a 0°C, bajo N₂. La solución resultante se agita durante 30 minutos a 0°C. A continuación, se añade 4-bromo-2,6-difluorobenzaldehído (3.0 g, 13.6 mmol) a la solución precedente a 0°C. La solución resultante se agita durante 3 h a 0°C. La reacción se desactiva con agua (20 mL), se extrae con EtOAc (20 mL x 3), posteriormente se seca sobre Na₂SO₄ y se filtra. El filtrado se concentra bajo presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo, para proporcionar el producto del título (1.5 g, 50%) en forma de un aceite amarillo.

Fórmula: C₈H₅BrF₂, masa exacta: 217.95, peso molecular: 219.03.

MS (ESI+) $[M+H]^+$ calculado para $(C_8H_5BrF_2H^+)$ 220.04, sin señal de masa.

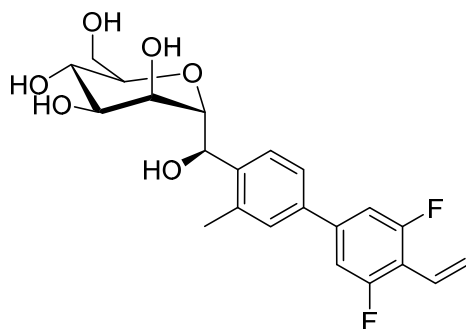


2-(3,5-Difluoro-4-vinilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Una mezcla de 5-bromo-1,3-difluoro-2-vinilbenceno (500 mg, 2.3 mmol), bis(pinacolato)diboro (640 mg, 2.5 mmol), complejo de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio(II) con diclorometano (187 mg, 0.23 mmol) y KOAc (674 mg, 6.9 mmol) en dioxano (5 mL) se agita durante 12 h a 80°C, bajo una atmósfera de N₂. Una vez completada, la reacción se enfría a 25°C. La mezcla de reacción se diluye con agua (5 mL) y posteriormente se extrae con EtOAc (10 mL x 3), se seca sobre Na₂SO₄ y se filtra. El filtrado se concentra bajo presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo, para proporcionar el producto del título (270 mg, 44%) en forma de un aceite amarillo.

Fórmula: C₁₄H₁₇BF₂O₂, masa exacta: 266.13, peso molecular: 266.09.

MS (ESI+) $[M+H]^+$ calculado para $(C_{14}H_{17}BF_2O_2H^+)$ 267.14, sin señal de masa.



(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(3',5'-Difluoro-3-metil-4'-vinil-[1,1'-bifenil]-4-yl)(hidroxi)metil)-6-((hidroximetil)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triol

Siguiendo el Esquema B, el acetato de (R)-(4-bromo-2-metilfenil)((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-((benciloxi)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)metilo (200 mg, 0.26 mmol) y 2-(3,5-difluoro-4-vinilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (80 mg, 0.3 mmol) se hacen reaccionar mediante el procedimiento estándar de acoplamiento de Suzuki (40 min a 80°C), seguido del protocolo de desprotección B (BCl₃, 1 M en DCM, 40 min a -78°C) y seguido del protocolo de desprotección A (40 min a 23°C). La purificación del residuo mediante HPLC preparativa en las condiciones: Columna: XBridge Shield RP18 OBD 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0.1%), fase móvil B: ACN; caudal: 60 mL/min; gradiente: de 5%

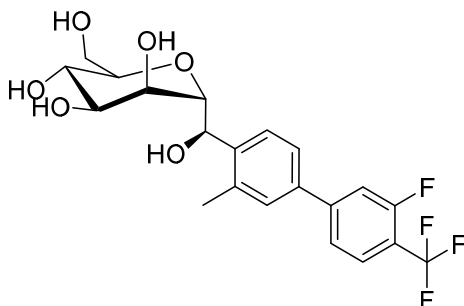
de B a 50% de B en 10 min; 254 nm; Rt: 9.77 min, proporciona el compuesto del título (30 mg, 27% de rendimiento para los tres pasos) en forma de un sólido blanco.

Fórmula: $C_{22}H_{24}F_2O_6$, masa exacta: 422.15, peso molecular: 422.42.

Datos analíticos: ^1H NMR (300 MHz, metanol- d_4) δ 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.55 – 7.42 (m, 2H), 7.27-7.25 (m, 2H), 6.82-6.72 (m, 1H), 6.04 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 2.6 Hz, 9.4 Hz, 1H), 4.05-4.00 (m, 1H), 3.73-3.66 (m, 4H), 2.50 (s, 3H). ESI-MS $[M+NH_4]^+$ calculado para ($C_{22}H_{24}F_2O_6NH_4^+$) 440.16, encontrado 440.20.

EJEMPLO 5

(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(3'-Fluoro-3-metil-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il(hidroxi)metil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triol



Seguendo el Esquema B, el acetato de (R)-(4-bromo-2-metilfenil)((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-((benciloxi)metil)tetrahidro-2H-pirano-2-il)metilo (220 mg, 0.29 mmol) y ácido (3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)borónico disponible comercialmente (72 mg, 0.35 mmol) se hacen reaccionar mediante el procedimiento estándar de acoplamiento de Suzuki (45 min a 80°C), seguido del protocolo de desprotección B (BCl_3 , 1M en DCM, 45 min a -78°C) y el protocolo de desprotección A (1 h a 0°C). La purificación del residuo mediante HPLC preparativa en las condiciones: columna XBridge Prep C18 OBD 19x150 mm, 5 μ m; fase móvil A: agua (NH_4HCO_3 10 mmol/L), fase móvil B: ACN; caudal: 20 mL/min; gradiente: de 25% de B a 55% de B en 7 min; 254/220 nm; Rt: 6.17 min, proporciona el producto deseado (49.0 mg, 38% para los tres pasos) en forma de un sólido blanco.

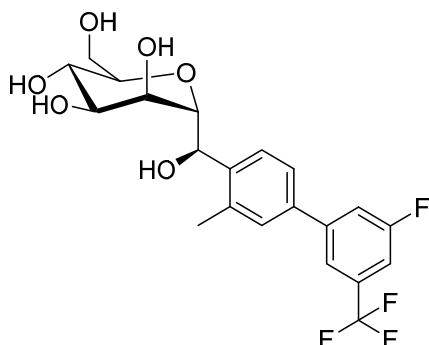
Fórmula: $C_{21}H_{22}F_4O_6$, masa exacta: 446.14, peso molecular: 446.39.

Datos analíticos: ^1H NMR (300 MHz, metanol- d_4) δ 7.75 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 – 7.51 (m, 5H), 5.26 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 4.11 (dd, J = 6.7 Hz, 2.6 Hz, 1H), 4.07 - 4.03 (m, 1H), 3.72 - 3.67 (m, 4H), 2.53 (s, 3H). ESI-MS $[M+Na]^+$ calculado para ($C_{21}H_{22}F_4O_6Na^+$) 469.13, encontrado 469.25.

EJEMPLO 6

(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(3'-Fluoro-3-metil-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il(hidroxi)metil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triol

5



Seguendo el Esquema B, el acetato de (*R*)-(4-bromo-2-metilfenil)((*2R,3S,4S,5R,6R*)-
 10 3,4,5-tris(benciloxi)-6-((benciloxi)metil)tetrahidro-2*H*-piran-2-il)metilo (200 mg, 0.26 mmol) y
 ácido (3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)borónico disponible comercialmente (108 mg, 0.52 mmol)
 se hacen reaccionar mediante el procedimiento estándar de acoplamiento de Suzuki (1.0 h a
 80°C), seguido del protocolo de desprotección B (BCl₃, 1M en DCM, 1 h a -78°C) y seguido del
 protocolo de desprotección A (1 h a 25°C). La purificación del residuo mediante HPLC
 15 preparativa proporciona el producto deseado (40.0 mg, 34% para los tres pasos) en forma de
 un sólido blanco.

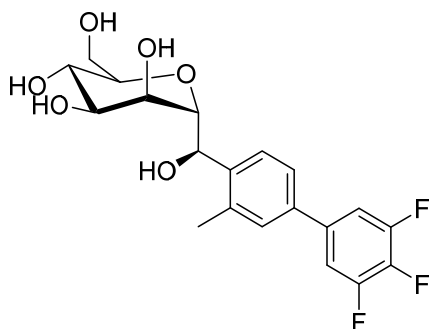
Fórmula: C₂₁H₂₂F₄O₆, masa exacta: 446.14, peso molecular: 446.39.

Datos analíticos: ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 7.75 (s, 1H), 7.70 - 7.67 (m, 2H),
 7.55 (dd, *J* = 8.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* =
 20 6.7 Hz, 1H), 4.25 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.11 (dd, *J* = 6.8 Hz, 2.6 Hz, 1H), 4.06 (dd, *J* = 8.0 Hz, 3.5
 Hz, 1H), 3.74 - 3.64 (m, 4H), 2.53 (s, 3H). ESI-MS [M+NH₄]⁺ calculado para (C₂₁H₂₂F₄O₆NH₄)⁺
 464.17, encontrado 464.05.

EJEMPLO 7

(2*R,3S,4S,5S,6R*)-2-((*R*)-Hidroxil(3',4',5'-trifluoro-3-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-6-
 25 **(hidroximetil)tetrahidro-2*H*-pirano-3,4,5-triol**

30



Seguendo el Esquema B, el acetato de (*R*)-(4-bromo-2-metilfenil)((*2R,3S,4S,5R,6R*)-
 3,4,5-tris(benciloxi)-6-((benciloxi)metil)tetrahidro-2*H*-piran-2-il)metilo (200 mg, 0.26 mmol) y
 35 ácido (3,4,5-trifluorofenil)borónico comercialmente disponible (91 mg, 0.52 mmol) se hacen
 reaccionar mediante el procedimiento estándar de acoplamiento de Suzuki (1h a 80°C), seguido

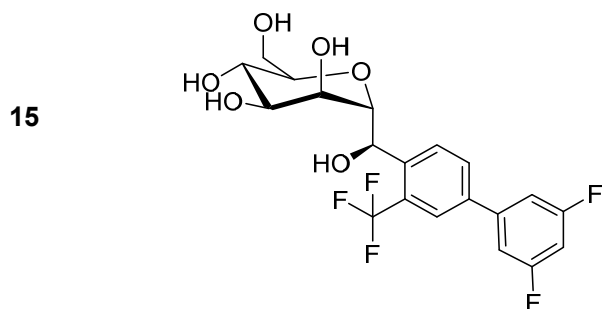
del protocolo de desprotección B (BCl_3 , 1M en DCM, 1 h a 78°C) y posteriormente el protocolo de desprotección A (1 h a 25°C). La purificación del residuo mediante HPLC preparativa proporciona el producto deseado (25.0 mg, 23% para los tres pasos) en forma de un sólido blanco.

5 Fórmula: $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{O}_6$, masa exacta: 414.13, peso molecular: 414.37.

Datos analíticos: ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.0 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 3H), 5.25 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 6.8 Hz, 2.6 Hz, 1H), 4.07-4.04 (m, 1H), 3.77 - 3.58 (m, 4H), 2.51 (s, 3H). ESI-MS $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ calculado para ($\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{O}_6\text{NH}_4^+$) 432.16, encontrado 432.15.

10 **EJEMPLO 8**

(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(3',5'-Difluoro-3-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)(hidroxi)metil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triol



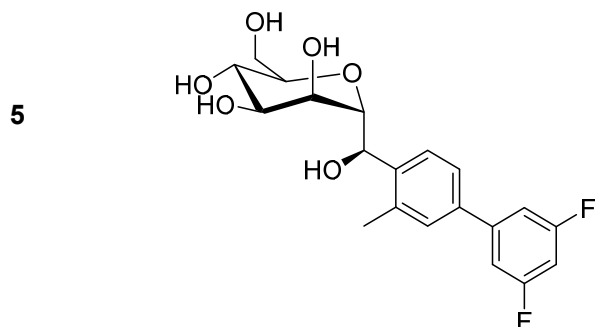
20 Siguiendo el Esquema B, el acetato de (R)-(4-bromo-2-trifluorometilfenil)((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-((benciloxi)metil)tetrahidro-2H-pirano-2-il)metilo (200 mg, 0.24 mmol) y ácido (3,5-difluorofenil)borónico comercialmente disponible (50 mg, 0.32 mmol) se hacen reaccionar mediante el procedimiento estándar de acoplamiento de Suzuki (1 h a 80°C), seguido del protocolo de desprotección B (BCl_3 , 1M en DCM, 30 min a -78°C) y posteriormente el protocolo de desprotección A (1 h a 25°C). La purificación del residuo mediante HPLC preparativa (en las condiciones: Columna: Xbridge Shield RPC18 OBD, 19x150 mm, 5 μm ; fase móvil A: agua (NH_4HCO_3 10 mmol/L), fase móvil B: ACN; caudal: 20 mL/min; gradiente: de 25% de B a 50% de B en 7 min; 254 nm; Rt: 5.98 min) proporciona el producto deseado (60 mg, 56% para los tres pasos) en forma de un sólido blanco.

30 Fórmula: $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_5\text{O}_6$, masa exacta: 450.11, peso molecular: 450.36.

Datos analíticos: ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 8.02 - 7.90 (m, 3H), 7.39 - 7.27 (m, 2H), 7.05 - 7.00 (m, 1H), 5.38 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.32 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 6.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 4.02 (dd, J = 8.8 Hz, 3.4 Hz, 1H), 3.75 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 3.70 - 3.58 (m, 3H). ESI-MS $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ calculado para ($\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_5\text{O}_6\text{NH}_4^+$) 468.14, encontrado 468.20.

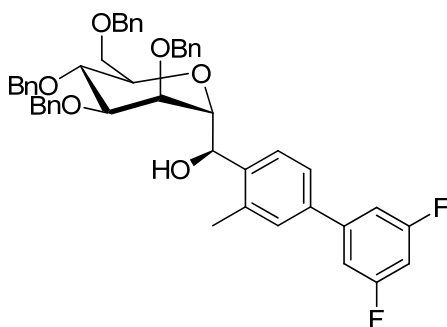
35 **EJEMPLO 9**

(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(3',5'-Difluoro-3-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)(hidroxi)metil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triol



10

15



(R)-(3',5'-Difluoro-3-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-((benciloxi)metil)tetrahidro-2H-pirano-2-il)metanol

20 En un matraz de fondo redondo de 10-L y 3 bocas, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocan (R)-(4-bromo-2-metilfenil)((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-((benciloxi)metil)tetrahidro-2H-pirano-2-il)metanol (230 g, 317 mmol, 1 equiv.), dioxano:H₂O (4:1) (2.3 L), ácido (3,5-difluorofenil)borónico (55.2 g, 349 mmol, 1.1 equiv.), Cs₂CO₃ (310,6 g, 953 mmol, 3.0 equiv.) y Pd(PPh₃)₄ (18.4 g, 15.9 mmol, 0.05 equiv.). La solución

25 resultante se agita durante 1 hora a 80°C, en un baño de aceite. Los sólidos se separan por filtración. El filtrado se extrae con 3x4 L de acetato de etilo. La mezcla resultante se lava con 2x4 L de NaCl saturado. La mezcla se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc en éter de petróleo (3%) para proporcionar 197 g (82 %) del producto deseado en forma de un aceite

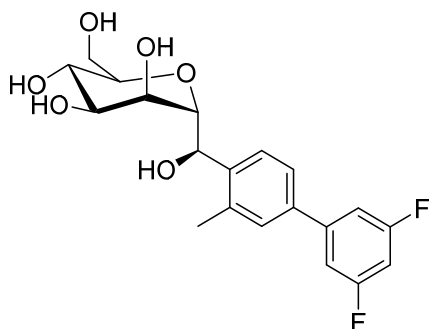
30 amarillo claro.

Fórmula: C₄₈H₄₆F₂O₆, masa exacta: 756.33, peso molecular: 756.87

Datos analíticos: ¹H NMR (300 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.52 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.30 (dddd, *J* = 20.6, 8.1, 6.4, 3.9 Hz, 21H), 7.16 (dd, *J* = 6.6, 2.9 Hz, 2H), 7.11 – 7.00 (m, 2H), 6.81 (tt, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.40 – 6.26 (m, 1H), 5.19 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H),

35 4.60 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 4.42 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 4.37 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.25 – 4.01 (m, 5H), 3.89 – 3.75 (m, 2H), 3.69 (dd, *J* = 10.6, 4.2 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H),

ESI-MS [M+Na]⁺ calculado para (C₄₈H₄₆F₂O₆Na⁺) 779.33, encontrado 779.33.



(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(3',5'-Difluoro-3-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)(hidroxi)metil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triol

Se prepara una solución de (R)-(3',5'-difluoro-3-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-((benciloxi)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)metanol (1.00 g, 1.32 mmol) en metanol (20 mL, 20 volúmenes) calentando los dos juntos hasta casi reflujo. Se transfiere la mezcla a un reactor de Hastelloy para alta presión, se enfría hasta TA y se añade, en una sola porción, paladio sobre carbono activado JM Type 10T755 (10% p/p de Pd) (100 mg, 10% en peso). Esta suspensión se hidrogena a 4.14 bares manométricos (60 psig) de H₂ durante 5.75 h a 45°C. Se filtra la suspensión a través de un lecho de Celite que se lava con MeOH adicional, y el filtrado se concentra al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido gris (525 mg, 1.32 mmol, ~100% de rendimiento en bruto).

Fórmula: C₂₀H₂₂F₂O₆, masa exacta: 396.14, peso molecular: 396.38

Datos analíticos: ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 2.39 (s, 3H), 3.55-3.60 (m, 4H), 3.92-3.96 (m, 1H), 3.99 (dd, J = 6.6, 2.4 Hz, 1H), 4.13 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.80 (tt, J = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 7.10-7.14 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 1H). ESI-MS [M+NH₄]⁺ calculado para (C₂₀H₂₂F₂O₆NH₄⁺) 414.17, encontrado 414.15.

Los siguientes ejemplos (compuestos) de la Tabla 1 se han preparado utilizando los métodos descritos en la presente, en donde dichos ejemplos tienen la Fórmula I.

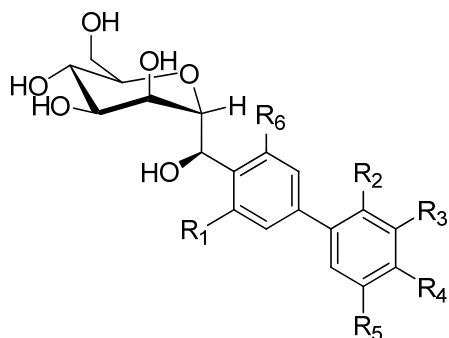


Tabla 1

	Número de ejemplo	R ₁	R ₆	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Caracterización por MS
5	10	Me	H	O-iPr	H	H	Cl	ESI-MS [M+Na] ⁺ calculado para (C ₂₃ H ₂₉ ClO ₇ Na ⁺) 475.91, encontrado 475.2977
	11	Me	H	F	H	Me	Cl	ESI-MS [M+Na] ⁺ calculado para (C ₂₀ H ₂₂ ClFO ₆ Na ⁺) 449.85, encontrado 449.2958
10	12	Me	H	H	Me	Cl	Me	ESI-MS [M+Na] ⁺ calculado para (C ₂₂ H ₂₇ ClO ₆ Na ⁺) 445.89, encontrado 445.3463
	13	Me	H	H	Me	OCF ₃	Me	ESI-MS [M+Na] ⁺ calculado para (C ₂₂ H ₂₅ F ₃ O ₇ Na ⁺) 481.41, encontrado 481.3141
15	14	Me	H	H	Me	H	tBu	ESI-MS [M+Na] ⁺ calculado para (C ₂₅ H ₃₄ O ₆ Na ⁺) 453.52, encontrado 453.4106
	15	Me	H	H	Cl	Cl	H	ESI-MS [M+Na] ⁺ calculado para (C ₂₀ H ₂₂ Cl ₂ O ₆ Na ⁺) 451.07, encontrado 451.00.
20	16	Me	H	H	Cl	H	Cl	ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ calculado para (C ₂₀ H ₂₂ Cl ₂ O ₆ NH ₄ ⁺) 446.11, encontrado 446.10.
	17	Me	H	F	H	H	F	ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ calculado para (C ₂₀ H ₂₂ F ₂ O ₆ NH ₄ ⁺) 414.17, encontrado 414.15.
25	18	Me	H	F	F	H	H	ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ calculado para (C ₂₀ H ₂₂ F ₂ O ₆ NH ₄ ⁺) 414.17, encontrado 414.15.
	19	Me	H	OH	H	Cl	Cl	ESI-MS [M+Na] ⁺ calculado para (C ₂₀ H ₂₂ Cl ₂ O ₇ Na ⁺) 467.06, encontrado 467.15.
30	20	Me	H	OMe	H	Cl	Cl	ESI-MS [M+Na] ⁺ calculado para (C ₂₁ H ₂₄ Cl ₂ O ₇ Na ⁺) 481.08, encontrado 481.20.
	21	Me	H	OcPe	H	Me	H	ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ calculado para (C ₂₆ H ₃₄ O ₇ NH ₄ ⁺) 476.26, encontrado 476.20.
35								

5

10

15

20

25

30

35

22	Me	H	H	F	H	Cl	ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ calculado para (C ₂₀ H ₂₂ ClFO ₆ NH ₄ ⁺) 430.14, encontrado 430.05.
23	Me	H	H	F	F	H	ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ calculado para (C ₂₀ H ₂₂ F ₂ O ₆ NH ₄ ⁺) 414.17, encontrado 414.15.
24	Me	H	H	OMe	H	F	ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ calculado para (C ₂₁ H ₂₅ FO ₇ NH ₄ ⁺) 426.19, encontrado 426.15.
25	Me	H	H	CF ₃	F	H	ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ calculado para (C ₂₁ H ₂₂ F ₄ O ₆ NH ₄ ⁺) 464.17, encontrado 464.05.
26	Me	H	H	CF ₃	H	Cl	ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ calculado para (C ₂₁ H ₂₂ ClF ₃ O ₆ NH ₄ ⁺) 480.14, encontrado 480.05.
27	Me	H	H	OMe	F	H	ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ calculado para (C ₂₁ H ₂₅ FO ₇ NH ₄ ⁺) 426.19, encontrado 426.10.
28	Me	H	H	F	OCF ₃	H	ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ calculado para (C ₂₁ H ₂₂ F ₄ O ₇ NH ₄ ⁺) 480.16, encontrado 480.05.
29	Cl	H	H	F	H	F	ESI-MS [M+Na] ⁺ calculado para (C ₁₉ H ₁₉ ClF ₂ O ₆ Na ⁺) 439.07, encontrado 439.30.
30	Me	H	H	CF ₃	Cl	H	ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ calculado para (C ₂₁ H ₂₂ ClF ₃ O ₆ NH ₄ ⁺) 480.14, encontrado 480.05.
31	Me	H	H	OCF ₃	F	H	ESI-MS [M+Na] ⁺ calculado para (C ₂₁ H ₂₂ F ₄ O ₇ Na ⁺) 485.12, encontrado 485.40.
32	CF ₃	F	H	F	H	F	ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ calculado para (C ₂₀ H ₁₈ F ₆ O ₆ NH ₄ ⁺) 486.13, encontrado 486.45.
33	Me	H	H	OMe	H	OMe	ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ calculado para (C ₂₂ H ₂₈ O ₈ NH ₄ ⁺) 438.21, encontrado 438.10.
34	Me	H	H	OMe	F	F	ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ calculado para (C ₂₁ H ₂₄ F ₂ O ₇ NH ₄ ⁺) 444.18, encontrado 444.20.

5

10

15

20

25

30

35

35	Me	H	H	F	OMe	F	ESI-MS [M+Na] ⁺ calculado para (C ₂₁ H ₂₄ F ₂ O ₇ Na ⁺) 449.14, encontrado 449.15.
36	Me	H	H	OCF ₃	H	F	ESI-MS [M+Na] ⁺ calculado para (C ₂₁ H ₂₂ F ₄ O ₇ Na ⁺) 485.12, encontrado 485.15.
37	Me	F	H	F	H	F	ESI-MS [M+Na] ⁺ calculado para (C ₂₀ H ₂₁ F ₃ O ₆ Na ⁺) 437.12, encontrado 437.00.
38	Me	H	H	F	cPr	H	ESI-MS [M+Na] ⁺ calculado para (C ₂₃ H ₂₇ FO ₆ Na ⁺) 441.17, encontrado 441.05.
39	Me	H	H	OMe	F	OMe	ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ calculado para (C ₂₂ H ₂₇ FO ₆ NH ₄ ⁺) 456.20, encontrado 456.25.
40	Me	H	F	H	Cl	Me	ESI-MS [M+Na] ⁺ calculado para (C ₂₁ H ₂₄ ClFO ₆ Na ⁺) 449.85, encontrado 449.4.
41	Me	H	H	Cl	CF ₃	H	ESI-MS [M+Na] ⁺ calculado para (C ₂₁ H ₂₂ ClF ₃ O ₆ Na ⁺) 485.83, encontrado 485.3.
42	Me	H	F	H	CF ₃	H	ESI-MS [M+Na] ⁺ calculado para (C ₂₁ H ₂₂ F ₄ O ₆ Na ⁺) 469.38, encontrado 469.4.
43	Me	H	F	H	H	OCF ₃	ESI-MS [M+Na] ⁺ calculado para (C ₂₁ H ₂₂ F ₄ O ₇ Na ⁺) 485.38, encontrado 485.4.
44	Me	H	F	H	H	Cl	ESI-MS [M+Na] ⁺ calculado para (C ₂₀ H ₂₂ ClFO ₆ Na ⁺) 435.83, encontrado 435.4.
45	Me	H	F	H	Me	F	ESI-MS [M+Na] ⁺ calculado para (C ₂₁ H ₂₄ F ₂ O ₆ Na ⁺) 433.4, encontrado 433.3.
46	Me	H	F	H	H	CF ₃	ESI-MS [M+Na] ⁺ calculado para (C ₂₁ H ₂₂ F ₄ O ₆ Na ⁺) 469.38, encontrado 469.4.
47	Me	H	F	H	Cl	F	ESI-MS [M+Na] ⁺ calculado para (C ₂₀ H ₂₁ ClF ₂ O ₆ Na ⁺) 453.82, encontrado 453.3.

5

10

15

20

25

30

35

48	Me	H	F	H	F	Cl	ESI-MS $[M+Na]^+$ calculado para $(C_{20}H_{21}ClF_2O_6Na^+)$ 453.82, encontrado 453.3.
49	Me	H	F	F	CF ₃	H	ESI-MS $[M+Na]^+$ calculado para $(C_{21}H_{21}F_5O_6Na^+)$ 487.37, encontrado 487.3.
50	Me	H	Cl	H	Me	F	ESI-MS $[M+Na]^+$ calculado para $(C_{21}H_{24}ClFO_6Na^+)$ 449.85, encontrado 449.4.
51	Me	H	H	F	H	OcPr	ESI-MS $[M+Na]^+$ calculado para $(C_{23}H_{27}FO_7Na^+)$ 457.16, encontrado 457.15.
52	Cl	F	H	F	H	F	ESI-MS $[M+NH_4]^+$ calculado para $(C_{19}H_{18}ClF_3O_6NH_4^+)$ 452.11, encontrado 452.10.
53	Me	H	H	F	cPr	F	ESI-MS $[M+NH_4]^+$ calculado para $(C_{23}H_{26}F_2O_6NH_4^+)$ 454.20, encontrado 454.20.
54	Me	H	F	H	H	cPr	ESI-MS $[M+Na]^+$ calculado para $(C_{23}H_{27}FO_6Na_2^+)$ 464.43, encontrado 464.5.
55	Me	H	OCF ₃	H	H	Cl	ESI-MS $[M+Na]^+$ calculado para $(C_{21}H_{22}ClF_3O_7Na^+)$ 501.83, encontrado 501.4.
56	Me	H	F	H	cPr	Cl	ESI-MS $[M+NH_4]^+$ calculado para $(C_{23}H_{26}ClFO_6NH_4^+)$ 470.17, encontrado 470.15.
57	Me	H	H	F	Me	H	ESI-MS $[M+NH_4]^+$ calculado para $(C_{21}H_{25}FO_6NH_4^+)$ 410.20, encontrado 410.20.
58	CF ₃	H	H	OMe	H	F	ESI-MS $[M+NH_4]^+$ calculado para $(C_{21}H_{22}F_4O_7NH_4^+)$ 480.16, encontrado 480.15.
59	CF ₃	H	H	F	H	CF ₃	ESI-MS $[M+NH_4]^+$ calculado para $(C_{21}H_{19}F_7O_6NH_4^+)$ 518.14, encontrado 518.10.
60	Me	H	H	F	H	Me	ESI-MS $[M+NH_4]^+$ calculado para $(C_{21}H_{25}FO_6NH_4^+)$ 410.20, encontrado 410.20.

5

10

15

20

25

30

35

61	Me	H	H	OMe	H	CF ₃	ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ calculado para (C ₂₂ H ₂₅ F ₃ O ₇ NH ₄ ⁺) 476.19, encontrado 476.25.
62	Me	H	H	F	H	cPr	ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ calculado para (C ₂₃ H ₂₇ FO ₆ NH ₄ ⁺) 436.21, encontrado 436.25.
63	Me	H	H	OMe	CH ₃	F	ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ calculado para (C ₂₂ H ₂₇ FO ₇ NH ₄ ⁺) 440.21, encontrado 440.25.
64	Me	H	H	F	CF ₃	F	ESI-MS [M+Na] ⁺ calculado para (C ₂₁ H ₂₁ F ₅ O ₆ Na ⁺) 487.12, encontrado 487.10.
65	Me	H	H	OMe	H	Me	ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ calculado para (C ₂₂ H ₂₈ O ₇ NH ₄ ⁺) 422.22, encontrado 422.20.
66	Me	H	H	Me	CF ₃	H	ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ calculado para (C ₂₂ H ₂₅ F ₃ O ₆ NH ₄ ⁺) 460.19, encontrado 460.15.
67	Me	H	H	CF ₃	CF ₃	H	ESI-MS [M+Na] ⁺ calculado para (C ₂₂ H ₂₂ F ₆ O ₆ Na ⁺) 519.12, encontrado 519.10.
68	Me	H	H	CF ₃	H	Me	ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ calculado para (C ₂₂ H ₂₅ F ₃ O ₆ NH ₄ ⁺) 460.19, encontrado 460.20.
69	Me	H	H	CF ₃	OMe	H	ESI-MS [M+2Na] ⁺ calculado para (C ₂₂ H ₂₅ F ₃ O ₇ Na ₂ ⁺) 504.2, encontrado 504.5.
70	Me	H	F	F	H	F	ESI-MS [M+Na] ⁺ calculado para (C ₂₀ H ₂₁ F ₃ O ₆ Na ⁺) 437.1, encontrado 437.4.
71	Me	H	H	F	OMe	Cl	ESI-MS [M+2Na] ⁺ calculado para (C ₂₁ H ₂₄ ClFO ₇ Na ₂ ⁺) 488.1, encontrado 488.5.
72	Me	H	H	OiPr	H	F	ESI-MS [M+2Na] ⁺ calculado para (C ₂₂ H ₂₉ FO ₇ Na ₂ ⁺) 482.2, encontrado 482.6.
73	Me	H	H	F	F	Cl	ESI-MS [M+Na] ⁺ calculado para (C ₂₀ H ₂₁ ClF ₂ O ₆ Na ⁺) 453.1, encontrado 453.3.

5

10

15

20

25

30

35

74	Me	H	H	CF ₃	H	CF ₃	ESI-MS [M+Na] ⁺ calculado para (C ₂₂ H ₂₂ F ₆ O ₆ Na ⁺) 519.13, encontrado 519.4
75	Me	H	H	CF ₃	H	H	ESI-MS [M+Na] ⁺ calculado para (C ₂₁ H ₂₃ F ₃ O ₆ Na ⁺) 451.15, encontrado 451.3.
76	Me	H	H	OMe	CF ₃	H	ESI-MS [M+Na] ⁺ calculado para (C ₂₂ H ₂₅ F ₃ O ₇ Na ⁺) 481.2, encontrado 481.4.
77	Me	H	H	F	H	H	ESI-MS [M+2Na] ⁺ calculado para (C ₂₀ H ₂₃ FO ₆ Na ₂ ⁺) 424.15, encontrado 424.4.
78	Me	H	H	OEt	H	F	ESI-MS [M+Na] ⁺ calculado para (C ₂₁ H ₂₃ F ₃ O ₆ Na ⁺) 451.15, encontrado 451.3.
79	Me	H	H	CF ₂ C F ₃	H	H	ESI-MS [M+Na] ⁺ calculado para (C ₂₂ H ₂₅ F ₃ O ₇ Na ⁺) 481.2, encontrado 481.4.
80	CF ₃	H	H	F	CF ₃	H	ESI-MS [M+2Na] ⁺ calculado para (C ₂₀ H ₂₃ FO ₆ Na ₂ ⁺) 424.15, encontrado 424.4.
81	Me	H	H	F	OEt	H	ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ calculado para (C ₂₂ H ₂₇ FO ₇ NH ₄ ⁺) 440.21, encontrado 440.25.
82	Me	H	F	H	OMe	F	ESI-MS [M+Na] ⁺ calculado para (C ₂₁ H ₂₄ F ₂ O ₇ Na ⁺) 449.14, encontrado 449.15.
83	Me	H	H	F	CH ₂ N Me ₂	H	ESI-MS [M+1] ⁺ calculado para (C ₂₃ H ₃₀ FNO ₆) 435.21, encontrado 436.3.
84	Me	H	H	F	Me	Me	ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ calculado para (C ₂₂ H ₂₇ FO ₆ NH ₄ ⁺) 424.21, encontrado 424.25.
85	Me	H	H	F	H	CHF ₂	ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ calculado para (C ₂₁ H ₂₃ F ₃ O ₆ NH ₄ ⁺) 446.18, encontrado 446.15.
86	Me	H	H	CHF ₂	H	CHF ₂	ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ calculado para (C ₂₂ H ₂₄ F ₄ O ₆ NH ₄ ⁺) 478.18, encontrado 478.15.
87	Me	H	H	OMe	CF ₃	F	ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ calculado para (C ₂₂ H ₂₄ F ₄ O ₇ NH ₄ ⁺) 494.18, encontrado 494.25.

5

10

15

20

25

30

35

88	Me	H	H	F	F	Me	ESI-MS $[M+NH_4]^+$ calculado para $(C_{21}H_{24}F_2O_6NH_4^+)$ 428.19, encontrado 428.15.
89	Me	H	H	F	iPr	F	ESI-MS $[M+NH_4]^+$ calculado para $(C_{23}H_{28}F_2O_6NH_4^+)$ 456.22, encontrado 456.25.
90	Me	H	H	OiPr	H	CF ₃	ESI-MS $[M+NH_4]^+$ calculado para $(C_{24}H_{29}F_3O_7NH_4^+)$ 504.22, encontrado 504.25.
91	Me	H	H	F	OiPe	F	ESI-MS $[M+NH_4]^+$ calculado para $(C_{24}H_{30}F_2O_7NH_4^+)$ 486.23, encontrado 486.30.
92	Me	H	H	F	Pr	F	ESI-MS $[M+NH_4]^+$ calculado para $(C_{23}H_{28}F_2O_6NH_4^+)$ 456.22, encontrado 456.20.
93	Me	H	H	F	OiPr	F	ESI-MS $[M+NH_4]^+$ calculado para $(C_{23}H_{28}F_2O_7NH_4^+)$ 472.21, encontrado 472.30.
94	Me	H	H	F	Et	F	ESI-MS $[M+Na]^+$ calculado para $(C_{22}H_{26}F_2O_6Na^+)$ 447.16, encontrado 447.20.
95	Me	H	H	F	CHO HMe	F	ESI-MS $[M+NH_4]^+$ calculado para $(C_{22}H_{26}F_2O_7NH_4^+)$ 458.20, encontrado 458.15.
96	Me	H	H	F	OCH F ₂	F	ESI-MS $[M+NH_4]^+$ calculado para $(C_{21}H_{22}F_4O_7NH_4^+)$ 480.16, encontrado 480.25.
97	CF ₃	H	H	F	F	F	ESI-MS $[M+Na]^+$ calculado para $(C_{20}H_{18}F_6O_6Na^+)$ 491.09, encontrado 490.95.
98	Me	H	H	H	F	H	ESI-MS $[M+NH_4]^+$ calculado para $(C_{20}H_{23}FO_6NH_4^+)$ 396.18, encontrado 396.25.
99	Me	H	H	H	Cl	H	ESI-MS $[M+NH_4]^+$ calculado para $(C_{20}H_{23}ClO_6NH_4^+)$ 412.15, encontrado 412.15.
100	Me	H	H	H	cPr	H	ESI-MS $[M+NH_4]^+$ calculado para $(C_{23}H_{28}O_6NH_4^+)$ 418.22, encontrado 418.20.

5

10

15

20

25

101	Me	H	H	F	OCF ₃	F	ESI-MS [M+Na] ⁺ calculado para (C ₂₁ H ₂₁ F ₅ O ₇ Na ⁺) 503.11, encontrado 503.15.
102	Me	H	H	F	CH ₂ O Me	F	ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ calculado para (C ₂₂ H ₂₆ F ₂ O ₇ NH ₄ ⁺) 458.20, encontrado 458.25.
103	Me	H	H	F	CCH	F	ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ calculado para (C ₂₂ H ₂₂ F ₂ O ₆ NH ₄ ⁺) 438.17, encontrado 438.20.
104	Me	H	H	F	NMe ₂	F	ESI-MS [M+H] ⁺ calculado para (C ₂₂ H ₂₇ F ₂ NO ₆ H ⁺) 440.19, encontrado 440.15.
105	Me	H	H	H	CF ₃	H	ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ calculado para (C ₂₁ H ₂₃ F ₃ O ₆ NH ₄ ⁺) 446.18, encontrado 446.20.
106	Me	H	H	OMe	F	CF ₃	ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ calculado para (C ₂₂ H ₂₄ F ₄ O ₇ NH ₄ ⁺) 494.18, encontrado 494.15.
107	Me	H	H	F	CHO HMe	F	ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ calculado para (C ₂₂ H ₂₆ F ₂ O ₇ NH ₄ ⁺) 458.20, encontrado 458.15.
108	Me	H	H	F	CHO HMe	F	ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ calculado para (C ₂₂ H ₂₆ F ₂ O ₇ NH ₄ ⁺) 458.20, encontrado 458.15.
109	Me	H	H	F	H	N(CH ₃) ₂	ESI-MS [M+H] ⁺ calculado para (C ₂₂ H ₂₈ FNO ₆ H ⁺) 422.20, encontrado 422.25.
110	Me	H	H	CF ₃	F	F	ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ calculado para (C ₂₁ H ₂₁ F ₅ O ₆ NH ₄ ⁺) 482.16, encontrado 482.14.

30

Protocolos biológicos utilizados para evaluar los compuestos de la invención

Mediante los siguientes ensayos se determinó la actividad de los compuestos de los Ejemplos 1-108 precedentes como antagonistas/inhibidores de FimH, y los resultados se exponen en la Tabla 2. Los resultados no proporcionados significan que aún no se ha analizado la actividad.

35

ENSAYO DE INHIBICION DE HEMAGLUTINACIÓN (HAI)

El ensayo de inhibición de hemaglutinación (HAI) se llevó a cabo con bacterias UT189 y glóbulos rojos de conejillo de Indias, como se ha descrito con anterioridad (S. J. Hultgren, W. R.

Schwan, A. J. Schaeffer, J. L. Duncan Infect. Immun. 1986, 54, 613-620 y Jarvis, C.; Han, Z.; Kalas, V.; Klein, R.; Pinkner, J. S.; Ford, B.; Binkley, J.; Cusumano, C. K.; Cusumano, Z.; Mydock-McGrane, L.; Hultgren, S. J.; Janetka, J. W., ChemMedChem 2016, 11, 367–373). Los resultados se indican en la Tabla 2. Los valores no indicados no han sido analizados.

5 Ensayos generales para obtener los valores de AUC oral h* μ m, % de F y % de EU p.o.

1.1 Animales

Se adquirieron ratas Wistar Han macho de Vital River Laboratory Animal Technology Co. Ltd. (Beijing, China). Los animales tenían aproximadamente 6-8 semanas de edad y pesos corporales de 200-300 g en la fecha de administración. Los animales se alojaron en un ambiente con ciclos de 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad, y tenían acceso libre a comida y agua. Todos los animales recibieron alimentos antes de la administración. Los estudios fueron aprobados por el Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC) de Pharmaron.

1.2 Diseño del estudio

Se asignaron ratas macho Wistar Han (n = 3 por grupo de dosis) a 1 grupo como se muestra en la siguiente tabla. El artículo de prueba se administró en forma de infusión intravenosa durante 1 hora (1 mg/kg) a 5 mL/kg/h. Transcurridas 48 h, los animales recibieron una dosis oral única (5 mg/kg, forma libre) a un volumen de dosis de 10 mL/kg, respectivamente. Se recolectaron muestras de sangre en diversos puntos temporales tras la infusión IV y las administraciones p.o. Se recolectaron muestras de orina en diversos puntos temporales después de la infusión IV y las administraciones p.o.

Grupo	Nivel de dosis (mg/kg)	Velocidad de infusión (mL/kg/h)	Volumen de dosis (mL/kg)	Conc. (mg/mL)	Vía de administración	No. de animales
1	1	5	-	0.2	Infusión IV	3/grupo
2	5	-	10	0.5	PO	3/grupo

1.3 Preparación de las formulaciones

Preparación de la dosis para la administración por infusión IV (1 mg/kg):

El artículo de prueba se disolvió en DMSO, utilizando agitación por remolino y ultrasonido, para obtener una solución madre. Una parte alícuota de la solución madre se mezcló con HP- β -CD al 10% en solución salina, con agitación por remolino, para obtener una solución con una concentración de 0.2 mg/ml de artículo de prueba.

Preparación de la dosis para la administración p.o. (5 mg/kg):

El artículo de prueba se añadió a metilcelulosa al 1%, utilizando agitación por remolino y ultrasonido, para obtener una suspensión homogénea con concentración de 0.5 mg/mL de artículo de prueba.

1.4 Recolección de muestras

5 **Muestras de sangre:**

Para la administración por infusión IV (1 mg/kg) se tomaron muestras de sangre de cada animal transcurridas 0, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.08, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 3, 5, 8, 12, 24 horas después de la administración.

10 Para la administración p.o. (5 mg/kg) se recolectaron muestras de sangre de cada animal transcurridas 0, 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24 horas después de la administración.

Se tomaron muestras de sangre (50 µL) de cada animal a través de una vena yugular. Se introdujeron estas muestras de sangre en tubos que contenían K₂EDTA. La sangre entera se mezcló con el mismo volumen de agua y se invirtió varias veces. Las muestras de sangre se guardaron a -75±15°C hasta el análisis.

15 **Muestras de orina:**

Para la administración por infusión IV (1 mg/kg), se recolectaron muestras de orina de cada animal a las 0-4, 4-8, 8-12, 12-24 horas después de la administración.

Para la administración p.o. (5 mg/kg), se recolectaron muestras de orina de cada animal a las 0-4, 4-8, 8-12, 12-24 horas después de la administración.

20 Las muestras de orina se recolectaron de manera continua en recipientes mantenidos sobre hielo seco, a los intervalos descritos a continuación, y se guardaron a -80°C hasta el análisis.

1.5 Preparación de soluciones estándar para el análisis LC-MS/MS

25 10 mg/mL de la solución madre del artículo de prueba se diluyeron con DMSO para obtener una solución madre estándar de 1 mg/mL (forma libre).

30 Se prepararon soluciones de trabajo estándar para calibración a concentraciones de 5, 10, 20, 50, 100, 500, 1000, 5000 y 10000 ng/mL mediante dilución en serie de la solución madre estándar, en acetonitrilo al 50% en agua. Se prepararon soluciones de trabajo para control de calidad (CC) a concentraciones de 10, 500 y 8000 ng/mL mediante dilución en serie de la solución madre estándar, en acetonitrilo al 50% en agua. Estas muestras para control de calidad (CC) se prepararon el día del análisis de la misma manera que los estándares de calibración.

1.6 Tratamiento de las muestras

35 Se añadieron 5 µL de cada solución patrón de trabajo para calibración (5, 10, 20, 50, 100, 500, 1000, 5000 y 10000 ng/mL) a 50 mL de blanco de sangre de rata Wistar Han (blanco = sangre:agua 1:1) u orina para conseguir los patrones para calibración de 0.5-1000 ng/mL (0.5, 1, 2, 5, 10, 50, 100, 500, 1000 ng/mL) en un volumen total de 55 µL. Se prepararon muestras para CC a 1 ng/mL (bajo), 50 ng/mL (medio), 800 ng/mL (alto) para la sangre u orina,

independientemente de las utilizadas para las curvas de calibración. Estas muestras para CC se prepararon el día del análisis de la misma manera que los estándares de calibración.

Se mezclaron 55 μ L de estándares, 55 μ L de muestras para CC o 55 μ L de muestras no conocidas (50 μ L de sangre u orina con 5 μ L de acetonitrilo al 50%) completando hasta 200 ml con acetonitrilo que contenía estándar interno (EI) (dexametasona) para precipitar proteínas. A continuación, las muestras se agitaron con remolino durante 30 s. Después de centrifugar a 4°C y 4700 rpm durante 30 minutos se inyectaron 5 μ L del sobrenadante en el sistema de cromatografía líquida con espectrometría de masas ("LC-MS", por sus siglas en inglés)/espectrometría de masas ("MS", por sus siglas en inglés) para su análisis cuantitativo.

1.7 Análisis farmacocinético

Las concentraciones del artículo de prueba en sangre y orina para cada animal después de la infusión IV a 1 mg/kg y p.o. a 5 mg/kg, se utilizaron para calcular los parámetros farmacocinéticos mediante el empleo de un análisis no compartimental (Phoenix TM WinNonlin® 7.0). Para el cálculo del área bajo la curva ("AUC", por sus siglas en inglés) se utilizó el algoritmo trapezoidal lineal.

AUC oral h*uM: Área bajo el perfil de concentración sanguínea-tiempo (unidades: h* μ M) después de la administración oral

% de F: Biodisponibilidad oral (en %) derivada de la relación entre las AUCs normalizadas con respecto a la dosis después de la administración p.o. e IV.

% de EU p.o.: Porcentaje de la dosis oral eliminada sin alterar en la orina (EU: excreción urinaria)

Tabla 2

Número de ejemplo	Título de HAI CE>90	AUC oral h*uM	% de F	% de EU p.o.
1	"++++"	"+"	"++"	"++"
2	"++++"	"+++"	"++"	"++"
3	"++++"	"+++"	"++"	"++"
4	"++++"	"+"	"++"	"++"
5	"++++"	"++"	"++"	"++"
6	"++++"	"+"	"++"	"++"
7	"++++"	"+++"	"+++"	"+++"
8	"++++"	"+"	"+++"	"++"
9	"++++"	"++"	"+++"	"+++"
10	"++++"			
11	"++++"	"++"	"+++"	"++"

5

10

15

20

25

30

35

12	“+++”			
13	“+++”			
14	“+++”			
15	“++++”	“+”	“++”	“++”
16	“++++”	“++”	“++”	“++”
17	“+++”			
18	“+++”			
19	“++++”			
20	“++++”			
21	“+++”			
22	“++++”			
23	“+++”			
24	“++++”	“+”	“++”	“++”
25	“++++”			
26	“++++”			
27	“+++”			
28	“+”			
29	“+++”			
30	“++++”			
31	“+++”			
32	“++++”	“+”	“++”	“++”
33	“++++”			
34	“++++”			
35	“++++”			
36	“++++”			
37	“++++”			
38	“+++”			
39	“++++”			
40	“+++”			
41	“++++”			
42	“+++”			
43	“+++”			
44	“+++”			
45	“++++”			

5

10

15

20

25

30

35

46	“+++”			
47	“++++”			
48	“+++”			
49	“+++”			
50	“+++”			
51	“++++”			
52	“+++”			
53	“++++”			
54	“+++”			
55	“+++”			
56	“+++”			
57	“+++”			
58	“++++”			
59	“++++”			
60	“+++”			
61	“++++”	“++”	“++”	“+”
62	“+++”			
63	“++++”			
64	“++++”	“++”	“++”	“++”
65	“+++”			
66	“++++”			
67	“++++”			
68	“++++”			
69	“++++”			
70	“++++”			
71	“++++”			
72	“++++”			
73	“++++”	“+”	“++”	“++”
74	“++++”	“++”	“++”	“+”
75	“+++”			
76	“++++”			
77	“+++”			
78	“++++”			
79	“+++”			

5

10

15

20

25

30

35

80	“++++”			
81	“++++”			
82	“++++”			
83	“++++”			
84	“++++”			
85	“++++”			
86	“++++”			
87	“++++”			
88	“++++”			
89	“++++”			
90	“+++”			
91	“++++”			
92	“++++”			
93	“++++”	“+”	“++”	“+”
94	“++++”	“+”	“++”	“+”
95	“++++”			
96	“++++”			
97	“++++”			
98	“+++”			
99	“+++”			
100	“+++”			
101	“++++”	“+”	“++”	“+”
102	“++++”			
103	“++++”			
104	“++++”			
105	“+++”			
106	“++++”			
107	“++++”			
108	“++++”			
109	“++++”			
110	“++++”			

Leyenda para la Tabla 2

5

	AUC oral h* μ M n=3	% de F	% de EU p.o.
“+”	<0.5 h. μ M	<10%	<0.5%
“++”	0.5<=x<=1 h. μ M	10<=x<=30%	0.5<=x<=5%
“+++”	>1 h. μ M	>30%	>5%

10

HAI nM	
<50	“++++”
50-200	“+++”
201-1000	“++”
>1000	“+”

15

A partir de la descripción anterior, un experto en la técnica puede determinar fácilmente las características esenciales de esta invención y, sin apartarse del espíritu y alcance de la misma, puede realizar diversos cambios y modificaciones de la invención para adaptarla a diversos usos y condiciones.

20

25

30

35