

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 989 065**

51 Int. Cl.:

<b>C07H 17/02</b>	(2006.01)	<b>A61P 43/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/706</b>	(2006.01)		
<b>A61P 1/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 9/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 11/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 17/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 19/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 29/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 35/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 37/06</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.05.2021 PCT/CA2021/050725**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **02.12.2021 WO21237364**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.05.2021 E 21813912 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2024 EP 4157853**

54 Título: **Precusores del inhibidor de la PDE4 bioactivados de la microbiota intestinal**

30 Prioridad:

**28.05.2020 US 202063031023 P**

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

**25.11.2024**

73 Titular/es:

**GIANT PHARMA INC. (100.0%)  
1000 De La Gauchetière Ouest, Bureau 2100  
Montréal, QC H3B 4W5, CA**

72 Inventor/es:

**CÔTÉ, BERNARD**

74 Agente/Representante:

**DURAN-CORRETJER, S.L.P**

ES 2 989 065 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Precusores del inhibidor de la PDE4 bioactivados de la microbiota intestinal

## 5 REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica la prioridad y el beneficio de la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos Núm. 63/031,023, presentada el 28 de mayo de 2020.

## 10 ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR

(a) Sector

15 El objeto que se da a conocer se refiere generalmente a compuestos que son profármacos glucósidos de inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (PDE4). En particular, la presente invención se refiere a etano piridonas di-aril-sustituídas conjugadas con (a) un  $\beta$ -D-glucurónido, (b) un  $\alpha$ -D-glucurónido, (c) un  $\beta$ -D-glucopiranosido, (d) un  $\alpha$ -D-glucopiranosido, (e) un  $\beta$ -D-galactopiranosido, (f) un  $\alpha$ -D-galactopiranosido, (g) un  $\beta$ -D-manopiranosido, (h) un  $\alpha$ -D-manopiranosido, (i) una *N*-acetil- $\beta$ -D-glucosaminida, (j) una *N*-acetil- $\alpha$ -D-glucosaminida, (k) una *N*-acetil- $\beta$ -D-galactosaminida, (l) una *N*-acetil- $\alpha$ -D-galactosaminida, (m) 20 una  $\beta$ -D-glucosaminida, (n) una  $\alpha$ -D-glucosaminida, (o) una  $\beta$ -D-galactosaminida, (p) una  $\alpha$ -D-galactosaminida, (q) un  $\beta$ -D-fucopiranosido, (r) un  $\alpha$ -L-fucopiranosido, (s) un  $\alpha$ -L-ramnopiranosido, (t) un  $\alpha$ -L-arabinofuranósido, (u) un  $\beta$ -D-ribofuranósido, (v) un polisacárido tal como un  $\beta$ -D-celobiósido o un  $\alpha$ -D-celobiósido o un  $\beta$ -*N,N*-diacetil quitobiósido, (w) un D-xilopiranosido, (x) un D-xilofuranósido, (y) un  $\beta$ -D-galacturónido o (z) un resto  $\alpha$ -D- galacturónido que es un profármaco específico de colon de los 25 inhibidores de PDE4.

(b) Estado de la técnica anterior relacionado

30 Se conoce el monofosfato de adenosina cíclico (monofosfato de adenosina cíclico 3', 5', "cAMP" o "AMP cíclico") como segundo mensajero de hormonas que incluyen epinefrina, glucagón, calcitonina, corticotrofina, lipotropina, hormona luteinizante, norepinefrina, hormona paratiroidea, hormona estimulante de la tiroides y vasopresina. Por tanto, el cAMP media las respuestas celulares a las hormonas. El AMP cíclico también media las respuestas celulares a diversos neurotransmisores.

35 Las fosfodiesterasas ("PDE") son una familia de enzimas que metabolizan los nucleótidos cíclicos 3', 5' a monofosfatos de nucleósidos 5', lo que termina la actividad del segundo mensajero del cAMP. Una fosfodiesterasa particular, la fosfodiesterasa-4 ("PDE4", también conocida como "PDE-IV"), que es una PDE tipo IV de alta afinidad, específica de cAMP, ha generado interés como dianas potenciales para el desarrollo de nuevos compuestos antiinflamatorios. Se sabe que la PDE4 existe como, como mínimo, cuatro isoenzimas 40 (A, B, C y D), cada una de las cuales es codificada por un gen distinto. Se cree que cada uno de los cuatro productos génicos de PDE4 conocidos desempeña funciones variables en las respuestas alérgicas y/o inflamatorias. Por tanto, se cree que la inhibición de PDE4, particularmente las isoformas específicas de PDE4 que producen respuestas perjudiciales, puede afectar beneficiosamente los síntomas de alergia e inflamación. Sería deseable dar a conocer nuevos compuestos y composiciones que inhiban la actividad de 45 PDE4.

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) es una citocina que es liberada principalmente por fagocitos mononucleares en respuesta a inmunoestimuladores. El TNF $\alpha$  puede potenciar la mayoría de los procesos celulares, tales como la diferenciación, el reclutamiento, la proliferación y la degradación proteolítica. A 50 niveles bajos, el TNF- $\alpha$  confiere protección contra agentes infecciosos, tumores y daño tisular. Pero el TNF- $\alpha$  también tiene una función en muchas enfermedades. Cuando se administra a mamíferos o seres humanos, el TNF- $\alpha$  provoca o agrava la inflamación, fiebre, efectos cardiovasculares, hemorragia, coagulación y respuestas de fase aguda similares a las que se observan durante infecciones agudas y estados de shock. Se ha implicado la producción de TNF- $\alpha$  potenciada o no regulada a una serie de enfermedades y afecciones 55 médicas, por ejemplo, cánceres, tales como tumores sólidos y tumores desarrollados en la sangre; cardiopatías, tales como insuficiencia cardíaca congestiva; y enfermedades víricas, genéticas, inflamatorias, alérgicas y autoinmunitarias.

También son dolencias prevalentes y problemáticas enfermedades inflamatorias tales como la artritis, las 60 afecciones artríticas relacionadas (por ejemplo, la artrosis y artritis reumatoide), la enfermedad inflamatoria intestinal (por ejemplo, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa), sepsis, psoriasis, artritis psoriásica, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y las enfermedades pulmonares inflamatorias. El TNF- $\alpha$  tiene una función central en la respuesta inflamatoria y la administración de sus antagonistas bloquea las respuestas crónicas y agudas en modelos animales de enfermedad 65 inflamatoria.

Los compuestos farmacéuticos tales como los inhibidores de PDE4 que pueden bloquear la actividad o inhibir la producción de ciertas citocinas, incluido el TNF- $\alpha$ , pueden ser tratamientos beneficiosos para tratar o prevenir enfermedades inflamatorias implicadas por el TNF- $\alpha$ .

La colitis ulcerosa es una enfermedad intestinal inflamatoria crónica recurrente que afecta el revestimiento del colon y el recto. Las terapias actuales incluyen 5-aminosalicilatos, corticosteroides, agente inmunomodulador, supresores de TNF- $\alpha$  tales como infliximab (Remicade™), adalimumab (Humira™), golimumab (Simponi™) y el supresor de  $\alpha$ 4 $\beta$ 7 integrinas tales como vedolizumab (Entyvio™).

Los inhibidores de PDE4 son bien conocidos por suprimir la síntesis de la citocina proinflamatoria TNF- $\alpha$  que tiene un papel crucial en la patogenia de la colitis ulcerosa. La eficacia demostrada de los supresores de TNF- $\alpha$  en el tratamiento de la colitis ulcerosa respalda aún más la utilidad de los inhibidores de la PDE4 como tratamiento alternativo.

Uno de los primeros medicamentos que se utilizan en el tratamiento de la colitis ulcerosa es un profármaco llamado sulfasalazina. El resto de sulfonamida actúa como portador para administrar el componente activo ácido 5-aminosalicílico (5-ASA, también conocido como mesalazina o mesalamina) al colon. La acción bacteriana específica de la microbiota colónica es responsable de la escisión del enlace diazoico de la sulfasalazina.

El corticosteroide budesonida tópico administrado por vía oral como una formulación de liberación controlada específica para el colon (Uceris™), que reduce la exposición sistémica, es eficaz en el tratamiento de la colitis ulcerosa y minimiza los efectos secundarios (Sandborn et al. Gastroenterología 2012, 143, 1218).

El fundamento principal del tratamiento tópico en el tratamiento de la colitis ulcerosa es que trata directamente la mucosa del colon inflamado y minimiza los efectos secundarios sistémicos.

En la disposición oral de fármacos activos en el cuerpo, se sabe que durante la recirculación intrahepática, se reabsorben una variedad de conjugados de glucurónido de fármacos que experimentan excreción biliar en el tracto gastrointestinal y se hidrolizan por la  $\beta$ -glucuronidasa colónica para liberar el principio activo original.

Las bacterias que colonizan el intestino de los mamíferos poseen un amplio repertorio de enzimas procesadoras de carbohidratos tales como, pero no restringidas a, hidrolasas de glucósidos (glucosidasas), liasas de polisacáridos y esterasas de carbohidratos con capacidades degradantes y metabólicas (Flint et al. Gut Microbes, 2012, 3(4), 289).

Numerosas compañías han invertido en el desarrollo de inhibidores específicos de la PDE4 como agentes antiinflamatorios, dos de los cuales, roflumilast (Daliresp™, Takeda, COPD) y apremilast (Otezla™, Celgene, psoriasis/artritis psoriásica) han obtenido la aprobación de la agencia reguladora y llegan al mercado. Apremilast también ha demostrado su capacidad para inducir y mantener la remisión clínica hasta 52 semanas en pacientes que padecen colitis ulcerosa de moderada a grave en un ensayo clínico de fase 2 (Danese, S. et al. Clin. Gastroenterol. Hepato. 2020, 18(11), 2526-2534). Independientemente de la indicación, un efecto secundario común de estos tratamientos ha sido dolor de cabeza y trastornos gastrointestinales tales como náuseas, emesis y diarrea. Se puede encontrar una técnica anterior relacionada adicional en los documentos Li Chun et al.: Drug Metabolism and Disposition, Pharmacology and Experimental Therapeutics, vol. 30, n.º 3(1), 2001, págs. 232-241, patentes WO2004/005258 A1, WO01/70738 A2 y CA 2369323 A1.

Por consiguiente, existe la necesidad de compuestos inhibidores de PDE4 que reduzcan o mitiguen las desventajas de los compuestos conocidos en la técnica.

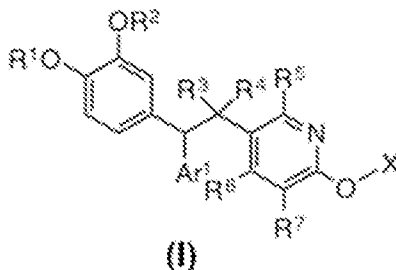
Por consiguiente, existe la necesidad de compuestos inhibidores de PDE4 que provoquen poco o ningún dolor de cabeza, náuseas, emesis y/o diarrea.

## CARACTERÍSTICAS

La presente invención se refiere a compuestos que son profármacos glucósidos de inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (PDE4). En particular, la presente invención se refiere a etano piridonas di-aril-sustituidas conjugadas con (a) un  $\beta$ -D-glucurónido, (b) un  $\alpha$ -D-glucurónido, (c) un  $\beta$ -D-glucopiranosido, (d) un  $\alpha$ -D-glucopiranosido, (e) un  $\beta$ -D-galactopiranosido, (f) un  $\alpha$ -D-galactopiranosido, (g) un  $\beta$ -D-manopiranosido, (h) un  $\alpha$ -D-manopiranosido, (i) una *N*-acetil- $\beta$ -D-glucosaminida, (j) una *N*-acetil- $\alpha$ -D-glucosaminida, (k) una *N*-acetil- $\beta$ -D-galactosaminida, (l) una *N*-acetil- $\alpha$ -D-galactosaminida, (m) una  $\beta$ -D-glucosaminida, (n) una  $\alpha$ -D-glucosaminida, (o) una  $\beta$ -D-galactosaminida, (p) una  $\alpha$ -D-galactosaminida, (q) un  $\beta$ -D-fucopiranosido, (r) un  $\alpha$ -L-fucopiranosido, (s) un  $\alpha$ -L-ramnopiranosido, (t) un  $\alpha$ -L-arabinofuranósido, (u) un  $\beta$ -D-ribofuranósido,

(v) un polisacárido tal como un  $\beta$ -D-celobiósido o un  $\alpha$ -D-celobiósido o un  $\beta$ -N,N-diacetil quitobiósido, (w) un D-xilopiranosido, (x) un D-xilofuranósido, (y) un  $\beta$ -D-galacturónido o (z) un resto  $\alpha$ -D-galacturónido que es un profármaco específico de colon de los inhibidores de PDE4.

5 Según una realización, se da a conocer un compuesto de fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

10

X es un  $\beta$ -D-glucurónido, un  $\alpha$ -D-glucurónido, un  $\beta$ -D-glucopiranosido, un  $\alpha$ -D-glucopiranosido, un  $\beta$ -D-galactopiranosido, un  $\alpha$ -D-galactopiranosido, un  $\beta$ -D-manopiranosido, un  $\alpha$ -D-manopiranosido, una N-acetil- $\beta$ -D-glucosaminida, una N-acetil- $\alpha$ -D-glucosaminida, una N-acetil- $\beta$ -D-galactosaminida, una N-acetil- $\alpha$ -D-galactosaminida, una  $\beta$ -D-glucosaminida, una  $\alpha$ -D-glucosaminida, una  $\beta$ -D-galactosaminida, una  $\alpha$ -D-galactosaminida, un  $\beta$ -D-fucopiranosido, un  $\alpha$ -L-fucopiranosido, un  $\alpha$ -L-ramnopiranosido, un  $\alpha$ -L-arabinofuranósido, un  $\beta$ -D-ribofuranósido, un  $\beta$ -D-celobiósido, un  $\alpha$ -D-celobiósido, un  $\beta$ -N,N-diacetil quitobiósido, un D-xilopiranosido, un D-xilofuranósido, un  $\beta$ -D-galacturónido o un  $\alpha$ -D-galacturónido;

15

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente -alquilo C<sub>1-6</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cualquiera de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1-6 halógenos independientes;

20

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son cada uno independientemente H, o -alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son cada uno independientemente H, halógeno, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(O)alquilo C<sub>1-6</sub> o CN;

Ar<sup>1</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

25

- (a) 6-R<sup>8</sup>-3-piridilo o 6-R<sup>9</sup>-3-piridilo,
- (b) 2-R<sup>8</sup>-5-tiazolilo o 5-R<sup>8</sup>-2-tiazolilo,
- (c) 2-R<sup>8</sup>-5-pirimidinilo o 2-R<sup>9</sup>-5-pirimidinilo,
- (d) 6-R<sup>8</sup>-3-piridazinilo o 6-R<sup>9</sup>-3-piridazinilo,
- (e) 5-R<sup>8</sup>-2-furilo,
- (f) 5-R<sup>8</sup>-2-tienilo,
- (g) 2-R<sup>8</sup>-5-oxazolilo o 5-R<sup>8</sup>-2-oxazolilo,
- (h) 5-R<sup>8</sup>-3-isoxazolilo o 3-R<sup>8</sup>-5-isoxazolilo,
- (i) 5-R<sup>8</sup>-3-isotiazolilo o 3-R<sup>8</sup>-5-isotiazolilo, y
- (j) *p*-R<sup>8</sup>-fenilo;

30

35

R<sup>8</sup> se selecciona del grupo que consiste en: H, halógeno, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -alquilAr<sup>2</sup> C<sub>1-6</sub>, Ar<sup>2</sup>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquiltio C<sub>1-6</sub>, CN, -C(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)OH, -C(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)Oalquilo C<sub>1-6</sub>, -C(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)OAr<sup>2</sup>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -SO<sub>2</sub>NHC(O)Ar<sup>2</sup>, -C(O)alquilo C<sub>1-6</sub> y -C(O)Ar<sup>2</sup>, R<sup>9</sup> se selecciona del grupo que consiste en: -NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>13</sup>, -NR<sup>12</sup>C(O)NHR<sup>13</sup>, -NR<sup>12</sup>SO<sub>2</sub>Ar<sup>2</sup> y -NR<sup>12</sup>CO<sub>2</sub>Ar<sup>2</sup>;

40

R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son cada uno independientemente H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o Ar<sup>2</sup>; o cuando R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son -alquilo C<sub>1-6</sub>, pueden conectarse entre sí a través de un alquilo C<sub>1-3</sub> para formar cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

45

R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son cada uno independientemente H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o -alquilAr<sup>2</sup> C<sub>1-6</sub>;

o cuando R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son -alquilo C<sub>1-6</sub>, pueden conectarse entre sí a través de un alquilo C<sub>1-3</sub> para formar un heterocicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

Ar<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en: fenilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinoxalinilo, furilo, benzofurilo, dibenzofurilo, tienilo, benzotienilo, pirrolilo, indolilo, pirazolilo, indazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo y tetrazolilo;

50

estando cada Ar<sup>2</sup> sin sustituir o sustituido con 1-3 miembros seleccionados del grupo que consiste en: halo, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -haloalquilo C<sub>1-6</sub>, CN, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquiltio C<sub>1-6</sub>, -C(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)OH, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, y -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

55

El  $\beta$ -D-glucurónido puede ser ácido  $\beta$ -D-glucurónico,  $\beta$ -D-glucuronidato de metilo, 2,3,4-tri-O-acetil- $\beta$ -D-glucuronidato de metilo, 2,3,4-tri-O-acetil- $\beta$ -D-glucuronidato de etilo,  $\beta$ -D-glucuronidato de etilo,  $\beta$ -D-glucuronidato de *i*-propilo,  $\beta$ -D-glucuronidato de *terc*-butilo o metilo  $\beta$ -D-glucuronamida.

El  $\beta$ -D-glucopiranosido puede ser  $\beta$ -D-glucopiranosilo, 2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosilo o 3,4,6-tri-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosilo.

5 El  $\beta$ -D-galactopiranosido puede ser  $\beta$ -D-galactopiranosilo o 2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-galactopiranosilo.

El  $\alpha$ -D-manopiranosido puede ser  $\alpha$ -D-manopiranosilo o 2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\alpha$ -D-manopiranosilo.

La  $\beta$ -D-glucosaminida puede ser  $\beta$ -D-glucosaminilo o  $\alpha$ -D-glucosaminilo.

10

La *N*-acetil- $\beta$ -D-glucosaminida puede ser *N*-acetil- $\beta$ -D-glucosaminilo, 3,4,6-tri-O-acetil-*N*-acetil- $\beta$ -D-glucosaminilo, *N,N,N*-trimetil- $\beta$ -D-glucosaminilo o *N,N*-dimetil- $\beta$ -D-glucosaminilo.

El  $\beta$ -D-celobiosido puede ser  $\beta$ -D-celobiosilo, o 2,3,6,2',3',4',6'-hepta-O-acetil- $\beta$ -D-celobiosilo.

15

El Ar<sup>1</sup> puede ser 6-R<sup>8</sup>-3-piridilo o 2-R<sup>8</sup>-5-tiazolilo. El Ar<sup>1</sup> puede ser 6-R<sup>8</sup>-3-piridilo.

Los R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> pueden ser cada uno H.

20

Los R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> pueden ser cada uno H.

El R<sup>8</sup> puede ser -C(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)OH.

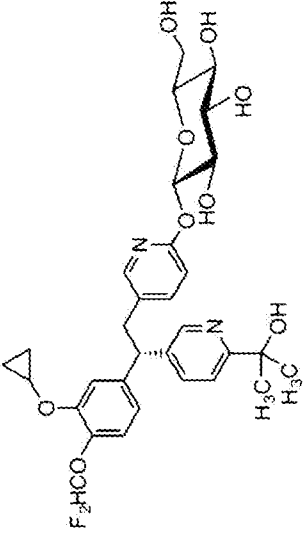
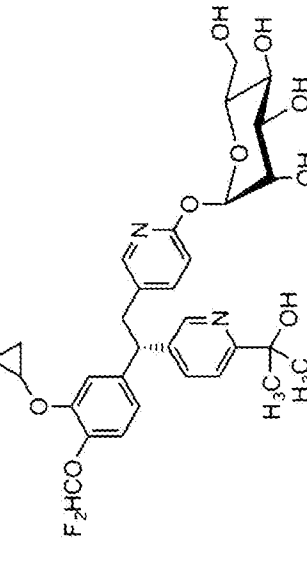
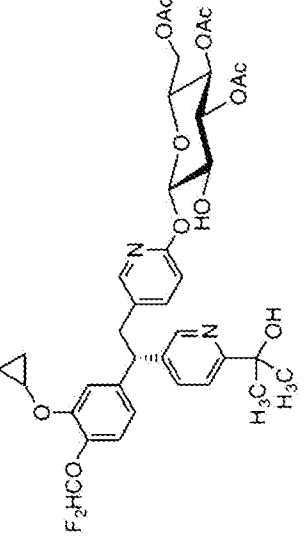
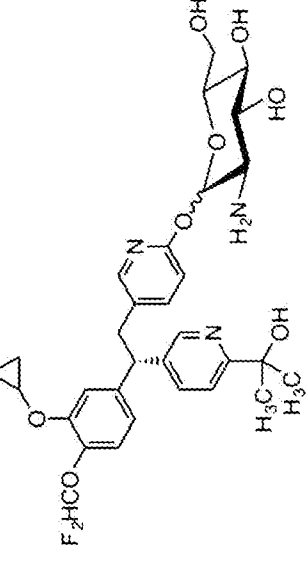
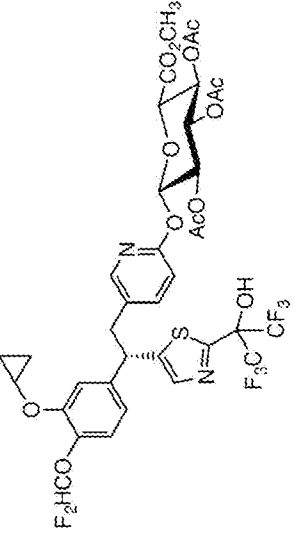
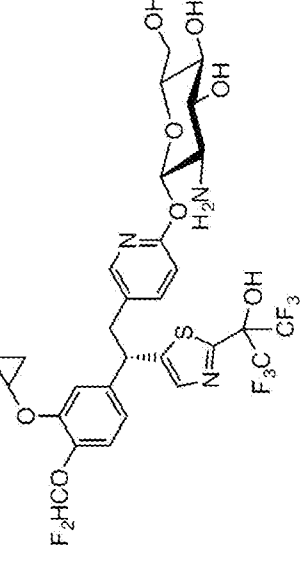
El  $\beta$ -D-glucurónido puede ser  $\beta$ -D-glucuronilo.

25

El  $\beta$ -D-glucuronilo puede ser glucuronato de metilo.

El compuesto de fórmula (I) puede ser uno de los siguientes compuestos:

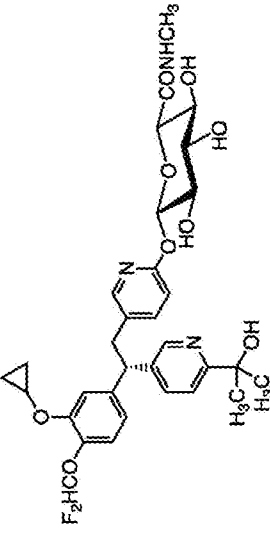
Comp.	Estructura	Comp.	Estructura
1		17	
2		18	
3		19	

Comp.	Estructura	Comp.	Estructura
4		20	
5		21	
6		22	



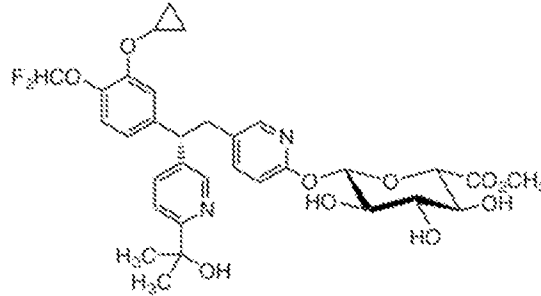


Comp.	Estructura	Comp.	Estructura
13		29	
14		30	
15		31	

<u>Comp.</u>	<u>Estructura</u>	<u>Comp.</u>	<u>Estructura</u>
16	 <p>The chemical structure of compound 16 is a complex molecule. It features a central benzene ring substituted with a difluoromethyl group (F<sub>2</sub>HCO), a propylene glycol ether group, and a chiral center. This chiral center is bonded to a pyridine ring, which is further substituted with a methyl group and a hydroxyl group. The pyridine ring is also linked to a sugar moiety (a pyranose ring) via an oxygen atom. The sugar moiety has a hydroxyl group at the C2 position and a hydroxyl group at the C3 position. The sugar moiety is further substituted with a hydroxyl group at the C4 position and a hydroxyl group at the C5 position. The sugar moiety is also substituted with a hydroxyl group at the C6 position. The sugar moiety is further substituted with a hydroxyl group at the C1 position. The sugar moiety is also substituted with a hydroxyl group at the C2 position. The sugar moiety is further substituted with a hydroxyl group at the C3 position. The sugar moiety is also substituted with a hydroxyl group at the C4 position. The sugar moiety is further substituted with a hydroxyl group at the C5 position. The sugar moiety is also substituted with a hydroxyl group at the C6 position.</p>		

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

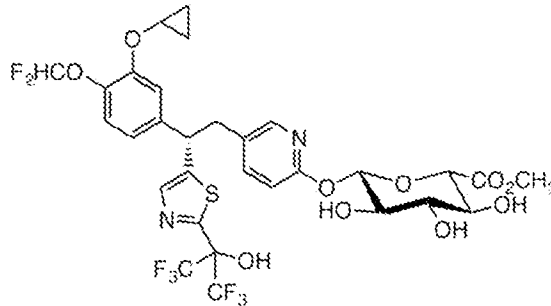
El compuesto de la fórmula (I) puede estar representado por



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

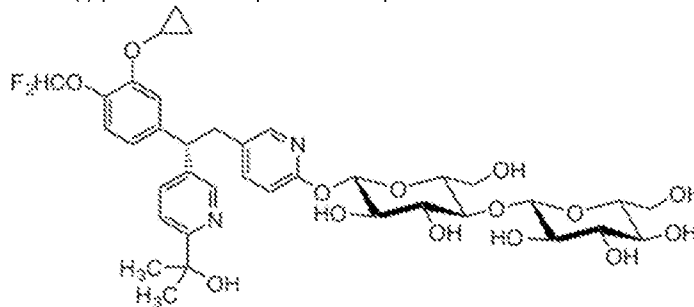
El compuesto de la fórmula (I) puede estar representado por



10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El compuesto de la fórmula (I) puede estar representado por



15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 La presente invención también da a conocer una composición farmacéutica que incluye una cantidad eficaz del nuevo conjugado de glicósido y etano piridona diaril-sustituida y un portador farmacéuticamente aceptable.

25 Según otra realización, se da a conocer una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador o diluyente o excipientes farmacéuticamente aceptables.

La cantidad terapéuticamente eficaz puede ser de aproximadamente 0,001 mg, 0,005 mg, 0,025 mg, 0,1 mg, 0,5 mg, 2,5 mg, 10 mg, 50 mg, 250 mg o 1000 mg del compuesto de fórmula (I).

30 La composición puede ser, como mínimo, una formulación de liberación inmediata, una formulación de liberación sostenida o una formulación de liberación retardada, o una combinación de las mismas.

La composición puede estar en forma de loción o de líquido.

35 La composición farmacéutica puede comprender además un antagonista de los receptores de leucotrienos, un inhibidor de la biosíntesis de leucotrienos, un antagonista de M2/M3, un corticosteroide, un antagonista de

los receptores de HI, un agonista del adrenoceptor  $\beta_2$ , un inhibidor selectivo de la COX-2, un AINE, un inmunomodulador, 5-ASA, un profármaco de 5-ASA, un inhibidor de la cinasa Jano o una combinación de los mismos.

5 Según otra realización, se da a conocer una utilización de un compuesto de fórmula (I), o de la composición de la presente invención, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de asma, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de dificultad respiratoria del adulto, síndrome de dificultad respiratoria del lactante, tos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica en animales, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, diverticulitis, síndrome del intestino irritable, hipersecreción de ácido gástrico, sepsis o choque séptico, choque endotóxico, una afección asociada al choque endotóxico, traumatismo de la médula espinal, lesión en la cabeza, inflamación neurógena, dolor, lesión por reperfusión del cerebro, artritis psoriásica, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artrosis, inflamación y degeneración tisular crónica mediada por citocinas, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, granuloma eosinofílico, depresión, deterioro de la memoria, depresión monopolar, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple aguda y crónica, psoriasis, una enfermedad cutánea proliferativa benigna, una enfermedad cutánea proliferativa maligna, dermatitis atópica, urticaria, cáncer, crecimiento tumoral, invasión cancerosa de tejidos normales, diabetes insípida, osteoporosis, reestenosis arterial, aterosclerosis, lesión por reperfusión del miocardio, glomerulonefritis crónica, conjuntivitis primaveral, rechazo de trasplantes y enfermedad de injerto contra huésped y caquexia.

10 Según otra realización, se da a conocer una utilización de un compuesto de fórmula (I), o de la composición de la presente invención, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), artritis psoriásica o psoriasis.

20 Según otra realización, se da a conocer un compuesto de fórmula (I), o la composición de la presente invención para su utilización en el tratamiento o la prevención de asma, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de dificultad respiratoria del adulto, síndrome de dificultad respiratoria del lactante, tos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica en animales, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, diverticulitis, síndrome del intestino irritable, hipersecreción de ácido gástrico, sepsis o choque séptico, choque endotóxico, una afección asociada al choque endotóxico, traumatismo de la médula espinal, lesión en la cabeza, inflamación neurógena, dolor, lesión por reperfusión del cerebro, artritis psoriásica, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artrosis, inflamación y degeneración tisular crónica mediada por citocinas, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, granuloma eosinofílico, depresión, deterioro de la memoria, depresión monopolar, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple aguda y crónica, psoriasis, una enfermedad cutánea proliferativa benigna, una enfermedad cutánea proliferativa maligna, dermatitis atópica, urticaria, cáncer, crecimiento tumoral, invasión cancerosa de tejidos normales, diabetes insípida, osteoporosis, reestenosis arterial, aterosclerosis, lesión por reperfusión del miocardio, glomerulonefritis crónica, conjuntivitis primaveral, rechazo de trasplantes y enfermedad de injerto contra huésped, y caquexia.

30 Según otra realización, se da a conocer un compuesto de fórmula (I), o la composición de la presente invención para su utilización en el tratamiento o la prevención de colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), artritis psoriásica o psoriasis.

40 Según otra realización, se da a conocer una utilización de un compuesto de fórmula (I), o de la composición de la presente invención en el tratamiento o la prevención de asma, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de dificultad respiratoria del adulto, síndrome de dificultad respiratoria del lactante, tos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica en animales, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, diverticulitis, síndrome del intestino irritable, hipersecreción de ácido gástrico, sepsis o choque séptico, choque endotóxico, una afección asociada al choque endotóxico, traumatismo de la médula espinal, lesión en la cabeza, inflamación neurógena, dolor, lesión por reperfusión del cerebro, artritis psoriásica, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artrosis, inflamación y degeneración tisular crónica mediada por citocinas, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, granuloma eosinofílico, depresión, deterioro de la memoria, depresión monopolar, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple aguda y crónica, psoriasis, una enfermedad cutánea proliferativa benigna, una enfermedad cutánea proliferativa maligna, dermatitis atópica, urticaria, cáncer, crecimiento tumoral, invasión cancerosa de tejidos normales, diabetes insípida, osteoporosis, reestenosis arterial, aterosclerosis, lesión por reperfusión del miocardio, glomerulonefritis crónica, conjuntivitis primaveral, rechazo de trasplantes y enfermedad de injerto contra huésped y caquexia.

50 Según otra realización, se da a conocer una utilización de un compuesto de fórmula (I), o de la composición de la presente invención, en el tratamiento o la prevención de colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), artritis psoriásica o psoriasis.

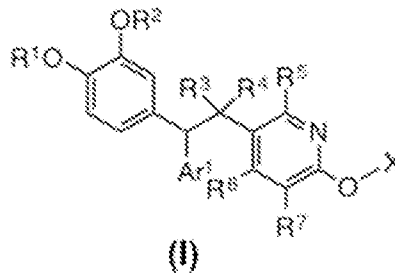
60 Las características y ventajas del objeto de la presente se harán más evidentes a la luz de la siguiente

descripción detallada de realizaciones seleccionadas, según se ilustra en las figuras adjuntas. Como se comprenderá, el objeto dado a conocer y reivindicado es susceptible de modificaciones en diversos aspectos, todo ello sin apartarse del alcance de las reivindicaciones. Por consiguiente, los dibujos y la descripción deben considerarse de naturaleza ilustrativa y no restrictiva, y en las reivindicaciones se define el alcance completo del objeto.

### DESCRIPCIÓN DETALLADA

En las realizaciones, se da a conocer compuestos que son precursores inactivos de compuestos inhibidores de PDE4 que se cree que causan poca o ninguna náusea, emesis y/o diarrea.

En una realización, se da a conocer un compuesto representado por la fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

X es un  $\beta$ -D-glucurónido, un  $\alpha$ -D-glucurónido, un  $\beta$ -D-glucopiranosido, un  $\alpha$ -D-glucopiranosido, un  $\beta$ -D-galactopiranosido, un  $\alpha$ -D-galactopiranosido, un  $\beta$ -D-manopiranosido, un  $\alpha$ -D-manopiranosido, una N-acetil- $\beta$ -D-glucosaminida, una N-acetil- $\alpha$ -D-glucosaminida, una N-acetil- $\beta$ -D-galactosaminida, una N-acetil- $\alpha$ -D-galactosaminida, una  $\beta$ -D-glucosaminida, una  $\alpha$ -D-glucosaminida, una  $\beta$ -D-galactosaminida, una  $\alpha$ -D-galactosaminida, un  $\beta$ -D-fucopiranosido, un  $\alpha$ -L-fucopiranosido, un  $\alpha$ -L-ramnopiranosido, un  $\alpha$ -L-arabinofuranósido, un  $\beta$ -D-ribofuranósido, un  $\beta$ -D-celobiósido, un  $\beta$ -N,N-diacetil quitobiósido, un D-xilopiranosido, un D-xilofuranósido, un  $\beta$ -D-galacturónido o un  $\alpha$ -D-galacturónido;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente -alquilo C<sub>1-6</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cualquiera de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1-6 halógenos independientes;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son cada uno independientemente H, o -alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son cada uno independientemente H, halógeno, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(O) alquilo C<sub>1-6</sub> o CN;

Ar<sup>1</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

- (a) 6-R<sup>8</sup>-3-piridilo o 6-R<sup>9</sup>-3-piridilo,
- (b) 2-R<sup>8</sup>-5-tiazolilo o 5-R<sup>8</sup>-2-tiazolilo,
- (c) 2-R<sup>8</sup>-5-pirimidinilo o 2-R<sup>9</sup>-5-pirimidinilo,
- (d) 6-R<sup>8</sup>-3-piridazinilo o 6-R<sup>9</sup>-3-piridazinilo,
- (e) 5-R<sup>8</sup>-2-furilo,
- (f) 5-R<sup>8</sup>-2-tienilo,
- (g) 2-R<sup>8</sup>-5-oxazolilo o 5-R<sup>8</sup>-2-oxazolilo,
- (h) 5-R<sup>8</sup>-3-isoxazolilo o 3-R<sup>8</sup>-5-isoxazolilo,
- (i) 5-R<sup>8</sup>-3-isotiazolilo o 3-R<sup>8</sup>-5-isotiazolilo, y
- (j) *p*-R<sup>8</sup>-fenilo;

R<sup>8</sup> se selecciona del grupo que consiste en: H, halógeno, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -alquilAr<sup>2</sup> C<sub>1-6</sub>, Ar<sup>2</sup>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquiltio C<sub>1-6</sub>, CN, -C(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)OH, -C(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)Oalquilo C<sub>1-6</sub>, -C(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)OAr<sup>2</sup>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -SO<sub>2</sub>NHC(O)Ar<sup>2</sup>, -C(O) alquilo C<sub>1-6</sub> y -C(O)Ar<sup>2</sup>;

R<sup>9</sup> se selecciona del grupo que consiste en: -NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>13</sup>, -NR<sup>12</sup>C(O)NHR<sup>13</sup>, -NR<sup>12</sup>SO<sub>2</sub>Ar<sup>2</sup> y -NR<sup>12</sup>CO<sub>2</sub>Ar<sup>2</sup>;

R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son cada uno independientemente H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o Ar<sup>2</sup>;

o cuando R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son -alquilo C<sub>1-6</sub>, pueden conectarse entre sí a través de un alquilo C<sub>1-3</sub> y forman cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son cada uno independientemente H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -alquilAr<sup>2</sup> C<sub>1-6</sub>;

o cuando R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son -alquilo C<sub>1-6</sub>, pueden conectarse entre sí a través de un alquilo C<sub>1-3</sub> y forman un heterocicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

Ar<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en: fenilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinoxalinilo, furilo, benzofurilo, dibenzofurilo, tienilo, benzotienilo, pirrolilo, indolilo, pirazolilo, indazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo y tetrazolilo;

cada Ar<sup>2</sup> puede estar o no sustituido con 1-3 miembros seleccionados del grupo que consiste en: halo, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -haloalquilo C<sub>1-6</sub>, CN, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquiltio C<sub>1-6</sub>, -C(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)OH, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> y -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

5 En un aspecto de la presente invención, un compuesto de la presente invención está representado por la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

el β-D-glucurónido puede ser β-D-ácido glucurónico, β-D-glucuronidato de metilo, 2,3,4-tri-O-acetil-β-D-glucuronidato de metilo, β-D-glucuronidato de etilo, 2,3,4-tri-O-acetil-β-D-glucuronidato de etilo, β-D-glucuronidato de *i*-propilo, β-D-glucuronidato de *tert*-butilo, metilo β-D-glucuronamida; el β-D-glucopiranosido puede ser β-D-glucopiranosilo, 2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosilo, 3,4,6-tri-O-acetil-β-D-glucopiranosilo; el β-D-galactopiranosido puede ser β-D-galactopiranosilo, 2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosilo; el α-D-manopiranosido puede ser α-D-manopiranosilo, 2,3,4,6-tetra-O-acetil-α-D-manopiranosilo; la β-D-glucosaminida puede ser β-D-glucosaminilo, α-D-glucosaminilo; la *N*-acetil-β-D-glucosaminida puede ser *N*-acetil-β-D-glucosaminilo, 3,4,6-tri-O-acetil-*N*-acetil-β-D-glucosaminilo, *N,N,N*-trimetil-β-D-glucosaminilo, *N,N*-dimetil-β-D-glucosaminilo; y el β-D-celobiosido puede ser β-D-celobiosilo o 2,3,6,2',3',4',6'-hepta-O-acetil-β-D-celobiosilo;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente -alquilo C<sub>1-6</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-6 halógenos independientes;

20 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son cada uno independientemente H o -alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son cada uno independientemente H, halógeno, -alquilo C<sub>1-6</sub> o CN;

Ar<sup>1</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en 6-R<sup>8</sup>-3-piridilo o 2-R<sup>8</sup>-5-tiazolilo;

R<sup>8</sup> se selecciona del grupo que consiste en: H, halógeno, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -alquilAr<sup>2</sup> C<sub>1-6</sub>, Ar<sup>2</sup>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquiltio C<sub>1-6</sub>, CN, -C(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)OH, -C(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)Oalquilo C<sub>1-6</sub>, -C(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)OAr<sup>2</sup>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -SO<sub>2</sub>NHC(O)Ar<sup>2</sup>, -C(O)alquilo C<sub>1-6</sub> y -C(O)Ar<sup>2</sup>;

25 R<sup>9</sup> se selecciona del grupo que consiste en: -NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>13</sup>, -NR<sup>12</sup>C(O)NHR<sup>13</sup>, -NR<sup>12</sup>SO<sub>2</sub>Ar<sup>2</sup> y -NR<sup>12</sup>CO<sub>2</sub>Ar<sup>2</sup>;

R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son cada uno independientemente H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o Ar<sup>2</sup>;

o cuando R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son -alquilo C<sub>1-6</sub>, pueden conectarse entre sí a través de un alquilo C<sub>1-3</sub> y forman cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

30 R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son cada uno independientemente H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -alquilAr<sup>2</sup> C<sub>1-6</sub>;

o cuando R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son -alquilo C<sub>1-6</sub>, pueden conectarse entre sí a través de un alquilo C<sub>1-3</sub> y forman un heterocicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

35 Ar<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en: fenilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinoxalinilo, furilo, benzofurilo, dibenzofurilo, tienilo, benzotienilo, pirrolilo, indolilo, pirazolilo, indazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo y tetrazolilo;

40 cada Ar<sup>2</sup> puede estar o no sustituido con 1-3 miembros seleccionados del grupo que consiste en: halo, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -haloalquilo C<sub>1-6</sub>, CN, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquiltio C<sub>1-6</sub>, -C(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)OH, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> y -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

En otra realización de la presente invención, los compuestos de la presente invención se representan mediante la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que

45 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente -alquilo C<sub>1-6</sub> o -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cualquiera de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1-6 halógenos independientes;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son cada uno H;

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son cada uno H;

Ar<sup>1</sup> es 6-R<sup>8</sup>-3-piridilo;

50 R<sup>8</sup> se selecciona del grupo que consiste en: -alquilAr<sup>2</sup> C<sub>1-6</sub>, -C(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)OH, -C(O)alquilo C<sub>1-6</sub> y -C(O)Ar<sup>2</sup>;

R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son cada uno independientemente H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o Ar<sup>2</sup>;

R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son cada uno independientemente H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o -alquilAr<sup>2</sup> C<sub>1-6</sub>;

o cuando R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son -alquilo C<sub>1-6</sub>, pueden conectarse entre sí a través de un alquilo C<sub>1-3</sub> y forman un heterocicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

55 Ar<sup>2</sup> es fenilo.

Según otra realización, los compuestos de la presente invención se representan mediante la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que

60 X es metilo β-D-glucuronidato;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente -alquilo C<sub>1-6</sub> o -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-6 halógenos independientes;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son cada uno H;

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son cada uno H;

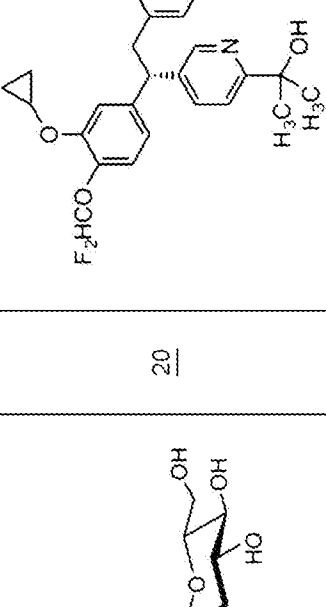
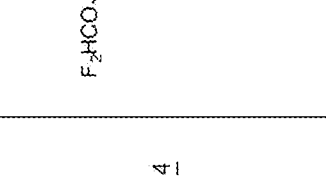
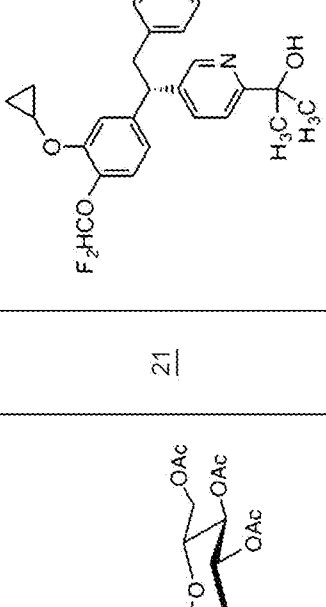

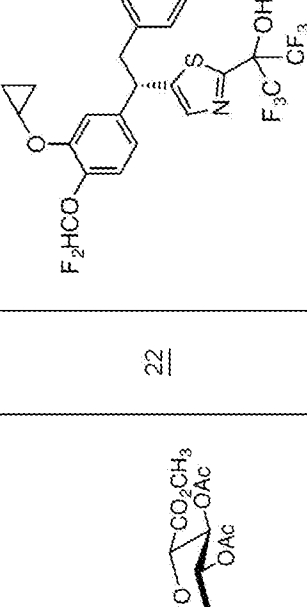
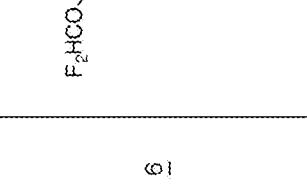
65 Ar<sup>1</sup> es 6-R<sup>8</sup>-3-piridilo;

$R^8$  es  $-C(R^{10})(R^{11})OH$ ,  
 $R^{10}$  y  $R^{11}$  son cada uno independientemente -alquilo  $C_{1-6}$ .

5 Según otra realización del compuesto de la presente invención representado por la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el  $\beta$ -D-glucurónido es  $\beta$ -D-glucuronilo, preferentemente glucuronato de metilo.

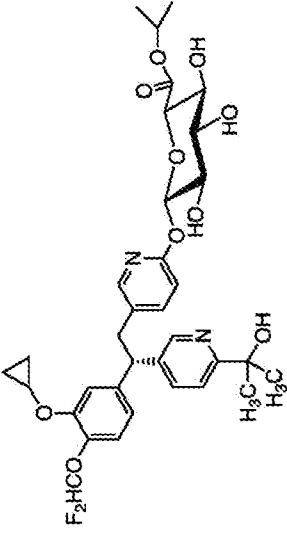
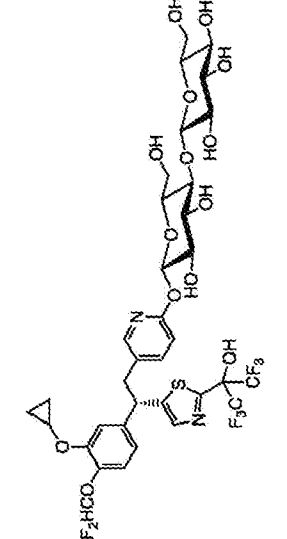
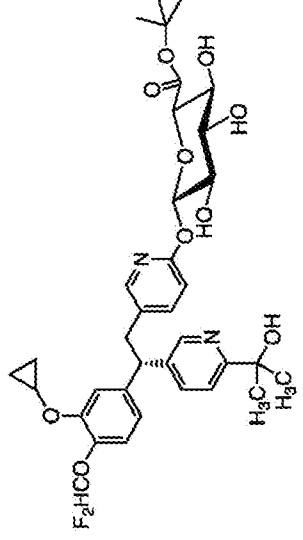
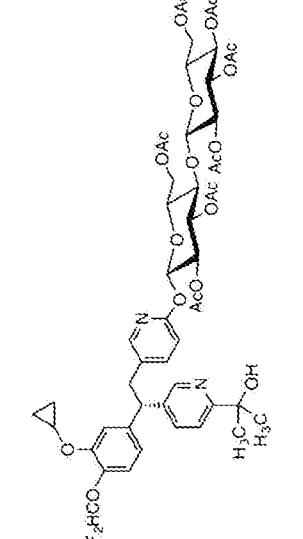
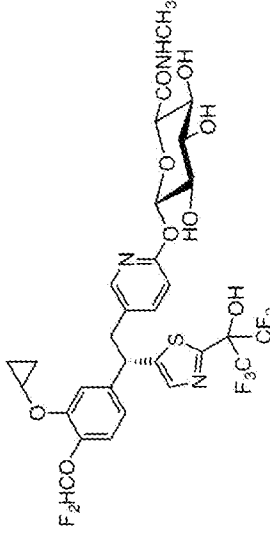
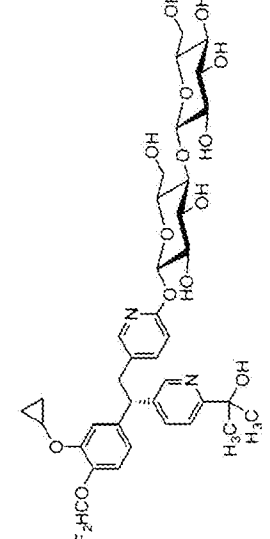
10 Según otra realización de los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, el compuesto es uno de los siguientes compuestos:

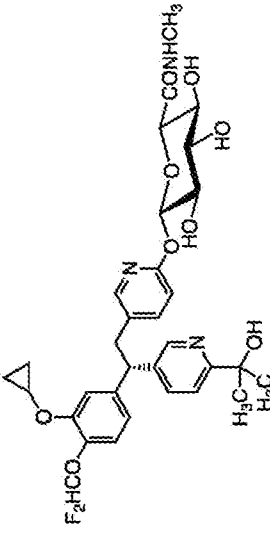
Comp.	Estructura	Comp.	Estructura
1		17	
2		18	
3		19	

Comp.	Estructura	Comp.	Estructura
4		20	
5		21	
6		22	





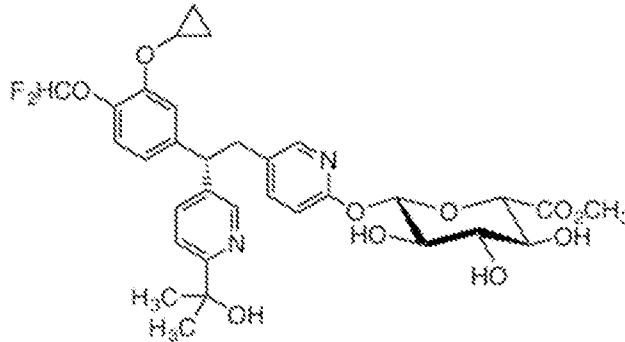
Comp.	Estructura	Comp.	Estructura
<p>13</p>		<p>29</p>	
<p>14</p>		<p>30</p>	
<p>15</p>		<p>31</p>	

Comp.	Estructura	Comp.	Estructura
16	 <p>The chemical structure of compound 16 is a complex molecule. It features a central benzene ring substituted with a difluoromethyl group (F<sub>2</sub>HCO) and a propyl chain. The propyl chain is linked to a pyridine ring, which is further connected to another pyridine ring. This second pyridine ring is substituted with a hydroxyl group (OH) and a methyl group (H<sub>3</sub>C). The propyl chain also connects to a third pyridine ring, which is substituted with a hydroxyl group (OH) and a methyl group (H<sub>3</sub>C). Finally, the propyl chain is linked to a sugar moiety (a pyranose ring) which has a hydroxyl group (OH) and a methyl group (H<sub>3</sub>C) attached to it.</p>		

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

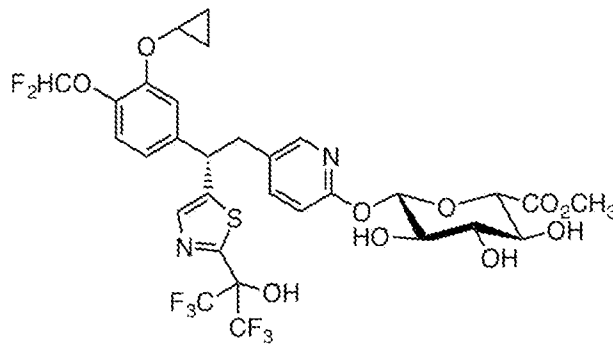
Según otra realización el compuesto de la presente invención representado por la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser

5



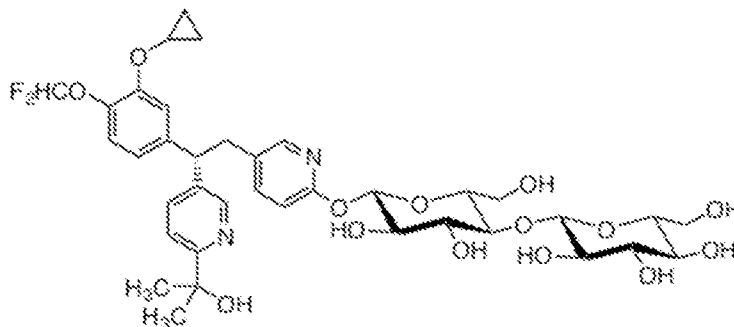
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Según otra realización el compuesto de la presente invención representado por la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser



15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Según otra realización el compuesto de la presente invención representado por la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser



20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 Se cree que los glucósidos inhibidores de la PDE4 inactivos administrados por vía oral evitan los desencadenantes de la emesis del tracto gastrointestinal superior y reducen el potencial emetógeno de dicho fármaco. El carácter hidrófilo mejorado del profármaco glucósido en comparación con el inhibidor original de la PDE4 puede mejorar la capacidad de dicho sistema de distribución para distribuir y liberar uniformemente el principio activo en todo el colon, donde la disolución del fármaco está restringida por un menor contenido de agua, motilidad irregular y falta de sales biliares.

30

Se cree que los glucósidos inhibidores de PDE4 administrados al colon son hidrolizados enzimáticamente por las glucosidasas específicas del colon para liberar los inhibidores de PDE4 de etano piridona di-aril-sustituída

biológicamente activos, para ejercer un efecto antiinflamatorio local en la mucosa del colon. Si bien nunca se ha utilizado este sistema en seres humanos, en las realizaciones se cree que podría representar ventajosamente una forma de liberar lentamente un agente activo específicamente al colon seleccionando adecuadamente el sistema de glucósido/glucosidasa y la dosis administrada para minimizar la exposición sistémica.

Se cree que los glucósidos inhibidores de la PDE4 que liberan los inhibidores de la PDE4 de etano piridona di-aril-sustituída biológicamente activos específicamente en el colon actúan como un sistema sistémico de liberación controlada seleccionando adecuadamente la dosis administrada. En contraste con el tránsito del intestino delgado de 2-5 horas, el tiempo de residencia en el colon es significativamente más largo con un tiempo de tránsito tal como 5-12 horas, 12-24 horas, 24-36 horas y 36-72 horas. Esto permitiría una absorción lenta y sostenida del principio activo, para prolongar la duración del efecto y minimizar la concentración plasmática máxima que desencadenaría efectos adversos no deseados.

Según se utiliza en el presente documento, "alquilo" así como otros grupos que tienen el prefijo "alq" tales como, por ejemplo, alcoxi, alcanóilo, alqueniilo, alquinilo y similares, significa cadenas de carbono que pueden ser lineales o ramificadas o combinaciones de las mismas. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec- y terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo y similares. "Alqueniilo", "alquinilo" y otros términos similares incluyen cadenas de carbono que contienen, como mínimo, un enlace C-C insaturado.

El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 9 grupos halo unidos. Los ejemplos incluyen  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CHFCH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CF}_2\text{CHF}_2$  y  $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ .

El término "cicloalquilo" significa carbociclos que no contienen heteroátomos, e incluye carbociclos saturados mono, bi y tricíclicos, así como sistemas de anillos condensados. Dichos sistemas de anillos condensados pueden incluir un anillo que está parcial o totalmente insaturado, tal como un anillo de benceno, para formar sistemas de anillos condensados, como carbociclos benzocondensados. El cicloalquilo incluye tales sistemas de anillos condensados como sistemas de anillos espirocondensados. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, decahidronaftalenilo, adamantanilo, indanilo, indenilo, fluorenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo y similares. De manera similar, "cicloalqueniilo" significa carbociclos que no contienen heteroátomos y, como mínimo, un doble enlace C-C no aromático, e incluyen carbociclos mono, bi y tricíclicos parcialmente saturados, así como cicloalquenos benzocondensados. Los ejemplos de cicloalqueniilo incluyen ciclohexenilo, indenilo y similares.

El término "cicloalquiloxi", a menos que se indique específicamente lo contrario, incluye un grupo cicloalquilo conectado al átomo de conexión oxi.

El término "alcoxi", a menos que se indique específicamente lo contrario, incluye un grupo alquilo conectado al átomo de conexión oxi.

El término "arilo", a menos que se indique específicamente lo contrario, incluye sistemas de anillos múltiples así como sistemas de un solo anillo tales como, por ejemplo, fenilo o naftilo.

El término "ariloxi", a menos que se indique específicamente lo contrario, incluye sistemas de anillos múltiples así como sistemas de un solo anillo tales como, por ejemplo, fenilo o naftilo, conectados a través del átomo de conexión oxi al sitio de conexión.

El término "alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>" incluye alquilos que contienen 6, 5, 4, 3, 2, 1 o ningún átomo de carbono. Un alquilo sin átomos de carbono es un átomo de hidrógeno sustituyente cuando el alquilo es un resto terminal. Un alquilo sin átomos de carbono es un enlace directo cuando el alquilo es un resto puente.

El término "hetero", a menos que se indique específicamente lo contrario, incluye uno o más átomos de O, S o N. Por ejemplo, el heterocicloalquilo y heteroarilo incluyen sistemas de anillo que contienen uno o más átomos de O, S o N en el anillo, incluidas mezclas de tales átomos. Los heteroátomos reemplazan a los átomos de carbono del anillo. Así, por ejemplo, un heterociclo alquilo C<sub>5</sub> es un anillo de cinco miembros que contiene de 5 a ningún átomo de carbono. Los ejemplos de heteroarilo incluyen piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinoxalinilo, furilo, benzofurilo, dibenzofurilo, tienilo, benzotienilo, pirrolilo, indolilo, pirazolilo, indazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imazolidazolilo, benzadimidazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo.

El término "heteroariloxi", a menos que se indique específicamente lo contrario, describe un grupo heteroarilo conectado a través de un átomo de conexión oxi al sitio de conexión. Ejemplos de heteroarilalquilo (C<sub>1-6</sub>) incluyen, por ejemplo, furilmetilo, furiletilo, tienilmetilo, tieniletilo, pirazolilmetilo, oxazolilmetilo, oxazoliletilo, isoxazolilmetilo, tiazolilmetilo, tiazoliletilo, imidazolilmetilo, imidazoliletilo, benzimidazolilmetilo, oxadiazolilmetilo, oxadiazoliletilo, tiadiazolilmetilo, tiadiazoliletilo, triazolilmetilo, triazoliletilo, metilpiridoliletilo,

tetrazoliniletilo, piridiniletilo, piridazinilmetilo, pirimidinilmetilo, pirazinilmetilo, quinolinilmetilo, isoquinolinilmetilo y quinoxalinilmetilo. Ejemplos de heterocicloalquilo C<sub>3-7</sub> incluyen, por ejemplo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, perhidroazepinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, imidazolinilo, piperidino-2-ona, piperidino-2-ona y tiomorfolinilo.

El término "N-heterocicloalquilo C<sub>4-7</sub>" describe compuestos heterocíclicos de nonarilo que tienen de 3 a 6 átomos de carbono y un átomo de nitrógeno que forman el anillo. Los ejemplos incluyen azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo y perhidroazepinilo. Los ejemplos de arilalquilo (C<sub>1-6</sub>) incluyen, por ejemplo, fenilalquilo (C<sub>1-6</sub>) y naftilalquilo (C<sub>1-6</sub>). Los ejemplos de heterocicloalquilcarbonilo C<sub>3</sub> alquilo (C<sub>1-6</sub>) incluyen, por ejemplo, azetidino carbonilalquilo (C<sub>1-6</sub>), pirrolidinil carbonilalquilo (C<sub>1-6</sub>), piperidinil carbonilalquilo (C<sub>1-6</sub>), piperazinil carbonilalquilo (C<sub>1-6</sub>), morfolinil carbonilalquilo (C<sub>1-6</sub>) y tiomorfolinil carbonilalquilo (C<sub>1-6</sub>).

El término "amina", a menos que se indique específicamente lo contrario, incluye aminas primarias, secundarias y terciarias.

A menos que se indique lo contrario, el término "carbamoilo" se utiliza para incluir -NHC(O)Oalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y -OC(O)NHalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

El término "halógeno" incluye átomos de flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "opcionalmente sustituido" pretende incluir tanto sustituido como no sustituido. Así, por ejemplo, el arilo opcionalmente sustituido podría representar un anillo de pentafluorofenilo o de fenilo. Además, se puede realizar la sustitución en cualquiera de los grupos. Por ejemplo, arilalquilo (C<sub>1-6</sub>) sustituido incluye la sustitución en el grupo arilo así como la sustitución en el grupo alquilo.

El término "óxido" de grupos heteroarilo se utiliza en el sentido químico ordinario bien conocido e incluye, por ejemplo, N-óxidos de heteroátomos de nitrógeno.

Los compuestos que se describen en el presente documento contienen uno o más enlaces dobles y, por tanto, pueden dar lugar a isómeros cis/trans, así como a otros isómeros conformacionales. La presente invención incluye todos los posibles isómeros así como mezclas de tales isómeros.

Los compuestos que se describen en el presente documento pueden contener uno o más centros asimétricos y, por tanto, pueden dar lugar a diastereoisómeros e isómeros ópticos. La presente invención incluye todos los posibles diastereoisómeros así como sus mezclas racémicas, sus enantiómeros resueltos sustancialmente puros, todos los posibles isómeros geométricos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Se muestra la fórmula anterior (I) sin una estereoquímica definitiva en ciertas posiciones. La presente invención incluye todos los estereoisómeros de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Además, también se incluyen mezclas de estereoisómeros así como estereoisómeros específicos aislados.

Durante los procedimientos sintéticos que se utilizan para preparar dichos compuestos, o al utilizar procedimientos de racemización o epimerización conocidos por los expertos en la materia, los productos de tales procedimientos pueden ser mezclas de estereoisómeros.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables o formadores de cocrystalos. La forma cristalina puede existir como sal, solvato, hidrato o clatrato. Cuando el compuesto de la presente invención es ácido, puede prepararse convenientemente su sal correspondiente a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables, incluidas bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales derivadas de dichas bases inorgánicas incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre (ico y oso), férrico, ferroso, litio, magnesio, manganeso (ico y oso), potasio, sodio, zinc y sales similares. Particularmente preferentes son las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, así como aminas cíclicas y aminas sustituidas tales como aminas sustituidas naturales y sintetizadas. Otras bases o cocrystalos orgánicos no tóxicos farmacéuticamente aceptables a partir de los cuales se pueden formar sales o cocrystalos incluyen resinas de intercambio iónico tales como, por ejemplo, arginina, betaína, cafeína, colina, N,N-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.

Cuando el compuesto de la presente invención es básico, su correspondiente sal o cocrystalos se pueden preparar convenientemente a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluidos ácidos inorgánicos y orgánicos. Dichos ácidos incluyen, por ejemplo, ácido acético, benenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico,

succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico y similares. Particularmente preferentes son los ácidos bencenosulfónico, cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico y tartárico.

5 La modificación estructural, tal como la eliminación o sustitución del grupo hidroxilo o carboxilo de los glucósidos naturales, tiene un impacto en la interacción de unión entre la glucosidasa y el sustrato glicona. Esto puede dar como resultado un cambio en la cinética del proceso hidrolítico enzimático que podría utilizarse ventajosamente para acelerar o ralentizar la velocidad a la que se liberará la aglicona PDE4 original en el intestino grueso.

10 Según otra realización, se pueden preparar composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto representado por la fórmula (I) (o sales o cocristales farmacéuticamente aceptables del mismo) como ingrediente activo, y un portador farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos o adyuvantes. Dichos ingredientes terapéuticos adicionales incluyen, por ejemplo, i) antagonistas de los receptores de leucotrienos, ii) inhibidores de la biosíntesis de leucotrienos, iii) corticosteroides, iv) antagonistas de los receptores de HI, v) agonistas de los adrenorreceptores  $\beta_2$ , vi) inhibidores selectivos de la COX-2, vii) estatinas, viii) fármacos antiinflamatorios no esteroideos ("AINE"), ix) antagonistas de M2/M3 x) 5-ASA y profármacos de 5-ASA, xi) azatioprina, xii) ciclosporina y xiii) metotrexato. Las composiciones incluyen composiciones adecuadas para la administración oral, en aerosol (incluidos inhaladores, aerosol intranasal), rectal, tópica (incluida mucosa, ocular, bucal, auditiva, transdérmica o transcutánea) y parenteral (incluida ocular, subcutánea, intramuscular, intraarterial e intravenosa), aunque la vía más adecuada en cualquier caso dado dependerá del huésped en particular, y la naturaleza y gravedad de las condiciones para las que se administra el ingrediente activo. Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y prepararse mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Los ejemplos no limitantes de las formas de dosificación incluyen comprimidos; comprimidos oblongos; cápsulas tales como cápsulas de gelatina elástica blanda, HPMC o cualquier cápsula de gelatina dura común (incluidas las cápsulas modificadas químicamente para su administración específica), sobrecitos, pastillas para chupar; grageas; dispersiones; o cualquier forma de dosificación sólida impresa en 3D, películas bucales, supositorios; polvos; aerosoles (incluyendo pMDI o sistemas de administración pulmonar similares); geles; formas de dosificación líquidas adecuadas para administración oral o mucosa al paciente, incluidas suspensiones (por ejemplo, la suspensión líquida acuosa o no acuosa, emulsiones de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite), soluciones, elixires, formas de dosificación líquidas adecuadas para administración parenteral al paciente; colirios u otras preparaciones oftálmicas, preparación transdérmica o transcutánea en pomadas, lociones, cremas adecuadas para la administración tópica directa o mediante dispositivos intradérmicos o inyecciones o parches con microagujas o dispositivos sin aguja; los enjuagues bucales y las gárgaras se incluyen dentro del alcance de la utilización tópica para los fines de la presente invención, y los sólidos estériles (por ejemplo, sólidos cristalinos o amorfos) que pueden reconstituirse para proporcionar formas de dosificación líquidas adecuadas para la administración parenteral al paciente; también se consideran las formulaciones que podrían retrasar la liberación del ingrediente activo o controlar la liberación del ingrediente activo cuando se administra en el TGI.

Según otra realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden incluir un portador/excipientes farmacéuticamente aceptables, un compuesto o una sal/cocrystal farmacéuticamente aceptable de fórmula (I) y el inhibidor de PDE4 original correspondiente del compuesto de fórmula (I).

45 La absorción colónica del fármaco a la circulación sistémica va determinada principalmente por su permeabilidad y por su solubilidad (Tannergren et al. Mol. Pharmacol. 2009, 6(1), 60). Por consiguiente, una fracción del inhibidor de la PDE4 de etano piridona di-aril-sustituida absorbida por la mucosa del colon puede alcanzar el torrente sanguíneo para ser absorbido sistémicamente. Por lo tanto, según otra realización, se desea una dosis que ejerza un efecto antiinflamatorio local y minimice la exposición sistémica al agente activo para reducir el potencial de dolor de cabeza, náuseas, emesis y diarrea que se reportan para fármacos tales como rolipram, cilomilast, roflumilast y apremilast.

55 Según otra realización, puede desearse la absorción colónica del inhibidor de la PDE4 de etano piridona diaril-sustituida en la circulación sistémica si las evidencias clínicas o preclínicas sugieren que se tolera mejor que un fármaco conocido de la misma clase, tal como cilomilast, roflumilast o apremilast. Es deseable eludir los desencadenantes locales de emesis del tracto gastrointestinal superior por el glucósido inhibidor de PDE4 inactivo y se considera un beneficio para mejorar la tolerabilidad. También se considera un beneficio la absorción lenta asociada con un tiempo de tránsito prolongado en el intestino grueso, ya que reduce el valor de la concentración plasmática pico máxima que puede desencadenar un efecto adverso tal como dolor de cabeza, náuseas, emesis o diarrea.

60 Según otra realización, la exposición sistémica a inhibidores de la PDE4 de etano piridona diaril-sustituida a través de la absorción colónica puede ser indicada para el tratamiento de enfermedades inflamatorias que incluyen la colitis ulcerosa.

65

Los niveles de dosificación de aproximadamente 0,0001 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, o aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, o aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, o aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, o aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, o aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, o aproximadamente 0,0001 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, o aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, o aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, o aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, o aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, o aproximadamente 10 mg/kg, o aproximadamente 0,0001 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg, o aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg, o aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg, o aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg, o aproximadamente 0,0001 mg/kg a aproximadamente 0,1 mg/kg, o aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 0,1 mg/kg, o aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 0,1 mg/kg, o aproximadamente 0,1 mg/kg, o aproximadamente 0,0001 mg/kg a aproximadamente 0,01 mg/kg, o aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 0,01 mg/kg, o aproximadamente 0,0001 mg/kg a aproximadamente 0,001 mg/kg de peso corporal por día pueden ser útiles en el tratamiento de afecciones tales como i) trastornos pulmonares tales como asma, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de dificultad respiratoria del adulto, síndrome de dificultad respiratoria del lactante, tos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica en animales, y ii) trastornos gastrointestinales tales como colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, hipersecreción de ácido gástrico, diverticulitis y síndrome del intestino irritable, iii) enfermedades infecciosas tales como sepsis inducida por bacterias, hongos o virus o choque séptico, choque endotóxico (y afecciones asociadas tales como laminitis y cólicos en caballos) y choque séptico, iv) trastornos neurológicos tales como traumatismo de la médula espinal, lesiones en la cabeza, inflamación neurógena, dolor y lesión por reperusión del cerebro, v) trastornos inflamatorios tales como artritis psoriásica, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artrosis, inflamación y degeneración tisular crónica mediada por citocinas, vi) trastornos alérgicos tales como rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica y eosinofílica granuloma, vii) trastornos psiquiátricos tales como depresión, deterioro de la memoria y depresión monopolar, viii) trastornos neurodegenerativos tales como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple aguda y crónica, ix) trastornos dermatológicos tales como psoriasis y otras enfermedades cutáneas proliferativas benignas o malignas, dermatitis atópica y urticaria, x) enfermedades oncológicas tales como cáncer, crecimiento tumoral e invasión cancerosa de tejidos normales, xi) trastornos metabólicos tales como diabetes insípida, xii) trastornos óseos tales como osteoporosis, xiii) trastornos cardiovasculares tales como reestenosis arterial, aterosclerosis, lesión por reperusión del miocardio, y xiv) otros trastornos tales como glomerulonefritis crónica, conjuntivitis primaveral, rechazo de trasplantes y enfermedad de injerto contra huésped, y caquexia, que responden a la inhibición de PDE4, o como alternativa de aproximadamente 0,007 mg a aproximadamente 7 g, o aproximadamente 0,07 mg a aproximadamente 7 g, o aproximadamente 0,7 mg a aproximadamente 0,7 g, o aproximadamente 0,07 mg a aproximadamente 0,7 g, o aproximadamente 0,07 g por paciente por día. Por ejemplo, la inflamación se puede tratar eficazmente mediante la administración de aproximadamente 0,0001 mg a 100 mg, o aproximadamente 0,001 mg a 100 mg, o aproximadamente 0,01 mg a 100 mg, o aproximadamente 0,1 mg a 100 mg, o aproximadamente 1 mg a 100 mg, o aproximadamente 10 mg a 100 mg, o aproximadamente 0,0001 mg a 10 mg, o aproximadamente 0,001 mg a 10 mg, o aproximadamente 0,01 mg a 10 mg, o aproximadamente 0,1 mg a 10 mg, o aproximadamente 1 mg a 10 mg, o aproximadamente 0,0001 mg a 1 mg, o aproximadamente 0,001 mg a 1 mg, o aproximadamente 0,01 mg a 1 mg, o aproximadamente 0,1 mg a 1 mg, o aproximadamente 0,0001 mg a 0,1 mg, o aproximadamente 0,001 mg a 0,1 mg, o aproximadamente 0,01 mg a 10 mg, o aproximadamente 0,0001 mg a 0,01 mg, o aproximadamente 0,001 mg a 0,01 mg, o aproximadamente 0,0001 mg a 0,001 mg del compuesto por kilogramo de peso corporal por día, o como alternativa aproximadamente 0,007 mg a aproximadamente 7 g, o aproximadamente 0,07 mg a aproximadamente 7 g, o aproximadamente 0,7 mg a aproximadamente 7 g, o aproximadamente 0,07 mg a aproximadamente 0,7 g, o aproximadamente 0,07 mg a aproximadamente 0,7 g, o aproximadamente 0,007 mg a aproximadamente 0,7 g, o aproximadamente 0,07 g por paciente por día. Además, se entiende que pueden administrarse los compuestos profármacos de glucósidos inhibidores de PDE4 de la presente invención a niveles de dosificación profilácticamente eficaces para prevenir las afecciones especificadas anteriormente.

La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con los materiales portadores para producir una única forma de dosificación variará dependiendo de la diana tratada y el modo particular de administración. Por ejemplo, una formulación destinada a la administración oral a seres humanos puede contener convenientemente de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 5 g, o aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 500 mg, o aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 50 mg, o aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 5 mg, o aproximadamente 5 mg a aproximadamente de 5 g, o aproximadamente 5 mg a aproximadamente de 500 mg, o aproximadamente 5 mg a aproximadamente de 50 mg, o aproximadamente 50 mg a aproximadamente 5 g, o aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg, o aproximadamente 500 mg a aproximadamente 5 g de agente activo, formulado con una cantidad apropiada y aceptable de materiales generalmente reconocidos como seguros ("GRAS") que puede variar de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 95 por ciento de la composición total. Las formas de dosificación unitarias contendrán generalmente entre aproximadamente 0,001 mg y aproximadamente 5000 mg, o aproximadamente 0,01 mg y aproximadamente 5000 mg, o aproximadamente 0,1 mg y

aproximadamente 5000 mg, o aproximadamente 1 mg y aproximadamente 5000 mg, o aproximadamente 10 mg y aproximadamente 5000 mg, o aproximadamente 100 mg y aproximadamente 5000 mg, o aproximadamente 1000 mg y aproximadamente 5000 mg, o aproximadamente 0,001 mg y aproximadamente 1000 mg, o aproximadamente 0,01 mg y aproximadamente 1000 mg, o aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 1000 mg, o aproximadamente 1 mg y aproximadamente 1000 mg, o aproximadamente 10 mg y aproximadamente 1000 mg, o aproximadamente 100 mg y aproximadamente 1000 mg, o aproximadamente 0,001 mg y aproximadamente 100 mg, o aproximadamente 0,01 mg y aproximadamente 100 mg, o aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 100 mg, o aproximadamente 1 mg y aproximadamente 100 mg, o aproximadamente 10 mg y aproximadamente 100 mg, o aproximadamente 0,001 mg y aproximadamente 10 mg, o aproximadamente 0,01 mg y aproximadamente 10 mg, o aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 10 mg, o aproximadamente 1 mg y aproximadamente 10 mg, o aproximadamente 0,001 mg y aproximadamente 1 mg, o aproximadamente 0,01 mg y aproximadamente 1 mg, o aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 1 mg, o aproximadamente 0,001 mg y aproximadamente 0,1 mg, o aproximadamente 0,01 mg y aproximadamente 0,1 mg, o aproximadamente 0,001 mg y aproximadamente 0,01 mg del principio activo, normalmente 0,001 mg, 0,005 mg, 0,025 mg, 0,1 mg, 0,5 mg, 2,5 mg, 5,0 mg, 10 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg, 300 mg, 600 mg, 1000 mg, 3000 mg, 5000 mg o cualquier dosis intermedia.

Sin embargo, se entiende que el nivel de dosis específico para cualquier paciente en particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el momento de la administración, la vía de administración, la tasa de excreción, la combinación de medicamentos y la gravedad de la enfermedad particular que se someta a terapia.

La composición, la forma y el tipo de formas de dosificación proporcionadas en el presente documento variarán típicamente dependiendo de su uso. Por ejemplo, una forma de dosificación que se utilice en el tratamiento agudo de una enfermedad puede contener grandes cantidades de uno o más de los ingredientes activos que incluyen la fórmula (I) que comprende una forma de dosificación que se utiliza en el tratamiento crónico de la misma enfermedad. De manera similar, una forma de dosificación parenteral puede contener cantidades más pequeñas de uno o más de los ingredientes activos que incluyen la fórmula (I) que comprende una forma de dosificación oral utilizada para tratar la misma enfermedad. Variarán entre sí estas y otras maneras en las que se presentan las formas de dosificación específicas de este documento pero serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia. Véase por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 20<sup>th</sup> ed., Mack Publishing, Easton, Pa (2000). En la práctica, los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I), o sales/cocrisales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden combinar como ingrediente activo en una mezcla íntima con excipientes, portador o diluyente farmacéuticos según las técnicas convencionales de preparación de compuestos farmacéuticos. El portador puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral, mucosa (por ejemplo, nasal, sublingual, vaginal, inhalatoria, quística, rectal, ocular, bucal o auditiva), parenteral (incluyendo intravenosa, intradérmica, subcutánea, inyección en embolada, intramuscular o intraarterial) o tópica (por ejemplo, transdérmica, transcutánea, colirio u otras preparaciones oftálmicas). Por tanto, se pueden presentar las composiciones farmacéuticas de la presente invención como unidades discretas adecuadas para la administración oral, tales como cápsulas (recubiertas o no recubiertas con polímeros de liberación sostenida o con recubrimiento entérico o modificadas para la administración específica), sobrecitos o comprimidos (recubiertos o sin recubrir o bicapas o liberación sostenida o liberación retardada, incluida la microencapsulación) o comprimidos que contengan intermedios secados por aspersión, cada uno de los cuales con una cantidad predeterminada del ingrediente activo. Además, pueden presentarse las composiciones como polvo, gránulos, partículas recubiertas de liberación sostenida, solución, suspensión en un líquido acuoso, líquido no acuoso, emulsión de aceite en agua o como una emulsión líquida de agua en aceite, liposomas, nanosuspensión. Además de las formas de dosificación comunes que se definen anteriormente, el compuesto representado por la fórmula (I), o sales o cocrisales farmacéuticamente aceptables de los mismos, también pueden administrarse mediante una formulación de liberación controlada o modificada y/o dispositivos de suministro. Las composiciones se pueden preparar por cualquiera de los procedimientos de farmacia. En general, dichos procedimientos incluyen una etapa de asociación del ingrediente activo con los excipientes o portadores que constituyen uno o más ingredientes necesarios. En general, las composiciones se preparan mezclando uniforme e íntimamente el ingrediente activo con portadores/excipientes líquidos o portadores/excipientes sólidos finamente divididos o ambos. A continuación, puede moldearse convenientemente el producto en la presentación deseada.

Según otra realización, se sabe que puede hidrolizarse el enlace glucosídico en condiciones ácidas. Por lo tanto, como parte de la formulación del compuesto de la presente invención, el profármaco de glucósido de PDE4 puede comprender un excipiente o recubrimiento para evitar la hidrólisis prematura en el estómago o cualquier otra parte del tracto gastrointestinal donde el pH sea inferior a 5.

Por tanto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden incluir un portador/excipientes farmacéuticamente aceptables y un compuesto o una sal/cocrystal farmacéuticamente aceptable de fórmula (I). Los compuestos de fórmula (I), o sales/cocrisales farmacéuticamente aceptables de los mismos, también

pueden incluirse en composiciones farmacéuticas en combinación con uno o más compuestos terapéuticamente activos.

5 El portador farmacéutico empleado puede ser, por ejemplo, para formar preparaciones sólidas orales tales como polvos, cápsulas y comprimidos que incluyen cargas tales como talco, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón y mezclas de los mismos. Aglutinante como Kollidon. Disgregantes tales como croscarmelosa sódica, crospovidona, glicolato sódico de almidón, almidón pregelatinizado, gomas y otros almidones y mezclas de los mismos. Lubricantes tales como el estearato de calcio, el estearato de magnesio, gel de sílice siloide, aceite mineral, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, ácido esteárico, laurilsulfato de sodio, talco, aceite vegetal hidrogenado (por ejemplo, aceite de cacahueta, aceite de sésamo, aceite de maíz o aceite de soja), agar de oleato de etilo u otros lubricantes de formulación lipídica y mezclas de los mismos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas son las unidades de dosificación oral preferidas en las que se emplean portadores farmacéuticos sólidos. Se puede recubrir adicionalmente cada una de las unidades sólidas de dosificación oral con polímeros especializados que pueden retrasar la liberación o la liberación sostenida del contenido de las unidades de dosificación. La fórmula (I) se puede administrar mediante medios de liberación retardada o de liberación sostenida o mediante dispositivos de administración que sean bien conocidos por los expertos en la materia. Los ejemplos no limitantes de liberación retardada o liberación sostenida incluyen los descritos en las Patentes N.º US 3,845,770; US 3 916,899; US 3,536,809; US 5,059,595. Se pueden utilizar dichas formas de dosificación para proporcionar una liberación lenta o controlada de uno o más ingredientes utilizando, por ejemplo, polímeros tales como hidroxipropilmetilcelulosa, generalmente en forma de matriz, tal como gel, membranas permeables, microemulsiones, sistemas osmóticos, liposomas, microesferas o combinaciones de los mismos. Se puede utilizar la formulación de liberación controlada para proteger las unidades de dosificación de la exposición al entorno gástrico; retrasar la liberación del ingrediente activo al tracto gastrointestinal inferior tal como el colon; o ralentizar la liberación del ingrediente activo de modo que puedan reducirse los niveles sanguíneos del fármaco y afectar la aparición de efectos secundarios.

Los ejemplos de portadores gaseosos incluyen dióxido de carbono y nitrógeno.

30 Al preparar las composiciones líquidas orales para la forma de dosificación oral, se puede emplear cualquier medio farmacéutico conveniente. Por ejemplo, pueden utilizarse agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares para formar preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, elixires y soluciones;

35 Se puede preparar por compresión o moldeo un comprimido que contenga la composición de la presente invención, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares o adyuvantes.

40 Se pueden preparar los comprimidos sometidos a compresión comprimiendo, en una máquina adecuada, el ingrediente activo en una forma de flujo libre, tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, tensoactivo o agente dispersante. Pueden fabricarse los comprimidos moldeados moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Cada comprimido contiene preferentemente de aproximadamente 0,001 mg a 5.000 mg, o aproximadamente 0,01 mg a 5.000 mg, o aproximadamente 0,1 mg a 5.000 mg, o aproximadamente 1 mg a 5.000 mg, o aproximadamente 10 mg a 5.000 mg, o aproximadamente 100 mg a aproximadamente 5.000 mg, o aproximadamente 1000 mg a aproximadamente 5.000 mg, o aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 1000 mg, o aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1000 mg, o aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1000 mg, o aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg, o aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg, o aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1000 mg, o aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg, o aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg, o aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg, o aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, o aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg, o aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 10 mg, o aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 10 mg, o aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg, o aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg, o aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 1 mg, o aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1 mg, o aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1 mg, o aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 0,1 mg, o aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 0,1 mg, o aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 0,01 mg del ingrediente activo y cada oblea o cápsula contiene preferentemente de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 5.000 mg del ingrediente activo.

60 Se pueden preparar las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para la administración parenteral (incluidas intravenosa, intramuscular, subcutánea, ocular e intraarterial) como soluciones o suspensiones de los compuestos activos en ingredientes inyectables. Las formas de dosificación parenteral son preferentemente estériles o capaces de esterilizarse antes de la administración a un paciente. Los ejemplos no limitantes de los vehículos adecuados incluyen agua para inyección USP; inyección de dextrosa; inyección de cloruro de sodio e inyección de lactato de Ringer. Puede incluirse un tensoactivo adecuado tal como, por ejemplo, el polisorbato 80. También se pueden preparar las dispersiones en glicerol,

polietilenglicoles líquidos, alcohol etílico, polipropilenglicol y mezclas de los mismos en vehículos no acuosos tales como aceites (por ejemplo, aceite de maíz, aceite de sésamo, miristato de isopropilo). Un antioxidante para ayudar a estabilizar la formulación, tal como el palmitato de vitamina C. Además, se puede incluir un conservante para evitar el crecimiento perjudicial de microorganismos.

5 Además, las composiciones pueden estar en forma de polvos estériles para la preparación extemporánea de dichas soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma inyectable final debe ser estéril, no irritante con la adición de agentes tonificantes y debe ser efectivamente fluida para facilitar su colocación en jeringas. Las composiciones farmacéuticas deben ser estables en las condiciones de  
10 fabricación y almacenamiento; así, preferentemente deben protegerse contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos tales como el cloruro de benzalconio, el clorobutanol, el metilparabeno, el propilparabeno, el edetato disódico, el ácido sórbico u otros agentes conocidos por los expertos en la materia. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden tener una forma adecuada para su aplicación tópica local en la piel y anexos o en una variedad de membranas mucosas tales como, por ejemplo, en aerosol, parche, crema, pomada, loción, polvo, emulsiones o similar. Las vías que se  
15 pueden utilizar incluyen nasal, sublingual, vaginal, rectal, ocular, bucal o auditiva. Además, las composiciones pueden estar en una forma adecuada para su utilización en dispositivos transdérmicos o intradérmicos con microagujas. Se pueden preparar estas formulaciones utilizando un compuesto representado por la fórmula (I) de la presente invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, mediante procedimientos de procesamiento convencionales. Como ejemplo, se prepara una loción, crema o pomada que mezcla material hidrófilo y agua, junto con de aproximadamente un 5 % en peso a aproximadamente un 30 % en peso del compuesto, para producir una crema, loción o pomada con la consistencia deseada. Los ejemplos de excipientes típicos incluyen agua, acetona, etanol, etilenglicol, propilenglicol, miristato de isopropilo, aceite mineral y mezclas de los mismos. Si se desea, también se pueden añadir humectantes tales como oclusivos,  
20 humectantes y emolientes a las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación. También se puede ajustar el pH de una composición farmacéutica o forma de dosificación para mejorar la administración de la fórmula (I). Pueden formularse las formas de dosificación adecuadas para tratar tejidos mucosos dentro de la cavidad bucal como enjuagues bucales o como gel bucal.

30 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar en una forma adecuada para administración rectal en la que el portador es un sólido, un líquido o un aerosol. Es preferente que la mezcla forme supositorios de dosis unitaria. Los portadores adecuados incluyen manteca de cacao y otros materiales que se utilizan comúnmente en la técnica. Pueden formarse convenientemente los supositorios mezclando primero la composición con el o los portadores ablandados o derretidos seguido de enfriamiento y moldeo en  
35 moldes.

Además de los ingredientes portadores que se mencionan anteriormente, las formulaciones farmacéuticas que se describen anteriormente pueden incluir, según corresponda, uno o más ingredientes portadores adicionales tales como diluyentes, tampones, aglutinantes, agentes tensioactivos, espesantes, lubricantes,  
40 conservantes (incluidos los antioxidantes) y similares. Además, se pueden incluir otros adyuvantes para hacer que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto. También se pueden preparar en forma de concentrado líquido o en polvo las composiciones que contienen un compuesto descrito por la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables del mismo. La adición de conservantes tales como los antioxidantes es ampliamente aceptable en la técnica farmacéutica como medio para simular el almacenamiento a largo plazo para determinar características tales como la vida útil o la estabilidad de las formulaciones a lo largo del tiempo (véase, por ejemplo, Jens T. Carstensen, Drug stability: Principles & Practice. 2<sup>nd</sup> Ed., Marcel Dekker,  
45 NY, NY. 1995, págs. 379-80).

Se ha descubierto que los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la presente invención exhiben actividad biológica como inhibidores de PDE4 cuando se activan localmente en el colon. Por consiguiente, otro aspecto de la presente invención es el tratamiento en mamíferos de, por ejemplo, i) trastornos pulmonares tales como asma, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de dificultad respiratoria del adulto, síndrome de dificultad respiratoria del lactante, tos y enfermedad pulmonar obstructiva en animales ii) trastornos gastrointestinales tales como colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, diverticulitis, síndrome del intestino irritable e hipersecreción de ácido gástrico, iii) enfermedades infecciosas tales como sepsis inducida por bacterias, hongos o virus o choque séptico, choque endotóxico (y afecciones asociadas tales como laminitis y cólicos en caballos) y choque séptico, iv) trastornos neurológicos tales como traumatismo de la médula espinal, lesión en la cabeza, inflamación neurógena, dolor y lesión por reperusión del cerebro, v) trastornos inflamatorios tales como artritis psoriásica, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artrosis, inflamación y degeneración tisular crónica mediada por citocinas, vi) trastornos alérgicos tales como rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica y granuloma eosinofílico, vii) trastornos psiquiátricos tales como depresión, deterioro de la memoria y depresión monopolar, viii) trastornos neurodegenerativos tales como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple aguda y crónica, ix) trastornos dermatológicos tales como psoriasis y otras enfermedades cutáneas proliferativas benignas o malignas, dermatitis atópica y urticaria, x) enfermedades oncológicas tales como  
60 cáncer, crecimiento tumoral e invasión cancerosa de tejidos normales, xi) trastornos metabólicos tales como

- diabetes insípida, xii) trastornos óseos tales como osteoporosis, xiii) trastornos cardiovasculares tales como reestenosis arterial, aterosclerosis, lesión por reperfusión del miocardio, y xiv) otros trastornos tales como glomerulonefritis crónica, conjuntivitis primaveral, rechazo de trasplantes y enfermedad de injerto contra huésped y caquexia, enfermedades que se pueden mejorar a través de la inhibición de la isoenzima PDE4 y los niveles elevados de AMPc resultantes, mediante la administración de una cantidad eficaz de los compuestos de la presente invención. El término "mamíferos" incluye seres humanos, así como otros animales tales como, por ejemplo, perros, gatos, caballos, cerdos y ganado. Por consiguiente, se entiende que el tratamiento de mamíferos distintos de los seres humanos es el tratamiento de afecciones clínicas que se correlacionan con los ejemplos citados anteriormente que son afecciones humanas.
- Además, como se ha descrito anteriormente, se puede utilizar el compuesto de la presente invención en combinación con otros compuestos terapéuticos. En particular, pueden utilizarse ventajosamente las combinaciones del compuesto inhibidor de PDE4 de la presente invención junto con i) antagonistas de los receptores de leucotrienos, ii) inhibidores de la biosíntesis de leucotrienos, iii) inhibidores selectivos de la COX-2, iv) estatinas, v) AINE, vi) antagonistas de M2/M3, vii) corticosteroides, viii) antagonistas de los receptores de H1 (histamina), ix) agonista de adrenorreceptores de  $\beta_2$ , x) profármacos 5-ASA y 5ASA, xi) azatioprina, xii) ciclosporina, xiii) metotrexato y xiv) inhibidores de cinasa Jano (JAK).
- Así, por ejemplo, pueden tratarse convenientemente trastornos pulmonares tales como asma, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de dificultad respiratoria del adulto, síndrome de dificultad respiratoria del lactante, tos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica en animales y síndrome de dificultad respiratoria del lactante con cápsulas, obleas o comprimidos que contengan, cada uno, 0,001 mg, 0,005 mg, 0,025 mg, 0,1 mg, 0,5 mg, 2,5 mg, 10 mg, 50 mg, 250 mg o 1000 mg del ingrediente activo del compuesto de la presente solicitud, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrados una, dos o tres veces al día.
- Pueden tratarse convenientemente trastornos gastrointestinales tales como colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, diverticulitis, síndrome del intestino irritable e hipersecreción de ácido gástrico con cápsulas, obleas o comprimidos que contengan, cada uno, 0,001 mg, 0,005 mg, 0,025 mg, 0,1 mg, 0,5 mg, 2,5 mg, 10 mg, 50 mg, 250 mg o 1000 mg del ingrediente activo del compuesto de la presente solicitud, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrados una, dos o tres veces al día.
- Pueden tratarse convenientemente enfermedades infecciosas tales como sepsis inducida por bacterias, hongos o virus o choque séptico, choque endotóxico (y afecciones asociadas, tales como laminitis y cólicos en los caballos) y choque séptico con cápsulas, obleas o comprimidos que contengan, cada uno, 0,001 mg, 0,005 mg, 0,025 mg, 0,1 mg, 0,5 mg, 2,5 mg, 10 mg, 50 mg, 250 mg o 1000 mg del ingrediente activo del compuesto de la presente solicitud, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrados una, dos o tres veces al día.
- Pueden tratarse convenientemente trastornos neurológicos tales como traumatismo de la médula espinal, lesión en la cabeza, inflamación neurógena, dolor y lesión por reperfusión del cerebro con cápsulas, obleas o comprimidos que contengan, cada uno, 0,001 mg, 0,005 mg, 0,025 mg, 0,1 mg, 0,5 mg, 2,5 mg, 10 mg, 50 mg, 250 mg o 1000 mg del ingrediente activo del compuesto de la presente solicitud, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrados una, dos o tres veces al día.
- Pueden tratarse convenientemente trastornos inflamatorios tales como artritis psoriásica, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artrosis, inflamación y degeneración tisular crónica mediada por citocinas con cápsulas, obleas o comprimidos o formulaciones tópicas que contengan, cada uno, 0,001 mg, 0,005 mg, 0,025 mg, 0,1 mg, 0,5 mg, 2,5 mg, 10 mg, 50 mg, 250 mg o 1000 mg del ingrediente activo del compuesto de la presente solicitud, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrados una, dos o tres veces al día.
- Pueden tratarse convenientemente trastornos alérgicos tales como rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica y granuloma eosinofílico con cápsulas, obleas o comprimidos o aerosoles nasales que contengan, cada uno, 0,001 mg, 0,005 mg, 0,025 mg, 0,1 mg, 0,5 mg, 2,5 mg, 10 mg, 50 mg, 250 mg o 1000 mg del ingrediente activo del compuesto de la presente solicitud, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrados una, dos o tres veces al día.
- Pueden tratarse convenientemente trastornos psiquiátricos tales como depresión, deterioro de la memoria y depresión monopolar con cápsulas, obleas o comprimidos o inyectables que contengan, cada uno, 0,001 mg, 0,005 mg, 0,025 mg, 0,1 mg, 0,5 mg, 2,5 mg, 10 mg, 50 mg, 250 mg o 1000 mg del ingrediente activo del compuesto de la presente solicitud, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrados una, dos o tres veces al día.
- Pueden tratarse convenientemente trastornos neurodegenerativos tales como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple aguda y crónica con cápsulas, obleas o comprimidos o

inyectables que contengan, cada uno, 0,001 mg, 0,005 mg, 0,025 mg, 0,1 mg, 0,5 mg, 2,5 mg, 10 mg, 50 mg, 250 mg o 1000 mg del ingrediente activo del compuesto de la presente solicitud, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrados una, dos o tres veces al día.

5 Pueden tratarse convenientemente trastornos dermatológicos tales como psoriasis y otras enfermedades cutáneas proliferativas benignas o malignas, dermatitis atópica y urticaria con cápsulas, obleas o comprimidos o sistemas de administración tópica que contengan, cada uno, 0,001 mg, 0,005 mg, 0,025 mg, 0,1 mg, 0,5 mg, 2,5 mg, 10 mg, 50 mg, 250 mg o 1000 mg del ingrediente activo del compuesto de la presente solicitud, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrados una, dos o tres veces al día.

10 Pueden tratarse convenientemente trastornos oncológicos tales como cáncer, crecimientos tumorales e invasión cancerosa de tejidos normales con cápsulas, obleas o comprimidos o formulaciones parenterales que contengan, cada uno, 0,001 mg, 0,005 mg, 0,025 mg, 0,1 mg, 0,5 mg, 2,5 mg, 10 mg, 50 mg, 250 mg o 1000 mg del ingrediente activo del compuesto de la presente solicitud, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrados una, dos o tres veces al día.

15 Pueden tratarse convenientemente trastornos metabólicos tales como diabetes insípida con cápsulas, obleas o comprimidos o inyectables que contengan, cada uno, 0,001 mg, 0,005 mg, 0,025 mg, 0,1 mg, 0,5 mg, 2,5 mg, 10 mg, 50 mg, 250 mg o 1000 mg del ingrediente activo del compuesto de la presente solicitud, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrados una, dos o tres veces al día.

20 Pueden tratarse convenientemente trastornos óseos tales como osteoporosis, trastornos cardiovasculares tales como reestenosis arterial, aterosclerosis, lesión por reperusión del miocardio y otros trastornos tales como glomerulonefritis crónica, conjuntivitis primaveral, rechazo de trasplantes y enfermedad de injerto contra huésped y caquexia con cápsulas, obleas o comprimidos que contengan, cada uno, 0,001 mg, 0,005 mg, 0,025 mg, 0,1 mg, 0,5 mg, 2,5 mg, 10 mg, 50 mg, 250 mg o 1000 mg del ingrediente activo del compuesto de la presente solicitud, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrados una, dos o tres veces al día.

30

## EJEMPLO 1

### PROCEDIMIENTOS DE SÍNTESIS

35 Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención se puede preparar según las vías sintéticas propuestas que se describen en los esquemas 1-7 a continuación. Las reacciones de glucosidación se describen para el acoplamiento de piridona racémica pero es obvio para un experto en la materia que las mismas reacciones se aplican a piridonas ópticamente puras u ópticamente enriquecidas. III. Los sustituyentes son los mismos que en la fórmula (I) salvo que se defina lo contrario. Los inhibidores de la PDE4 piridina-*N*-óxido II se pueden preparar utilizando procedimientos como el descrito en Friesen et al. (J. Med. Chem. 2003, 46(12), 2413) y/o O'Shea et al. (J. Org. Chem. 2005, 70, 3021).

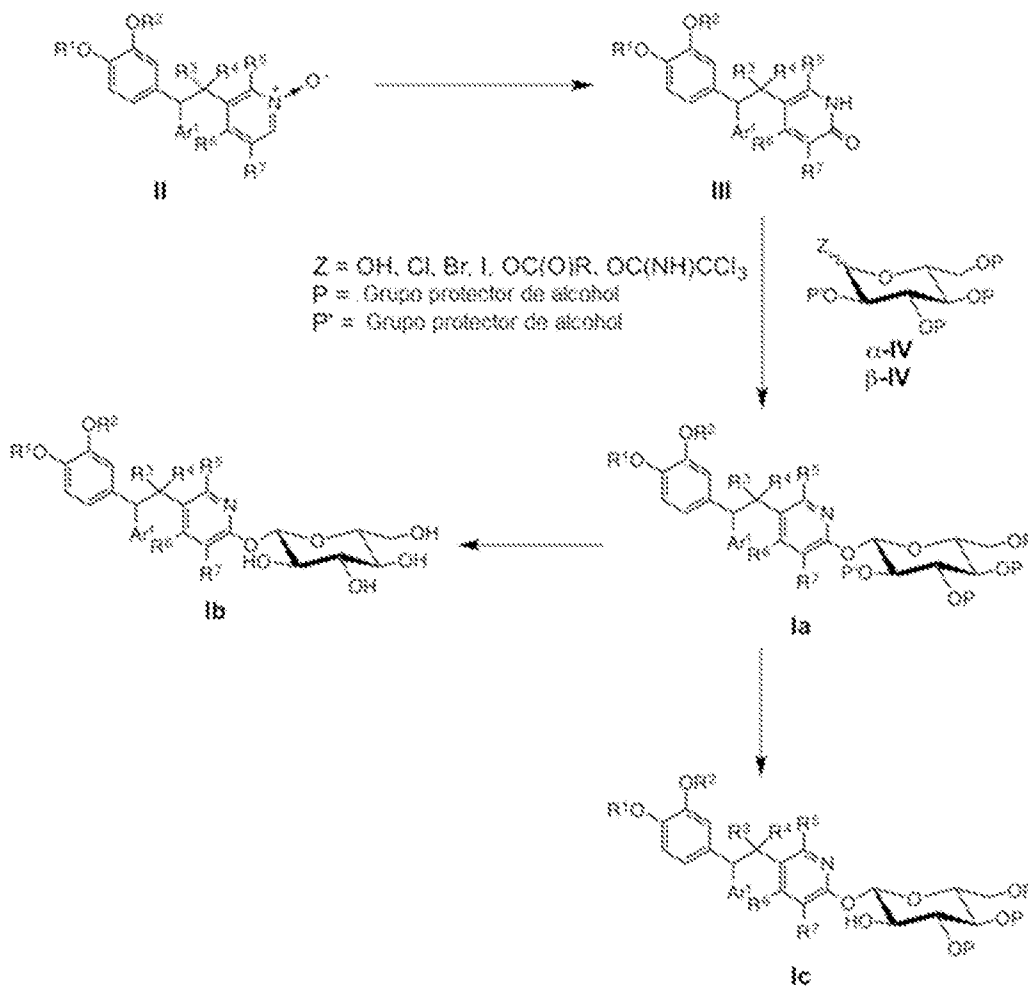
40

45 El glucopiranosido de fórmula **la-c** puede prepararse en una secuencia de varias etapas a partir de la piridona requerida III y un donante de glucosilo apropiado IV como se presente en el esquema 1 a continuación. La piridona requerida III puede sintetizarse mediante el reordenamiento de la piridina-*N*-óxido II en presencia de un agente activador tal como anhídrido trifluoroacético o anhídrido de tosilo en presencia de una amina terciaria tal como trietilamina o base de Hunig en un disolvente tal como tolueno, clorobenceno, THF, éter dietílico, 1,4-dioxano, diclorometano o una mezcla de disolventes tales como tolueno y 2-metil-THF a una temperatura tal como 0 °C a temperatura ambiente. Una vez que se ha completado el reordenamiento, se puede tratar adicionalmente la mezcla resultante con una base tal como LiOH, NaOH o NaHCO<sub>3</sub> para dar la piridona III. El donante de glucosilo IV se caracteriza por una funcionalidad Z en la posición anomérica que puede activarse en condiciones apropiadas con un agente activador tal como un ácido prótico, un ácido de Lewis, una sal de plata o una sal de mercurio. Cuando Z = OH, se puede lograr el acoplamiento bajo una reacción de tipo Mitsunobu. En un procedimiento, la piridona III estaría acoplada al 1-halógeno- $\alpha$ -glucopiranosido ( $\alpha$ -IV, Z = Cl, Br, I) en condiciones estándar de Koenigs-Knorr conocidas por los expertos en la materia para dar el  $\beta$ -glucopiranosido **la** protegido (P = P'). Utilizando otro procedimiento según Saad et al. (Curr. Org. Synth. 2012, 9(3), 413), la piridona III estaría acoplada al bromo- $\alpha$ -glucopiranosido ( $\alpha$ -IV, Z = Br) en presencia de una base tal como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en un disolvente polar aprótico tal como DMF. En otro procedimiento, la piridona III estaría acoplada a un 1-*O*-tricloroacetimidato- $\alpha$ -glucopiranosido ( $\alpha$ -IV, Z = OC(NH)CCl<sub>3</sub>) en presencia de un ácido de Lewis tal como BF<sub>3</sub> Et<sub>2</sub>O en un disolvente adecuado tal como diclorometano. En otro procedimiento, según el procedimiento descrito por Sokolov et al. (Russian J. General Chem. 2002, 72(5), 806), la piridona III estaría acoplada a un 1-*O*-acetil- $\beta$ -glucopiranosido ( $\beta$ -IV, Z = OAc) en presencia de una cantidad catalítica de ácido de Lewis tal como BF<sub>3</sub> Et<sub>2</sub>O en un disolvente adecuado tal como benceno a una temperatura controlada tal como temperatura ambiente para producir el  $\beta$ -glucopiranosido **la** protegido. En otro procedimiento, según el

65

procedimiento descrito por Ko et al. (Org. Lett. 2009, 11(3), 609.), la piridona **III** estaría acoplada a  $\alpha$ -**IV** (Z = I), donde P = acetilo y P' = yodoacetilo, en presencia de una sal de plata tal como AgOTf en un disolvente tal como nitrometano o diclorometano a temperatura ambiente. La eliminación del grupo protector de alcohol P y P' de  $\beta$ -glucopiranosido **1a** se puede lograr en presencia de un agente básico tal como metóxido de sodio, LiOH, NaOH, KOH o K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, cuando P y P' son ésteres de alquilo/arilo, en un disolvente apropiado tal como metanol o etanol para dar el  $\beta$ -glucopiranosido **1b**. Si P y P' son bencilo, se puede lograr la desprotección en condiciones estándar conocidas por los expertos en la materia tales como hidrogenólisis mediante H<sub>2</sub> utilizando Pd/C como catalizador en un disolvente tal como metanol para dar el  $\beta$ -glucopiranosido **1b**. En caso de que el grupo protector de éster P sea diferente del grupo protector de éster P', según el procedimiento de Ko et al. (Org. Lett. 2009, 11(3), 609.) puede hidrolizarse selectivamente el grupo protector P' utilizando un reactivo tal como tiourea para dar el 2-hidroxi- $\beta$ -glucopiranosido **1c**.

Esquema 1



15

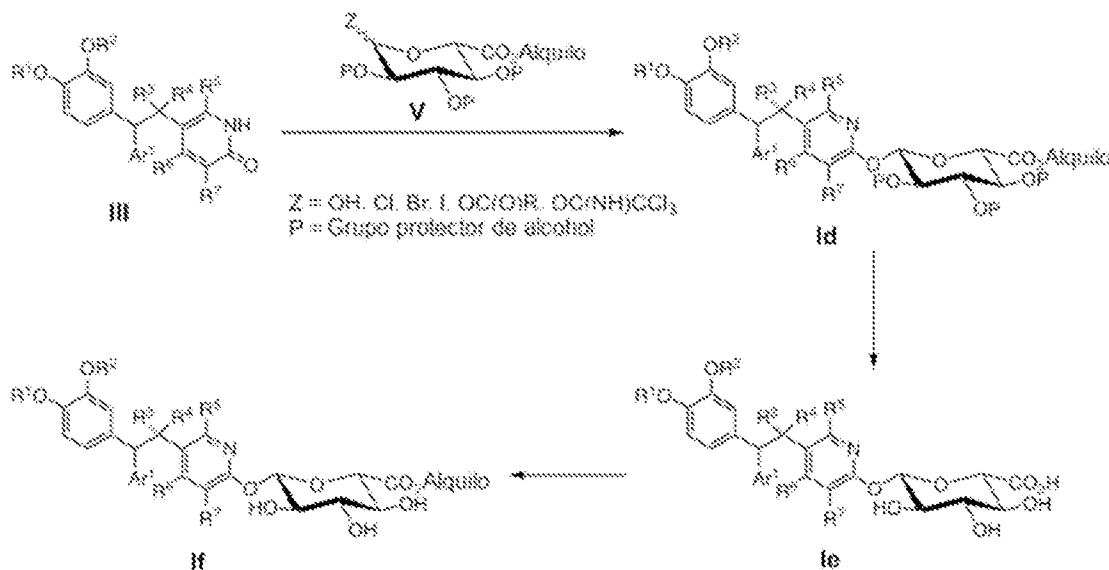
El glucurónido de fórmula **Id-f** puede prepararse en una secuencia de varias etapas a partir de la piridona **III** requerida y un donante de glucuronilo **V** apropiado como se presenta en el esquema 2 a continuación. El donante de glucuronilo se caracteriza por una funcionalidad Z en la posición anomérica que puede activarse en condiciones apropiadas con un agente activador tal como un ácido prótico, un ácido de Lewis, una sal de plata o una sal de mercurio. Cuando Z = OH, se puede lograr el acoplamiento en una reacción de tipo Mitsunobu. En un procedimiento, según el procedimiento descrito por Zhang et al. (Tetrahedro, 2012, 68, 4194), la piridona **III** estaría acoplada a un 1-O-tricloroacetimidato- $\alpha$ -glucurónido ( $\alpha$ -**V**, Z = OC(NH)CCl<sub>3</sub>) en presencia de un ácido de Lewis tal como BF<sub>3</sub> Et<sub>2</sub>O en un disolvente adecuado tal como diclorometano a una temperatura controlada tal como -20 °C para dar el  $\beta$ -glucurónido **1d** protegido. En otro procedimiento según el procedimiento descrito por Arewang et al. (Carbohydr. Res. 2007, 342(7), 970) la piridona **III** estaría acoplada a un 1-O-acetil- $\alpha$ -glucurónido ( $\alpha$ -**V**, Z = OAc) en presencia de un ácido de Lewis tal como BF<sub>3</sub> Et<sub>2</sub>O

20

25

en un disolvente adecuado tal como diclorometano a una temperatura controlada tal como 0 °C a temperatura ambiente para dar el  $\beta$ -glucurónido **ld** protegido. En otro procedimiento según el procedimiento descrito por Berrang et al. (Synth. Commun. 1975, 5, 231), la piridona **III** estaría inicialmente desprotonada con una base tal como LiOH y acoplada a un 1-bromo- $\alpha$ -glucurónido ( $\alpha$ -**V**, Z = Br) en un disolvente como etanol a temperatura ambiente. En un procedimiento alternativo utilizando el 1-bromo- $\alpha$ -glucurónido ( $\alpha$ -**V**, Z = Br), la piridona **III** estaría acoplada según el procedimiento de la Patente WO2011/147296 por desprotonación de la piridona con un hidruro tal como NaH en un disolvente tal como diclorometano seguida de la adición del bromuro en presencia de una sal de plata tal como AgNO<sub>3</sub>. También podría obtenerse el  $\beta$ -glucurónido **ld** protegido en condiciones estándar de Koenigs-Knorr conocidas por los expertos en la materia, tal como el procedimiento descrito por Friend et al. (J. Med. Chem. 1985, 28, 51) donde la piridona **III** estaría acoplada al 1-bromo- $\alpha$ -glucurónido ( $\alpha$ -**V**, Z = Br) en un disolvente tal como CHCl<sub>3</sub> o tolueno en presencia de una sal de plata tal como Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o Ag<sub>2</sub>O. Cuando P es un éster de alquilo/arilo, se puede lograr la eliminación del grupo protector de alcohol P de  $\beta$ -glucurónido **ld** en presencia de un agente básico tal como LiOH, NaOH, KOH o K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, en un disolvente apropiado tal como metanol/agua o etanol/agua para dar el  $\beta$ -glucurónido **le**. Si el alquilo de **ld** es el metilo y P es un éster de alquilo tal como acetato, **If** puede prepararse tratando **ld** con un alcóxido metanólico tal como metóxido de sodio en un disolvente apropiado tal como metanol. Si P = bencilo, se puede lograr la desprotección en condiciones estándar conocidas por los expertos en la materia tal como hidrogenólisis mediante H<sub>2</sub> utilizando Pd/C como el catalizador en un disolvente tal como metanol para dar el  $\beta$ -glucurónido **le**. La funcionalidad ácida o la correspondiente sal de glucurónido **le** puede reaccionar selectivamente con un reactivo tal como diazometano o trimetilsilil diazometano en un disolvente tal como metanol para dar el éster metílico  $\beta$ -glucurónido **If** (alquilo = metilo). En otro procedimiento, puede prepararse **If** tratando **le** o su correspondiente sal de carboxilato, con un alcohol tal como metanol, etanol o *i*-propanol y un agente de acoplamiento tal como DCC o EDC en un disolvente tal como DMF en presencia de DMAP. En un procedimiento alternativo, se puede preparar **If** (alquilo = terc-butilo) haciendo reaccionar **le** o su correspondiente sal carboxilato, con *terc*-butiltricloroacetimidato y un ácido de Lewis tal como BF<sub>3</sub> Et<sub>2</sub>O en un disolvente adecuado tal como diclorometano.

Esquema 2



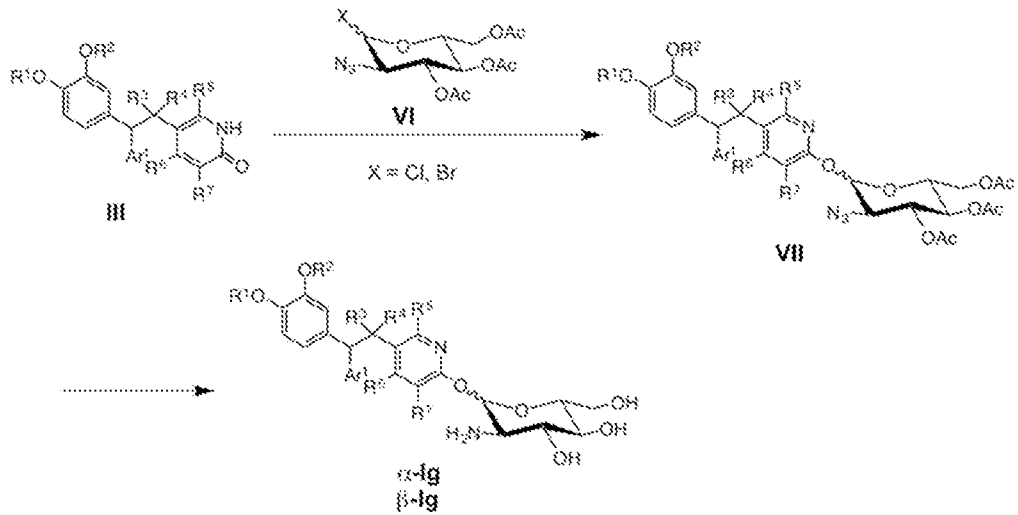
Puede prepararse la glucosamina de fórmula **lg** en una secuencia de varias etapas a partir de la piridona **III** requerida y un donante de glucosilo tal como **VI**, según se presenta en el esquema 3 a continuación. Puede sintetizarse el donante de glucosilo **VI** (X = Cl) según el procedimiento de St-Pierre et al. (Synthesis 2016, 48, 3575). Podría obtenerse glucosil azida **VII** como una mezcla de anómeros acoplado la piridona **III** y el donante de glucosilo **VI** (X = Cl) en presencia de una sal de plata tal como Ag<sub>2</sub>O en un disolvente tal como tolueno en condiciones de reflujo. Se puede lograr la hidrólisis de las funcionalidades éster de la glucosil azida **VII** protegida en presencia de un agente básico tal como metóxido de sodio, LiOH, NaOH, KOH o K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en un disolvente apropiado tal como metanol. Podría reducirse la funcionalidad 2-azido a la funcionalidad 2-amino bajo una atmósfera de H<sub>2</sub> en presencia de un catalizador tal como Pd/C en un disolvente tal como metanol para dar una mezcla anomérica de glucosamina **lg**. Podría separarse la mezcla anomérica mediante un procedimiento cromatográfico conocido por los expertos en la materia para obtener la  $\alpha$ -glucosamina  $\alpha$ -**lg** y la  $\beta$ -glucosamina  $\beta$ -**lg**. Como alternativa, el isómero único de glucosamina de fórmula  $\beta$ -**lg** puede prepararse en una secuencia de varias etapas a partir de la piridona **III** requerida y un donante de glucosilo tal como **VIII**, según se presenta en el esquema 4 a continuación. Puede sintetizarse el donante de

glucosilo **VIII** según el procedimiento de Morais et al. (Carbohydr. Res. 2003, 338, 1369.). Podría obtenerse la glucosamina **IX** acoplado la piridona **III** y el donante de glucosilo **VIII** en presencia de una sal de plata tal como  $Ag_2O$  en un disolvente tal como tolueno en condiciones de reflujo. Se puede lograr la hidrólisis de las funcionalidades éster de la glucosamina protegida **IX** en presencia de un agente básico tal como metóxido de sodio,  $LiOH$ ,  $NaOH$ ,  $KOH$  o  $K_2CO_3$  en un disolvente apropiado tal como metanol. El grupo protector benciloxicarbonilo (CBZ) podría hidrogenolizarse a la funcionalidad 2-amino en una atmósfera de  $H_2$  en presencia de un catalizador tal como  $Pd/C$  en un disolvente tal como metanol para dar la glucosamina  $\beta$ -**Ig**.

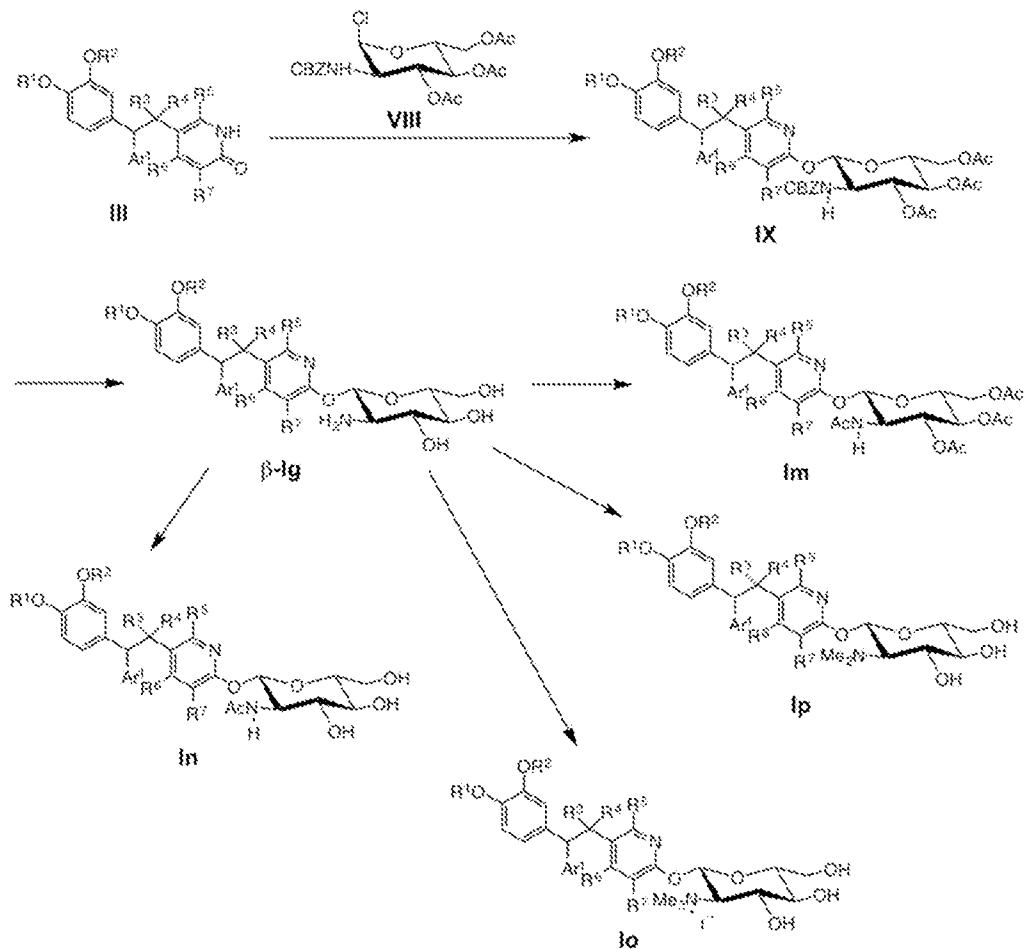
5

10

Esquema 3



Esquema 4

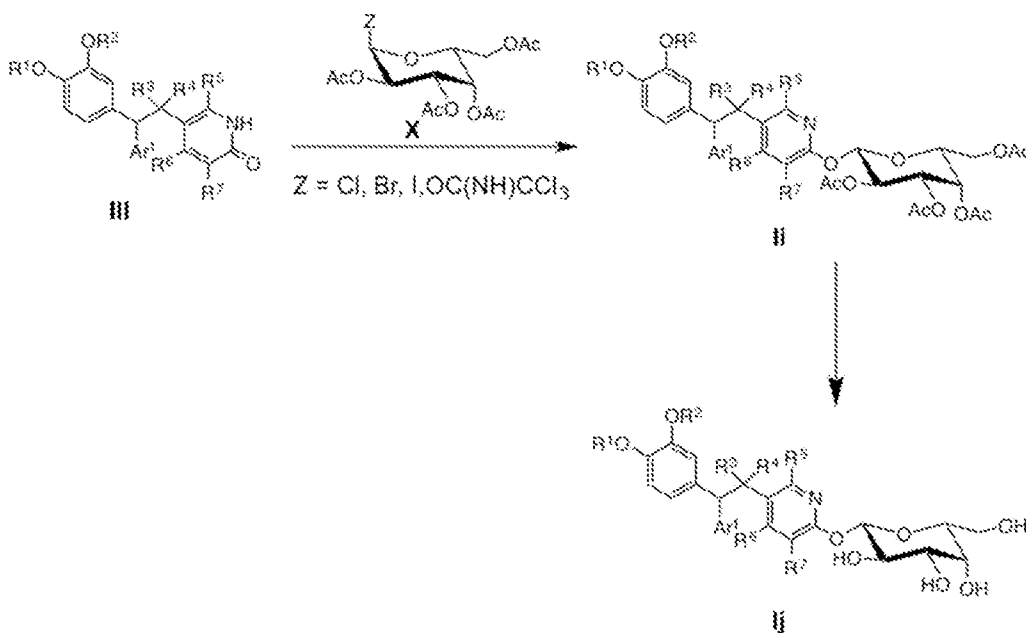


15

Según se describe en el esquema 4 anterior, podría derivatizarse aún más la glucosamina  $\beta$ -Ig para acceder a las glucosaminas de fórmula **Im**, **In**, **Io** y **Ip**. Puede prepararse la glucosamina poliacetilada de fórmula **Im** por la acción de un agente acetilante, tal como anhídrido acético, sobre el intermedio  $\beta$ -Ig en un disolvente tal como piridina a temperatura ambiente. Como alternativa, podría tratarse  $\beta$ -Ig con un agente acetilante, tal como anhídrido acético, en presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente tal como metanol a 0 °C para dar la glucosamina monoacetilada de fórmula **In**. Como alternativa, podría tratarse  $\beta$ -Ig con un exceso de un agente alquilante tal como yoduro de metilo en presencia de una base tal como *i*-Pr<sub>2</sub>NEt en un disolvente tal como THF a temperatura ambiente para dar la sal de amonio cuaternario **Io**. Como alternativa, se puede preparar la glucosamina de fórmula **Ip** colocando  $\beta$ -Ig en condiciones de alquilación reductora utilizando formaldehído y un agente reductor tal como cianoborohidruro de sodio en metanol a temperatura ambiente.

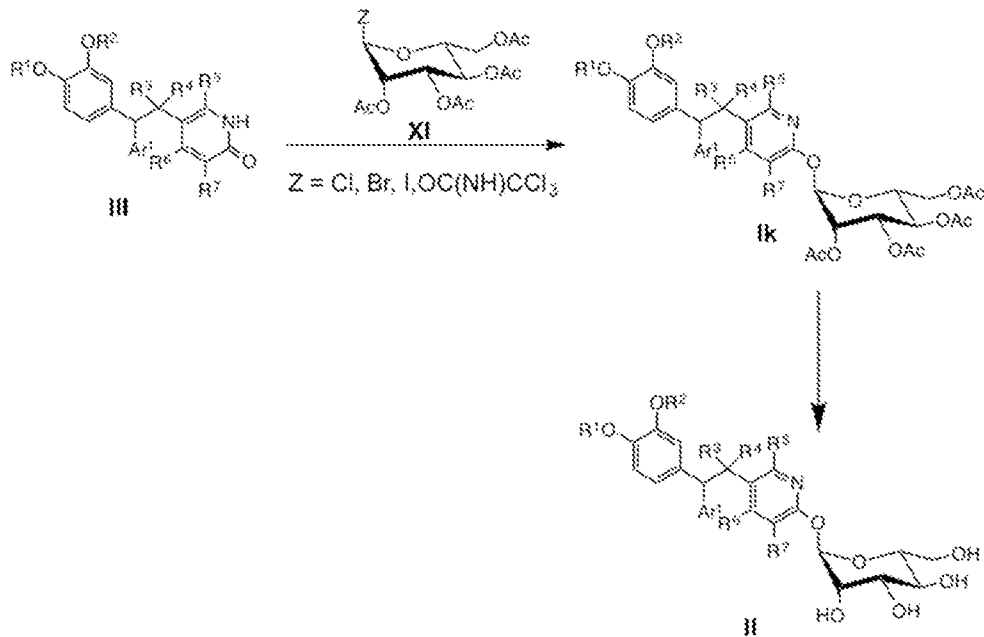
Pueden prepararse los galactopiranosidos de fórmula **Ii** y **Ij** en una secuencia de varias etapas a partir de la piridona **III** requerida y un donante de glucosilo **X** apropiado como se presenta en el esquema 5 a continuación. El donante de glucosilo **X** se caracteriza por una funcionalidad Z en la posición anomérica que puede activarse en condiciones apropiadas con un agente activador tal como un ácido prótico, un ácido de Lewis, una sal de plata o una sal de mercurio. Cuando Z = Cl, Br o I, se puede lograr el acoplamiento en condiciones estándar de Koenigs-Knorr conocidas por los expertos en la técnica para dar el poliacetato  $\beta$ -galactopiranosido **Ii**. En otro procedimiento, la piridona **III** estaría acoplada a un 1-O-tricloroacetimidato- $\alpha$ -galactopiranosido (Z = OC(NH)CCl<sub>3</sub>) en presencia de un ácido de Lewis tal como BF<sub>3</sub> Et<sub>2</sub>O en un disolvente adecuado tal como diclorometano. Se puede lograr la eliminación de los grupos protectores de acetilo de  $\beta$ -galactopiranosido **Ii** en presencia de un agente básico tal como metóxido de sodio, LiOH, NaOH, KOH o K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en un disolvente apropiado tal como metanol o una mezcla de disolventes tales como THF/agua para dar el  $\beta$ -galactopiranosido **Ij**.

Esquema 5



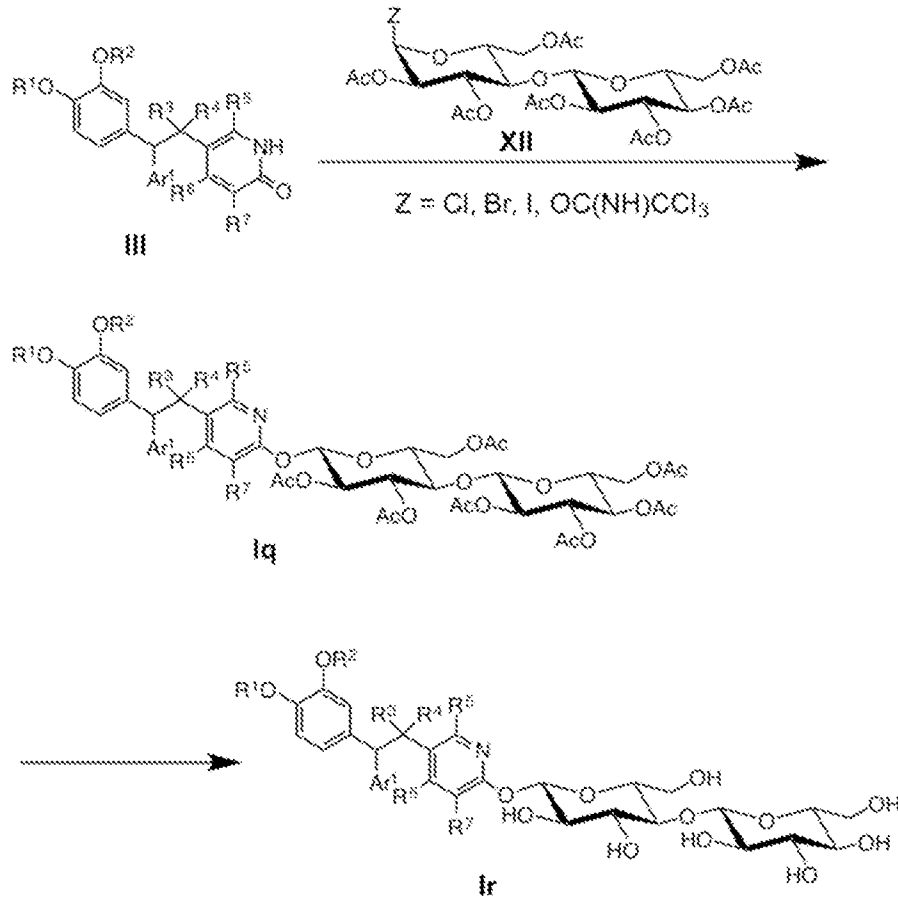
Puede prepararse los manopiranosidos de fórmula **Ik** y **Il** en una secuencia de varias etapas a partir de la piridona requerida **III** y un donante de glucosilo apropiado **XI** según se presenta en el esquema 6 a continuación. El donante de glucosilo **XI** se caracteriza por una funcionalidad Z en la posición anomérica que puede activarse en condiciones apropiadas con un agente activador tal como un ácido prótico, un ácido de Lewis, una sal de plata o una sal de mercurio. Cuando Z = Cl, Br o I, se puede lograr el acoplamiento en condiciones estándar de Koenigs-Knorr conocidas por los expertos en la materia para dar el  $\beta$ -galactopiranosido poliacetato **Ik**. En otro procedimiento, la piridona **III** estaría acoplada a un 1-O-tricloroacetimidato- $\alpha$ -manopiranosido (Z = OC(NH)CCl<sub>3</sub>) en presencia de un ácido de Lewis tal como BF<sub>3</sub> Et<sub>2</sub>O en un disolvente adecuado tal como diclorometano. Se puede lograr la eliminación de los grupos protectores de  $\beta$ -manopiranosido **Ik** en presencia de un agente básico tal como metóxido de sodio, LiOH, NaOH, KOH o K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en un disolvente apropiado tal como metanol o una mezcla de disolventes tales como THF/agua para producir el  $\beta$ -galactopiranosido **Il**.

Esquema 6



- 5 Puede prepararse el celobiósido de fórmula **Iq** y **Ir** en una secuencia de varias etapas a partir de la piridona **III** requerida y un donante de glucosilo **XII** apropiado según se presenta en el esquema 7 a continuación. El donante de glucosilo **XII** se caracteriza por una funcionalidad Z en la posición anomérica que puede activarse en condiciones apropiadas con un agente activador tal como un ácido prótico, un ácido de Lewis, una sal de plata o una sal de mercurio. Cuando Z = Cl, Br o I, se puede lograr el acoplamiento en condiciones estándar de Koenigs-Knorr conocidas por los expertos en la materia para dar el β-celobiósido **Iq**. En otro procedimiento, la piridona **III** estaría acoplada a un 1-O-tricloroacetimidato-α-manopiranosido (Z = OC(NH)CCl<sub>3</sub>) en presencia de un ácido de Lewis tal como BF<sub>3</sub> Et<sub>2</sub>O en un disolvente adecuado tal como diclorometano. Se puede lograr la eliminación de los grupos protectores de β-celobiósido **Iq** en presencia de un agente básico tal como metóxido de sodio, LiOH, NaOH, KOH o K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en un disolvente apropiado tal como o una mezcla de disolventes tales como THF/agua para producir el β-celobiósido **Ir**.
- 10
- 15

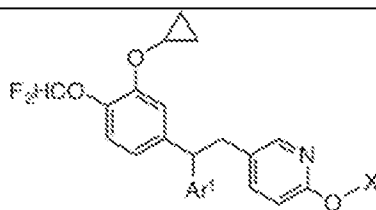
Esquema 7



5 Los **Compuestos 1-31** se resumen en la Tabla 1 a continuación:

Tabla 1

Comp.	Ar <sup>1</sup>	X
1	2-(hexafluoro- <i>i</i> -propanol)-5-tiazolilo	2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil-β-D-glucopiranosilo
2	2-(hexafluoro- <i>i</i> -propanol)-5-tiazolilo	P-D-glucopiranosilo
3	6-(2-hidroxi-propano-2-il)-3-piridilo	2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil-β-D-glucopiranosilo
4	6-(2-hidroxi-propano-2-il)-3-piridilo	P-D-glucopiranosilo
5	6-(2-hidroxi-propano-2-il)-3-piridilo	3,4,6-tri- <i>O</i> -acetil-β-D-glucopiranosilo
6	2-(hexafluoro- <i>i</i> -propanol)-5-tiazolilo	2,3,4-tri- <i>O</i> -acetil-β-D-glucuronato de metilo
7	2-(hexafluoro- <i>i</i> -propanol)-5-tiazolilo	β-D-glucuronato de metilo
8	6-(2-hidroxi-propano-2-il)-3-piridilo	2,3,4-tri- <i>O</i> -acetil-β-D-glucuronato de metilo
9	6-(2-hidroxi-propano-2-il)-3-piridilo	β-D-glucurónido de litio
10	6-(2-hidroxi-propano-2-il)-3-piridilo	β-D-glucuronato de metilo
11	6-(2-hidroxi-propano-2-il)-3-piridilo	2,3,4-tri- <i>O</i> -acetil-β-D-glucuronato de etilo
12	6-(2-hidroxi-propano-2-il)-3-piridilo	β-D-glucuronato de etilo
13	6-(2-hidroxi-propano-2-il)-3-piridilo	β-D-glucuronato de <i>i</i> -propilo

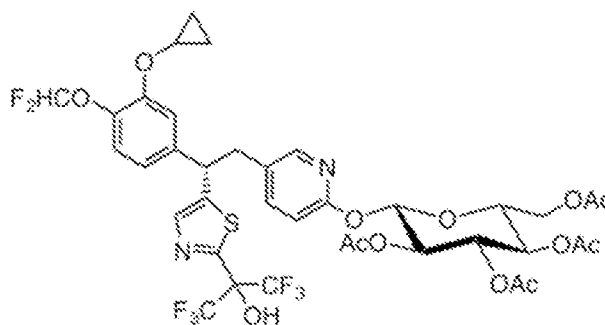


Donde se selecciona X de (a)  $\beta$ -D-glucopiranosido, (b)  $\beta$ -D-glucurónido, (c)  $\beta$ -D-galactopiranosido, (d)  $\alpha$ -D-manopiranosido, (e)  $\alpha/\beta$ -D-glucosaminida, (f)  $\beta$ -D-celobiósido y Ar<sup>1</sup> se selecciona de (a) 2-(hexafluoro-*i*-propanol)-5-tiazolilo y (b) 6-(2-hidroxi-propano-2-il)-3-piridilo.

Comp.	Ar <sup>1</sup>	X
14	6-(2-hidroxi-propano-2-il)-3-piridilo	$\beta$ -D-glucuronato de terc-butilo
15	2-(hexafluoro- <i>i</i> -propanol)-5-tiazolilo	Metil $\beta$ -D-glucuronamida
16	6-(2-hidroxi-propano-2-il)-3-piridilo	Metil $\beta$ -D-glucuronamida
17	6-(2-hidroxi-propano-2-il)-3-piridilo	2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil- $\beta$ -D-galactopiranosilo
18	6-(2-hidroxi-propano-2-il)-3-piridilo	$\beta$ -D-galactopiranosilo
19	6-(2-hidroxi-propano-2-il)-3-piridilo	2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil- $\alpha$ -D-manopiranosilo
20	6-(2-hidroxi-propano-2-il)-3-piridilo	$\alpha$ -D-manopiranosilo
21	6-(2-hidroxi-propano-2-il)-3-piridilo	$\alpha/\beta$ -D-glucosaminilo
22	2-(hexafluoro- <i>i</i> -propanol)-5-tiazolilo	$\beta$ -D-glucosaminilo
23	6-(2-hidroxi-propano-2-il)-3-piridilo	$\beta$ -D-glucosaminilo
24	2-(hexafluoro- <i>i</i> -propanol)-5-tiazolilo	3,4,6-tri- <i>O</i> -acetil- <i>N</i> -acetil- $\beta$ -D-glucosaminilo
25	2-(hexafluoro- <i>i</i> -propanol)-5-tiazolilo	<i>N</i> -acetil- $\beta$ -D-glucosaminilo
26	2-(hexafluoro- <i>i</i> -propanol)-5-tiazolilo	Yoduro de <i>N,N,N</i> -trimetil- $\beta$ -D-glucosaminilo
27	2-(hexafluoro- <i>i</i> -propanol)-5-tiazolilo	<i>N,N</i> -dimetil- $\beta$ -D-glucosaminilo
28	2-(hexafluoro- <i>i</i> -propanol)-5-tiazolilo	hepta- <i>O</i> -acetil- $\beta$ -D-celobiosilo
29	2-(hexafluoro- <i>i</i> -propanol)-5-tiazolilo	$\beta$ -D-celobiosilo
30	6-(2-hidroxi-propano-2-il)-3-piridilo	hepta- <i>O</i> -acetil- $\beta$ -D-celobiosilo
31	6-(2-hidroxi-propano-2-il)-3-piridilo	$\beta$ -D-celobiosilo

**Compuesto 1:** triacetato de (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoximetil)-6-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-5-il)etil)piridin-2-il)oxi)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triilo

5

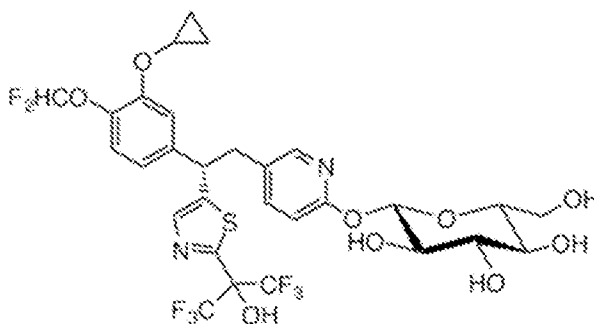


Se preparó el **Compuesto 1** mediante el siguiente procedimiento: Etapa 1: (S)-5-(2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-5-il)etil)piridin-2(1H)-ona. 1-Óxido de (S)-3-(2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-5-il)etil)piridina **Ila** (1,00 g, 1,75 mmol), preparado según O'Shea et al. (J. Org. Chem. 2005, 70, 3021), se disolvió en tolueno (8,77 ml, 0,2 M). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió trietilamina (0,73 ml, 5,25 mmol), seguida de la adición gota a gota de anhídrido trifluoroacético (0,74 ml, 5,25 mmol). Una vez completada la adición, se calentó la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. A continuación, se enfrió la reacción a 0 °C y se añadieron 20 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se agitó la solución resultante durante 15 minutos antes de diluirla con 20 ml de EtOAc y se separaron las capas. A continuación, se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml), agua (10 ml) y solución saturada de cloruro sódico (10 ml). Se secó la capa orgánica sobre sulfato magnésico, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa utilizando MeCN al 10-60 % en tampón de bicarbonato amónico. A continuación, se combinaron y concentraron las fracciones puras para producir la piridona deseada **Illa** como un sólido blanquecino.

20

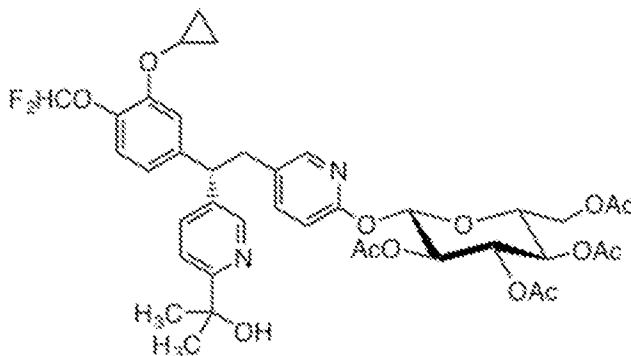
Etapa 2: triacetato de (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoximetil)-6-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-5-il)etil)piridin-2-il)oxi)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triilo. A una solución de (S)-5-(2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-5-il)etil)piridin-2(1H)-ona **IIIa** (101 mg, 0,18 mmol) en tolueno (0,2 M) se le añadió óxido de plata (1,5 equiv) y 1-bromo-2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\alpha$ -D-glucopiranosido (1,5 equiv). La suspensión resultante se agitó a 110 °C durante 1,5 horas. Se filtró la reacción sobre celite, se condensó a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa eluyendo con un 20-80 % de MeCN en formiato de amonio para dar después de la liofilización, el glucopiranosido deseado como un sólido blanco: RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, Acetona- $d_6$ )  $\delta$  7,98 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,62 (dd,  $J = 8,5, 2,4$  Hz, 1H), 7,41 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,10 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,01 - 6,57 (m, 3H), 6,26 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 5,42 (t,  $J = 9,6$  Hz, 1H), 5,20 - 5,06 (m, 2H), 4,80 (dd,  $J = 9,3, 6,7$  Hz, 1H), 4,27 (dd,  $J = 12,3, 4,6$  Hz, 1H), 4,11 (ddd,  $J = 10,0, 4,5, 2,4$  Hz, 1H), 4,03 (dd,  $J = 12,3, 2,3$  Hz, 1H), 3,91 - 3,84 (m, 1H), 3,54 (dd,  $J = 13,8, 6,6$  Hz, 1H), 3,44 (dd,  $J = 13,8, 9,5$  Hz, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,97 - 1,95 (m, 6H), 1,89 (s, 3H), 0,86 - 0,69 (m, 3H), 0,62 - 0,52 (m, 1H).

**Compuesto 2:** (2S,3R,4S,5S,6R)-2-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-5-il)etil)piridin-2-il)oxi)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triilo



Se preparó el **Compuesto 2** mediante el siguiente procedimiento: Etapa 1: (2S,3R,4S,5S,6R)-2-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-5-il)etil)piridin-2-il)oxi)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triilo. A una solución de triacetato de (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoximetil)-6-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-5-il)etil)piridin-2-il)oxi)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triilo (10 mg, 0,01 mmol) en THF/agua (1:1, 0,1 M) se le añadió LiOH (15 eq). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se cargó directamente la solución en una columna C-18 (12 g) y se purificó utilizando un gradiente del 0-40 % de MeCN en bicarbonato de amonio. El glucósido deseado se obtuvo como un sólido blanco después de la liofilización: RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, Acetona- $d_6$ )  $\delta$  7,98 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,57 (dd,  $J = 8,5, 2,4$  Hz, 1H), 7,46 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,10 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,03 - 6,54 (m, 3H), 5,82 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 4,88 - 4,73 (m, 1H), 3,94 - 3,85 (m, 1H), 3,77 (dd,  $J = 11,7, 2,6$  Hz, 1H), 3,65 (dd,  $J = 11,8, 4,8$  Hz, 1H), 3,57 - 3,36 (m, 6H), 0,86 - 0,69 (m, 3H), 0,68 - 0,59 (m, 1H).

**Compuesto 3:** triacetato de (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoximetil)-6-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-(triacetato de 2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)etil)piridin-2-il)oxi)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triilo

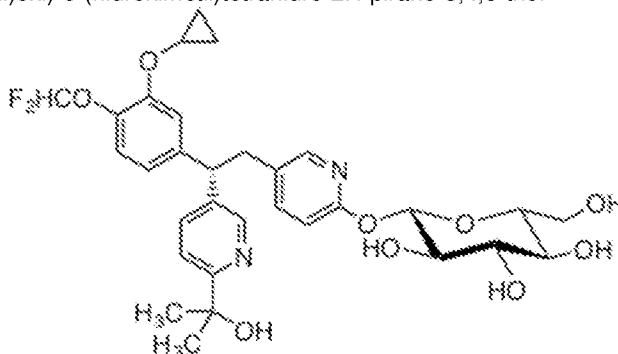


Se preparó el **Compuesto 3** mediante el siguiente procedimiento: Etapa 1: (S)-5-(2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)etil)piridin-2(1H)-ona. 1-óxido de (S)-3-(2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)etil)piridina **IIb** (1,00 g, 2,20 mmol), preparado según Friesen et al. (J. Med. Chem. 2003, 46(12), 2413), se disolvió en tolueno (10 ml) y tetrahidrofurano (1 ml), (mezcla 10:1, 0,2 M). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió trietilamina (2,46 ml, 17,60 mmol), seguida de la adición gota a gota de anhídrido trifluoroacético (1,48 ml, 8,80 mmol). Una vez

completada la adición, se calentó la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. A continuación, se enfrió la reacción a 0 °C y se añadieron 20 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se agitó la solución resultante durante 2 horas. A continuación, se diluyó la solución con 200 ml de EtOAc y se separaron las capas. A continuación, se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml), agua (10 ml) y solución saturada de cloruro sódico (10 ml). Se secó la capa orgánica sobre sulfato magnésico, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa usando MeCN al 0-40 % en tampón de bicarbonato amónico. A continuación, se combinaron las fracciones puras y concentraron para producir la piridona deseada **IIIb** como un sólido blanco.

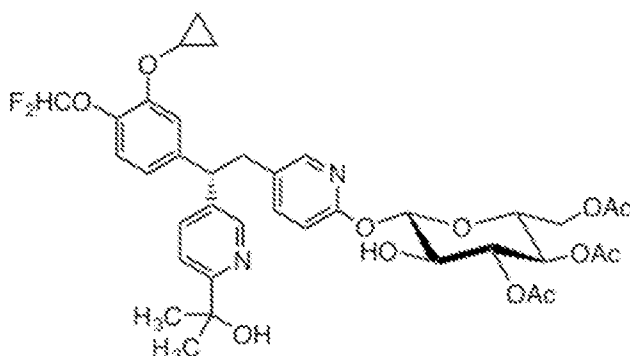
Etapa 2: triacetato de (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoximetil)-6-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)etil)piridin-2-il)oxi)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triilo. A una solución de (S)-5-(2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)etil)piridin-2(1H)-ona **IIIb** (50 mg, 0,11 mmol) en tolueno (0,2 M) se le añadió óxido de plata (1,5 equiv) y 1-bromo-2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\alpha$ -D-glucopiranosido (1,5 equiv). La suspensión resultante se agitó a 110 °C durante 1,5 horas. Se filtró la reacción sobre celite, se condensó a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con el 20-80 % de MeCN en formiato de amonio. El glucósido deseado se obtuvo como un sólido blanco después de la liofilización: RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, Acetona- $d_6$ )  $\delta$  8,53 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 8,01 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,87 (dd,  $J = 8,2, 2,3$  Hz, 1H), 7,65 (dd,  $J = 8,4, 2,5$  Hz, 1H), 7,60 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,45 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,08 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,00 (dd,  $J = 8,3, 2,1$  Hz, 1H), 6,93 - 6,56 (m, 2H), 6,27 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 5,42 (t,  $J = 9,6$  Hz, 1H), 5,21 - 5,09 (m, 2H), 4,49 (t,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 4,28 (dd,  $J = 12,3, 4,6$  Hz, 1H), 4,12 (ddd,  $J = 10,0, 4,6, 2,4$  Hz, 1H), 4,04 (dd,  $J = 12,3, 2,5$  Hz, 1H), 3,90 (tt,  $J = 6,0, 2,8$  Hz, 1H), 3,54 - 3,43 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,97 (s, 6H), 1,90 (s, 3H), 1,46 (s, 6H), 0,87 - 0,70 (m, 3H), 0,67 - 0,60 (m, 1H).

**Compuesto 4:** (2S,3R,4S,5S,6R)-2-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)etil)piridin-2-il)oxi)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triilo



Se preparó el **Compuesto 4** mediante el siguiente procedimiento: Etapa 1: (2S,3R,4S,5S,6R)-2-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)etil)piridin-2-il)oxi)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triilo. A una solución de triacetato de (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoximetil)-6-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)etil)piridin-2-il)oxi)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triilo (15 mg, 0,02 mmol) en THF/agua (1:1, 0,1 M) se le añadió LiOH (15 eq). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se cargó directamente la solución en una columna C-18 (12 g) y se purificó utilizando un gradiente del 0-40 % de MeCN en bicarbonato de amonio. El glucósido deseado se obtuvo como un sólido blanco después de la liofilización: RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, Acetona- $d_6$ )  $\delta$  8,39 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,85 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 7,72 (dd,  $J = 8,3, 2,3$  Hz, 1H), 7,46 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H), 7,35 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 6,95 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 6,87 (dd,  $J = 8,3, 2,0$  Hz, 1H), 6,79 - 6,44 (m, 2H), 5,68 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 4,35 (t,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 3,78 (tt,  $J = 6,0, 2,9$  Hz, 1H), 3,64 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 3,52 (dd,  $J = 11,6, 4,7$  Hz, 1H), 3,42 - 3,24 (m, 6H), 1,33 (s, 6H), 0,75 - 0,64 (m, 2H), 0,62 - 0,50 (m, 2H).

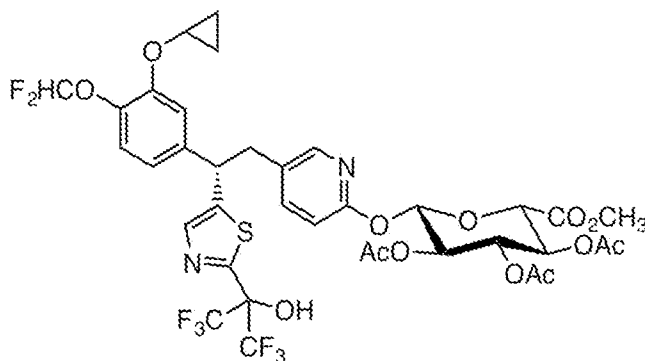
**Compuesto 5:** diacetato de (2R,3R,4R,5R,6S)-2-(acetoximetil)-6-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)etil)piridin-2-il)oxi)-5-hidroxitetrahidro-2H-pirano-3,4-diilo.



Se preparó el **Compuesto 5** mediante el siguiente procedimiento: Etapa 1: diacetato de  
 5 (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoximetil)-6-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)etil)piridin-2-il)oxi)-5-2(2-yodoacetoxi)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diilo. A una solución de  
 (S)-5-(2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)etil)piridin-2(1H)-ona **IIIb**  
 (5 eq) en diclorometano (0,2 M) se le añadió AgOTf (1,2 equiv) a 0 °C. Se agitó la solución a 0 °C durante 1  
 hora. El 1-yodo-2-O-yodoacetil-3,4,6-tetra-O-acetil- $\alpha$ -D-glucopiranosido (30 mg, 0,05 mmol), preparado según  
 10 Ko et al. (Org. Lett. 2009, 11(3), 609), se añadió a continuación y se calentó lentamente la reacción a  
 temperatura ambiente durante la noche. Se filtró la solución sobre celite, se condensó a presión reducida y se  
 purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa eluyendo con el 5-80 % de MeCN en formiato de  
 amonio). El glucósido deseado se obtuvo como un sólido blanco después de la liofilización.

Etapa 2: diacetato de (2R,3R,4R,5R,6S)-2-(acetoximetil)-6-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-  
 15 (6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)etil)piridin-2-il)oxi)-5-hidroxitetrahidro-2H-pirano-3,4-diilo. A una solución de  
 diacetato de (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoximetil)-6-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-(2-  
 hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)etil)piridin-2-il)oxi)-5-(2-yodoacetoxi)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diilo (18 mg,  
 0,02 mmol) en MeOH (0,05 M) se le añadió tiourea (1 equiv). Se agitó la solución a temperatura ambiente  
 durante 40 minutos. Se condensó la solución a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en  
 20 columna de fase inversa (columna de 12 g, 10-80 % de MeCN en bicarbonato de amonio). Se obtuvo el  
 glucopiranosido deseado como un sólido blanco después de la liofilización: RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  
 Acetona- $d_6$ )  $\delta$  8,39 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,49 - 7,44 (m,  
 2H), 7,33 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 6,79 - 6,44 (m, 2H), 5,89  
 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,12 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 4,86 (dd, J = 11,9, 7,3 Hz, 1H), 4,35 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,18 - 4,08  
 25 (m, 1H), 3,91 - 3,83 (m, 2H), 3,77 (tt, J = 6,1, 2,9 Hz, 1H), 3,68 - 3,58 (m, 1H), 3,41 - 3,26 (m, 2H), 1,87 (s,  
 3H), 1,86 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,33 (s, 6H), 0,75 - 0,62 (m, 2H), 0,62 - 0,49 (m, 2H).

**Compuesto 6:** triacetato de (2S,3R,4S,5S,6S)-2-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-  
 30 (1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-5-il)etil)piridin-2-il)oxi)-6-(metoxicarbonil)tetrahidro-2H-  
 pirano-3,4,5-triol.

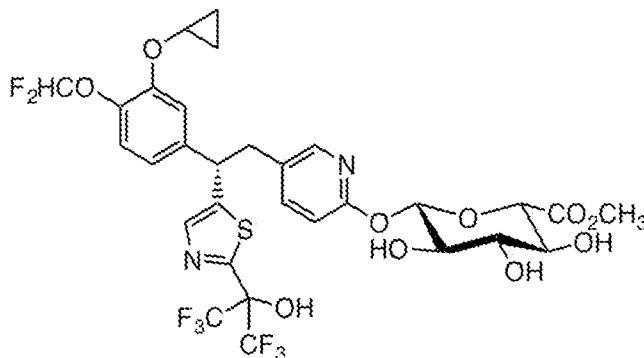


Se preparó el **Compuesto 6** mediante el siguiente procedimiento: Etapa 1: triacetato de (2S,3R,4S,5S,6S)-2-  
 35 ((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-5-  
 il)etil)piridin-2-il)oxi)-6-(metoxicarbonil)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triol. A una solución de (S)-5-(2-(3-  
 ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-5-il)etil)piridin-  
 2(1H)-ona **IIIa** (100 mg, 0,18 mmol) en tolueno (0,18 M) se le añadió óxido de plata (1,1 equiv) y  
 1-bromo-2,3,4-tri-O-acetil- $\alpha$ -D-glucuronato de metilo (1,1 equiv). Se agitó la suspensión resultante a 110 °C  
 durante 1 hora. Después se enfrió la suspensión a temperatura ambiente, se filtró sobre celite, se condensó y  
 se purificó mediante cromatografía de fase inversa (20-80 % de MeCN en formiato de amonio). Se obtuvo el  
 40 producto deseado como un sólido blanco después de la liofilización. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,80 (d,

$J = 2,2$  Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,24 - 7,18 (m, 1H), 7,10 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,01 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 6,76 (dd,  $J = 8,3, 2,1$  Hz, 1H), 6,69 - 6,29 (m, 2H), 6,20 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,42 - 5,23 (m, 3H), 4,38 (dd,  $J = 8,8, 6,7$  Hz, 1H), 4,23 (d,  $J = 9,6$  Hz, 1H), 3,74 - 3,64 (m, 4H), 3,36 (dd,  $J = 13,8, 6,6$  Hz, 1H), 3,24 (dd,  $J = 13,8, 9,1$  Hz, 1H), 2,04 (m, 6H), 1,97 (s, 3H), 0,85 - 0,59 (m, 4H).

5

**Compuesto 7:** 6-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-5-il)etil)piridin-2-il)oxi)-3,4,5-trihidroxitetrahidro-2H-pirano-2-carboxilato de (2S,3S,4S,5R,6S)-metilo



10

Se preparó el **Compuesto 7** mediante el siguiente procedimiento: Etapa 1: (2S,3S,4S,5R,6S)-6-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-5-il)etil)piridin-2-il)oxi)-3,4,5-trihidroxitetrahidro-2H-pirano-2-carboxilato de litio. A una solución de triacetato de (2S,3R,4S,5S,6S)-2-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-5-il)etil)piridin-2-il)oxi)-6-(metoxicarbonil)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triilo se le añadió triacetato de 4,5-triilo (85 mg, 0,1 mmol) en THF/agua (1:1, 0,1 M) se le añadió LiOH (15 eq). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se cargó directamente la solución en una columna C-18 (12 g) y se purificó usando un gradiente del 0-40 % de MeCN en bicarbonato de amonio. Se obtuvo la sal deseada de litio del ácido glucurónico como un sólido blanco después de la liofilización.

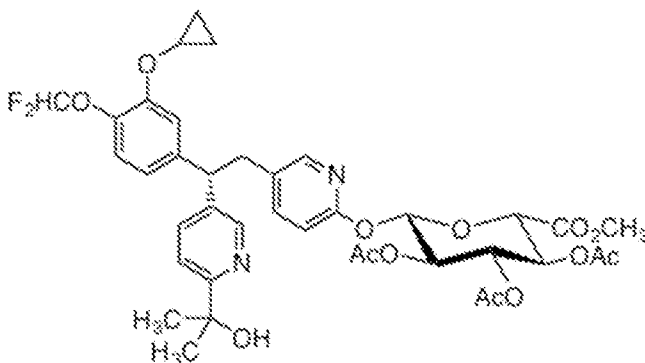
20

Etapa 2: 6-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-5-il)etil)piridin-2-il)oxi)-3,4,5-trihidroxitetrahidro-2H-pirano-2-carboxilato de (2S,3S,4S,5R,6S)-metilo. A una solución de (2S,3S,4S,5R,6S)-6-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-5-il)etil)piridin-2-il)oxi)-3,4,5-trihidroxitetrahidro-2H-pirano-2-carboxilato de litio (50 mg, 0,07 mmol) en MeOH (0,1 M) a 0 °C se le añadió TMS-diazometano (5 equiv) y se agitó la solución durante 1 hora a 0 °C. Se condensó la reacción a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa que se eluyó con el 0-50 % de MeCN en bicarbonato de amonio. Se obtuvo el glucuronato de metilo deseado como un sólido blanco después de la liofilización. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, Acetona- $d_6$ )  $\delta$  7,98 (s, 1H), 7,83 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,55 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,12 - 7,05 (m, 1H), 7,02 - 6,55 (m, 2H), 6,68 (dd,  $J = 8,4, 3,3$  Hz, 1H), 5,93 (dd,  $J = 7,7, 3,1$  Hz, 1H), 4,79 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 3,98 (dd,  $J = 9,5, 2,9$  Hz, 1H), 3,93 - 3,82 (m, 1H), 3,70 - 3,63 (m, 4H), 3,58 (td,  $J = 8,7, 2,8$  Hz, 1H), 3,55 - 3,47 (m, 2H), 3,47 - 3,38 (m, 1H), 0,87 - 0,68 (m, 3H), 0,67 - 0,58 (m, 1H).

30

35

**Compuesto 8:** triacetato de (2S,3R,4S,5S,6S)-2-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)etil)piridin-2-il)oxi)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triilo.

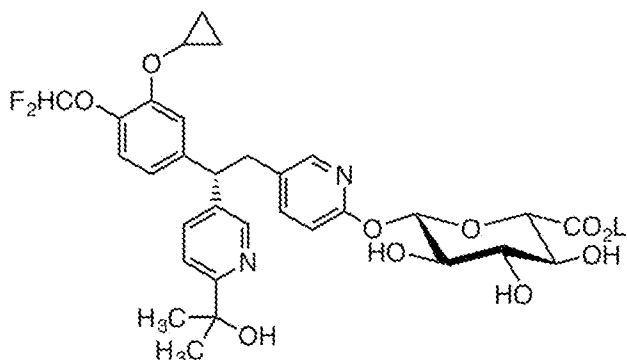


40

Se preparó el **Compuesto 8** mediante el siguiente procedimiento: Etapa 1: triacetato de (2S,3R,4S,5S,6S)-2-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)etil)piridin-2-il)oxi)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triilo. A una suspensión negra de (S)-5-(2-(3-ciclopropoxi-4-

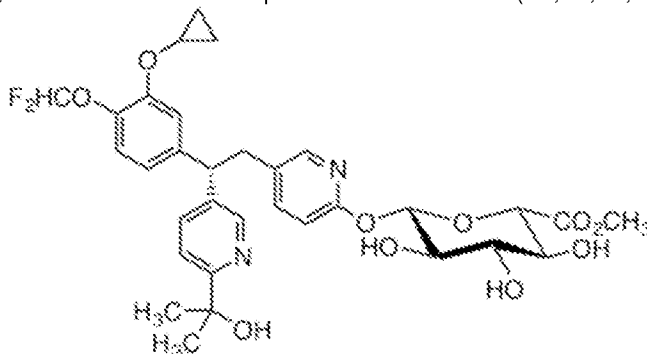
(difluorometoxi)fenil)-2-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)etil)piridin-2(1H)-ona **IIIb** (7,00 g, 15,3 mmol) y óxido de plata (5,38 g, 23,0 mmol) en tolueno (105 ml) había 1-bromo-2,3,4-tri-*O*-acetil- $\alpha$ -D-glucuronato de metilo (9,42 g, 23,0 mmol). Se calentó la mezcla a reflujo durante 1,5 h, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite, se lavó con acetato de etilo (2 x 30 ml) y se concentró hasta obtener un sólido oscuro (m ~ 18 g). La purificación por cromatografía ultrarrápida con una columna SNAP Ultra de 200 g y que se eluyó con una mezcla de gradiente de acetato de etilo en hexano que dio el glucuronato deseado como un sólido de color marrón claro como: RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,42 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1H), 7,82 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,59 (dd,  $J = 8,3, 1,7$  Hz, 1H), 7,35 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,29 - 7,24 (m, 1H), 7,07 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,02 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 6,76 (dd,  $J = 8,3, 2,1$  Hz, 1H), 6,68 - 6,65 (m, 1H), 6,46 (t,  $J = 75,1$  Hz, 1H), 6,20 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 5,41 - 5,24 (m, 3H), 4,24 (d,  $J = 9,5$  Hz, 1H), 4,18 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 3,72 - 3,67 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,30 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,54 (s, 6H), 0,82 - 0,63 (m, 4H).

**Compuesto 9:** (2S,3S,4S,5R,6S)-6-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)etil)piridin-2-il)oxi)-3,4,5-trihidroxitetrahydro-2H-pirano-2-carboxilato de litio



Se preparó el **Compuesto 9** mediante el siguiente procedimiento: Etapa 1: A una solución de triacetato de (2S,3R,4S,5S,6S)-2-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)etil)piridin-2-il)oxi)-6-(metoxicarbonil)tetrahydro-2H-pirano-3,4,5-triilo (600 mg, 0,77 mmol) en una mezcla de THF (3 ml), MeOH (1 ml) y agua (1 ml), se le añadió hidróxido de litio (285 mg, 11,6 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 30 min y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida utilizando una columna SNAP C18 de 30 g y eluyendo con una mezcla de gradiente de acetonitrilo y agua dio la sal de litio deseada como un sólido blanco después de la liofilización. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,47 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 7,96 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 7,81 (dd,  $J = 8,3, 2,3$  Hz, 1H), 7,61 - 7,52 (m, 2H), 7,42 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 7,04 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 6,96 (dd,  $J = 8,3, 2,0$  Hz, 1H), 6,93 (t,  $J = 74,7$  Hz, 1H), 6,70 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 5,55 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 5,14 (s, 1H), 5,10 - 5,04 (m, 1H), 4,94 - 4,86 (m, 1H), 4,39 (t,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 3,92 (tt,  $J = 6,0, 2,9$  Hz, 1H), 3,43 - 3,33 (m, 1H), 3,25 - 3,10 (m, 3H), 3,09 - 3,00 (m, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,37 (s, 1H), 0,87 - 0,73 (m, 2H), 0,70 - 0,56 (m, 2H).

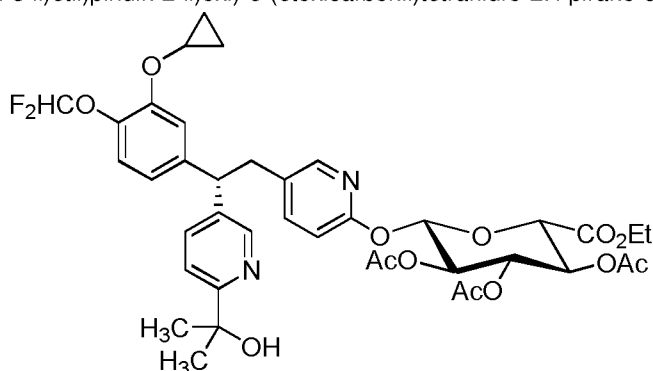
**Compuesto 10:** 6-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)etil)piridin-2-il)oxi)-3,4,5-trihidroxitetrahydro-2H-pirano-2-carboxilato de (2S,3S,4S,5R,6S)-metilo



Se preparó el **Compuesto 10** mediante el siguiente procedimiento: Etapa 1: 6-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)etil)piridin-2-il)oxi)-3,4,5-trihidroxitetrahydro-2H-pirano-2-carboxilato de (2S,3S,4S,5R,6S)-metilo. A una solución de triacetato de (2S,3R,4S,5S,6S)-2-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)etil)piridin-2-il)oxi)-6-(metoxicarbonil)tetrahydro-2H-pirano-3,4,5-triilo (9,40 g, 12,2 mmol) en MeOH (95 ml) se le añadió metóxido de sodio al 25 % en peso (1 ml). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 10 min, se neutralizó a pH 6-7 con la adición de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 ml) y se concentró a presión reducida. Se purificó la mezcla impura

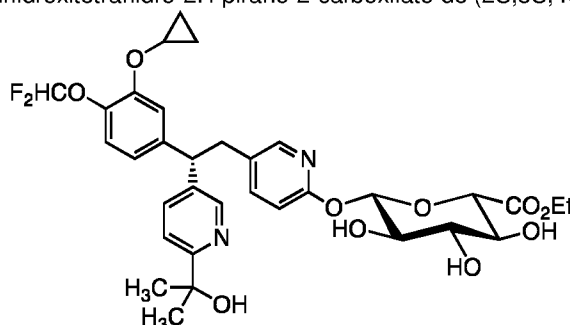
mediante cromatografía ultrarrápida utilizando una columna SNAP C18 Ultra de 220 g, eluyendo con una mezcla de disolventes de acetonitrilo y formiato de amonio acuoso para proporcionar el éster metílico deseado como un sólido beige claro después de la liofilización: RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,33 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,54 (dd,  $J = 8,3, 1,8$  Hz, 1H), 7,32 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,21 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,07 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 7,04 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 6,77 (dd,  $J = 8,4, 1,3$  Hz, 1H), 6,68 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,46 (t,  $J = 75,1$  Hz, 1H), 5,76 (d,  $J = 6,5$  Hz, 1H), 4,18 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 4,11 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 3,84 - 3,68 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 3,33 - 3,17 (m, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 0,80 - 0,62 (m, 4H).

**Compuesto 11:** triacetato de (2S,3R,4S,5S,6S)-2-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)etil)piridin-2-il)oxi)-6-(etoxicarbonil)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triol



Se preparó el **Compuesto 11** mediante el siguiente procedimiento: Etapa 1: triacetato de (2S,3R,4S,5S,6S)-2-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)etil)piridin-2-il)oxi)-6-(etoxicarbonil)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triol. A una solución de (S)-5-(2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)etil)piridin-2(1H)-ona **IIIb** (100 mg, 0,11 mmol) en tolueno (0,2 M) se le añadió óxido de plata (1,5 equiv) y 1-bromo-2,3,4-tri-*O*-acetil- $\alpha$ -D-glucuronato de etilo (1,5 equiv) que se preparó según Baddeley et al. (J. Chem. Crystallogr. **2013**, 33, 33.). La suspensión resultante se agitó a 110 °C durante 1,5 horas. Se filtró la reacción sobre celite, se condensó a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal, eluyendo con EtOAc al 20-100 % en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se obtuvo el glucuronato de etilo deseado como un sólido beige después de la liofilización. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,39 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,82 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,53 (t,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,31 (dd,  $J = 8,2, 0,7$  Hz, 1H), 7,28 - 7,22 (m, 1H), 7,05 (d,  $J = 6,2$  Hz, 1H), 7,01 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 6,76 (dd,  $J = 8,3, 2,1$  Hz, 1H), 6,67 - 6,64 (m, 1H), 6,45 (t,  $J = 75,1$  Hz, 1H), 6,20 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 5,41 - 5,23 (m, 3H), 4,78 (s, 1H), 4,21 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 4,20 - 4,05 (m, 3H), 3,73 - 3,65 (m, 1H), 3,29 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H), 2,04 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,51 (s, 6H), 1,22 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H), 0,82 - 0,63 (m, 4H).

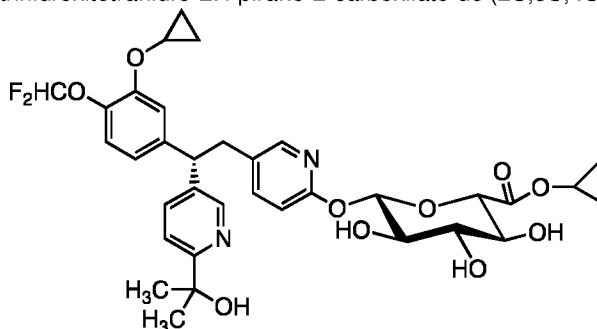
**Compuesto 12:** 6-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)etil)piridin-2-il)oxi)-3,4,5-trihidroxitetrahidro-2H-pirano-2-carboxilato de (2S,3S,4S,5R,6S)-etilo



Se preparó el **Compuesto 12** mediante el siguiente procedimiento: Etapa 1: 6-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)etil)piridin-2-il)oxi)-3,4,5-trihidroxitetrahidro-2H-pirano-2-carboxilato de (2S,3S,4S,5R,6S)-etilo. A una solución de (2S,3S,4S,5R,6S)-6-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)etil)piridin-2-il)oxi)-3,4,5-trihidroxitetrahidro-2H-pirano-2-carboxilato de litio (25 mg, 0,039 mmol) y EDC (17,2 mg, 0,086 mmol) en una mezcla de DMF (0,2 ml) y etanol (0,2 ml), se le añadió DMAP (24,2 mg, 0,196 mmol). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 16 horas y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida utilizando una columna SNAP C18 de 12 g, eluyendo con una mezcla de disolventes de acetonitrilo y formiato de amonio acuoso dio el éster etílico deseado como un sólido blanco después de la liofilización: RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,50 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 8,01 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 7,91 - 7,77 (m, 1H), 7,69 - 7,53 (m, 2H), 7,43 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 7,23 - 6,69 (m, 4H), 5,76 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 5,50 - 5,25

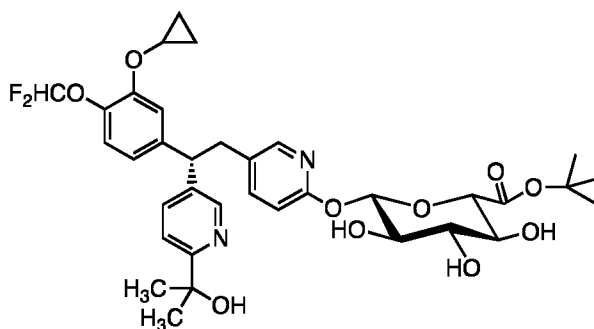
(m, 3H), 5,17 (s, 1H), 4,42 (c,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 4,23 - 4,02 (m, 2H), 3,94 (tt,  $J = 6,1, 3,0$  Hz, 1H), 3,86 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 3,54 - 3,22 (m, 7H), 1,41 (d,  $J = 2,5$  Hz, 6H), 1,21 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 0,90 - 0,74 (m, 2H), 0,72 - 0,55 (m, 2H).

- 5 **Compuesto 13:** 6-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)etil)piridin-2-il)oxi)-3,4,5-trihidroxitetrahidro-2H-pirano-2-carboxilato de (2S,3S,4S,5R,6S)-i-propilo



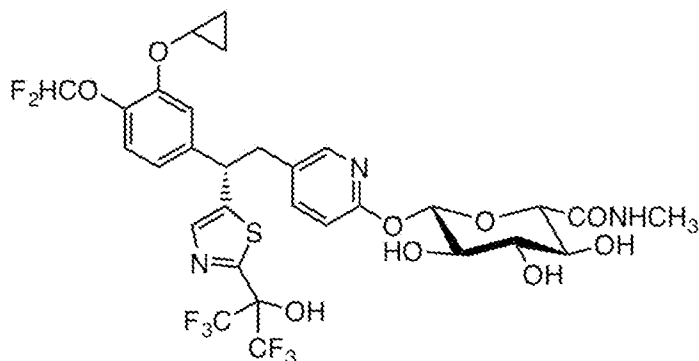
Se preparó el **Compuesto 13** mediante el siguiente procedimiento: Etapa 1: 6-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)etil)piridin-2-il)oxi)-3,4,5-trihidroxitetrahidro-2H-pirano-2-carboxilato de (2S,3S,4S,5R,6S)-i-propilo. A una solución de (2S,3S,4S,5R,6S)-6-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)etil)piridin-2-il)oxi)-3,4,5-trihidroxitetrahidro-2H-pirano-2-carboxilato de litio (110 mg, 0,17 mmol) y EDC (37,8 mg, 0,18 mmol) en una mezcla de DMF (0,5 ml) y alcohol *i*-propílico (0,5 ml) se le añadió DMAP (63,8 mg, 0,51 mmol). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 16 h seguido de la adición de más DMAP (63,8 mg, 0,51 mmol) y EDC (37,8 mg, 0,18 mmol). Se dejó la reacción en agitación durante 3 días, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida utilizando una columna SNAP C18 de 12 g, eluyendo con una mezcla de disolventes de acetonitrilo y formiato de amonio acuoso para proporcionar el éster *i*-propílico deseado como un sólido blanco después de la liofilización: RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,51 (t,  $J = 3,9$  Hz, 1H), 8,01 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 7,84 (dt,  $J = 13,0, 6,5$  Hz, 1H), 7,68 - 7,54 (m, 2H), 7,43 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 7,17 - 6,67 (m, 4H), 5,75 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 5,38 (dd,  $J = 5,2, 3,8$  Hz, 2H), 5,27 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,92 (hept,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 4,43 (t,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 4,00 - 3,87 (m, 1H), 3,81 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 3,42 - 3,21 (m, 5H), 1,41 (d,  $J = 2,4$  Hz, 6H), 1,21 (d,  $J = 6,3$  Hz, 6 H), 0,90 - 0,74 (m, 2H), 0,74 - 0,57 (m, 2H).

- 25 **Compuesto 14:** 6-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)etil)piridin-2-il)oxi)-3,4,5-trihidroxitetrahidro-2H-pirano-2-carboxilato de (2S,3S,4S,5R,6S)-*tert*-butilo



Se preparó el **Compuesto 14** mediante el siguiente procedimiento: Etapa 1: 6-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)etil)piridin-2-il)oxi)-3,4,5-trihidroxitetrahidro-2H-pirano-2-carboxilato de (2S,3S,4S,5R,6S)-*tert*-butilo. A una solución de (2S,3S,4S,5R,6S)-6-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)etil)piridin-2-il)oxi)-3,4,5-trihidroxitetrahidro-2H-pirano-2-carboxilato de litio (25 mg, 0,031 mmol) y 2,2,2-tricloroacetimidato de *tert*-butilo (57  $\mu\text{l}$ , 0,313 mmol) en 2 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se le añadieron 4 gotas de una solución madre de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (preparado a partir de 0,1 ml de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  en 2 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 16 h y se añadieron 4 gotas adicionales de la solución madre de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ . Se agitó la reacción durante 24 h más y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida utilizando una columna SNAP C18 de 12 g, eluyendo con una mezcla de disolventes de acetonitrilo y formiato de amonio acuoso dio el éster *tert*-butílico deseado como un sólido blanco después de la liofilización: RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,42 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 7,93 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 7,78 (dd,  $J = 8,4, 2,4$  Hz, 1H), 7,71 - 7,41 (m, 2H), 7,35 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 7,15 - 6,61 (m, 4H), 5,66 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 5,28 (dd,  $J = 11,5, 5,5$  Hz, 2H), 5,18 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,36 (t,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 3,86 (tt,  $J = 5,9, 2,9$  Hz, 1H), 3,64 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 3,29 (m, 4H), 1,33 (m, 15 H), 0,83 - 0,67 (m, 2H), 0,66 - 0,47 (m, 2H).

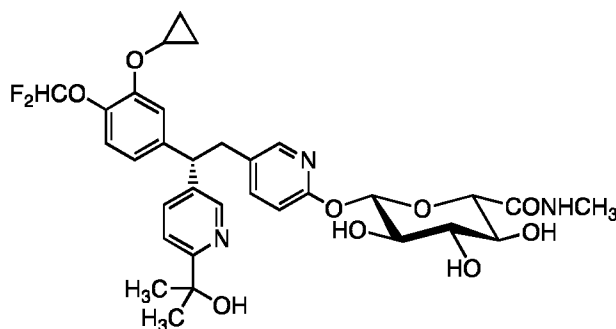
**Compuesto 15:** (2S,3S,4S,5R,6S)-metil 6-(((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-5-il)etil)piridin-2-il)oxi)-3,4,5-trihidroxitetrahydro-2H-pirano-2-carboxamida



5

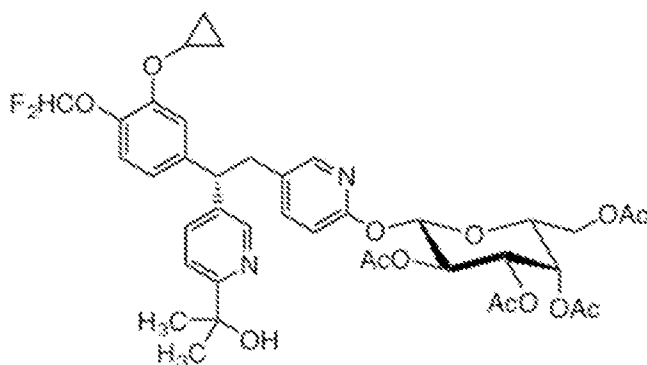
Se preparó el **Compuesto 15** mediante el siguiente procedimiento: Etapa 1: (2S,3S,4S,5R,6S)-metil 6-(((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-5-il)etil)piridin-2-il)oxi)-3,4,5-trihidroxitetrahydro-2H-pirano-2-carboxamida. Se disolvió triacetato de (2S,3R,4S,5S,6S)-2-(((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-5-il)etil)piridin-2-il)oxi)-6-(metoxicarbonil)tetrahydro-2H-pirano-3,4,5-triolo (40 mg, 0,045 mmol) en MeNH<sub>2</sub> 2 M en MeOH (0,1 M). Se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante 20 minutos. A continuación, se condensó la solución y se purificó por fase inversa (0-50 % de MeCN en bicarbonato de amonio). Se obtuvo el producto deseado como un sólido blanco después de la liofilización: RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 7,91 (s, 1H), 7,76 (dd, *J* = 2,5, 1,0 Hz, 1H), 7,62 - 7,45 (m, 1H), 7,33 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,96 - 6,88 (m, 1H), 6,76 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,87 - 6,41 (m, 2H), 5,88 - 5,79 (m, 1H), 4,74 - 4,62 (m, 1H), 3,88 - 3,77 (m, 2H), 3,58 - 3,29 (m, 6H), 2,72 - 2,63 (m, 3H), 0,89 - 0,68 (m, 3H), 0,63 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H).

**Compuesto 16:** (2S,3S,4S,5R,6S)-metil 6-(((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)etil)piridin-2-il)oxi)-3,4,5-trihidroxitetrahydro-2H-pirano-2-carboxamida



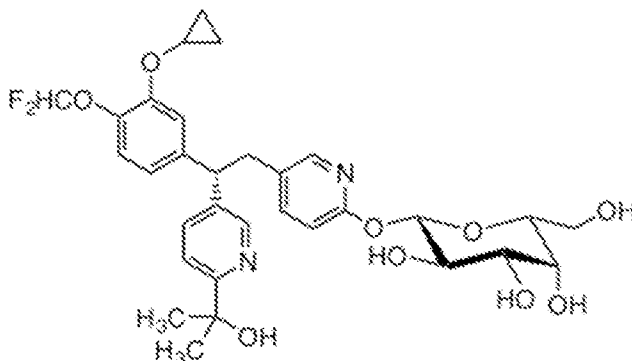
Se preparó el **Compuesto 16** mediante el siguiente procedimiento: Etapa 1: (2S,3S,4S,5R,6S)-metil 6-(((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)etil)piridin-2-il)oxi)-3,4,5-trihidroxitetrahydro-2H-pirano-2-carboxamida. A una solución de (2S,3S,4S,5R,6S)-6-(((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)etil)piridin-2-il)oxi)-3,4,5-trihidroxitetrahydro-2H-pirano-2-carboxilato de litio (170 mg, 0,26 mmol) y HATU (114 mg, 0,29 mmol) en 1,5 ml de DMF se le añadió una solución de metilamina 2 M en metanol (0,1 ml, 2,9 mmol). Se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante 2 h y se purificó por cromatografía ultrarrápida utilizando una columna SNAP C18 de 30 g, eluyendo con una mezcla de disolventes de acetonitrilo y formiato de amonio acuoso para dar la *N*-metil carboxamida deseada como un sólido blanco después de la liofilización: RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,51 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,95 (c, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,67 - 7,56 (m, 2H), 7,43 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,17 - 6,67 (m, 4H), 5,77 - 5,67 (m, 1H), 5,33 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 5,23 (t, *J* = 11,4 Hz, 2H), 5,16 (s, 1H), 4,43 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,01 - 3,88 (m, 1H), 3,67 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 3,49 - 3,37 (m, 3H), 3,28 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 2,57 (t, *J* = 4,3 Hz, 3H), 1,41 (d, *J* = 2,3 Hz, 6H), 0,90 - 0,76 (m, 2H), 0,72 - 0,60 (m, 2H).

**Compuesto 17:** triacetato de (2R,3S,4S,5R,6S)-2-(acetoximetil)-6-(((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)etil)piridin-2-il)oxi)tetrahydro-2H-pirano-3,4,5-triolo



Se preparó el **Compuesto 17** mediante el siguiente procedimiento: Etapa 1: triacetato de (2R,3S,4S,5R,6S)-  
 2-(acetoximetil)-6-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-  
 5 il)etil)piridin-2-il)oxi)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triilo. A una solución de (S)-5-(2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)etil)piridin-2(1H)-ona **IIIb** (30 mg, 0,07 mmol) en tolueno (0,16 M) se le añadió 1-bromo-2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\alpha$ -D-galactopiranosido (1,5 equiv) y óxido de plata (1,5 equiv). Se agitó la solución a 110 °C durante 1 hora. Se filtró la solución sobre celite, se condensó a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa eluyendo con 30-100 % de MeCN en formiato de amonio. Se obtuvo el compuesto deseado como un sólido blanco después de la liofilización. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,45 (s, 1H), 7,82 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 7,64 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,39 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,29 - 7,24 (m, 1H), 7,07 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,01 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 6,75 (dd,  $J = 8,3, 2,0$  Hz, 1H), 6,68 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,46 (t,  $J = 75,0$  Hz, 1H), 6,09 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 5,53 - 5,42 (m, 2H), 5,14 (dd,  $J = 10,4, 3,4$  Hz, 1H), 4,19 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 4,16 - 4,07 (m, 3H), 3,72 - 3,65 (m, 1H), 3,30 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,56 (s, 6H), 0,82 - 0,62 (m, 4H).

**Compuesto 18:** (2S,3R,4S,5R,6R)-2-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)etil)piridin-2-il)oxi)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triilo

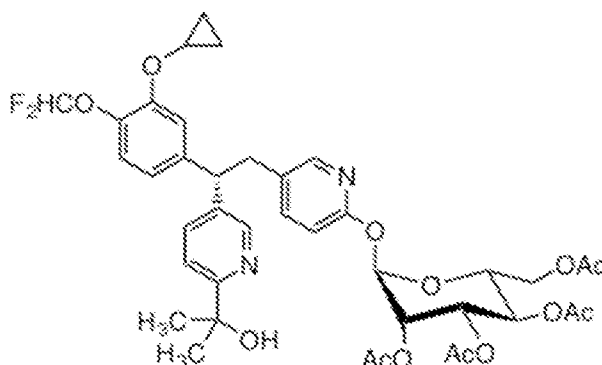


20

Se preparó el **Compuesto 18** mediante el siguiente procedimiento: Etapa 1: (2S,3R,4S,5R,6R)-2-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)etil)piridin-2-il)oxi)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triilo. A una solución de triacetato de (2R,3S,4S,5R,6S)-2-(acetoximetil)-6-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)etil)piridin-2-il)oxi)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triilo (10 mg, 0,01 mmol) en THF/agua (1:1, 0,06 M) se le añadió hidróxido de litio (5 equiv). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 10 minutos y se cargó directamente la solución en una C18 (12 g) y se purificó utilizando un 0-50 % de MeCN en un gradiente de bicarbonato de amonio. Se obtuvo el compuesto como un sólido blanco después de la liofilización. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  8,46 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,93 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 7,77 (dd,  $J = 8,3, 2,2$  Hz, 1H), 7,54 (dd,  $J = 8,5, 2,4$  Hz, 1H), 7,50 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,35 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,06 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 6,92 (dd,  $J = 8,3, 2,0$  Hz, 1H), 6,73 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,81 - 6,38 (m, 1H), 5,69 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 4,40 (t,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,88 - 3,80 (m, 2H), 3,71 - 3,54 (m, 5H), 3,49 (s, 1H), 3,43 - 3,32 (m, 3H), 3,19 (s, 1H), 2,87 (s, 1H), 1,46 (s, 6H), 0,90 - 0,60 (m, 4H).

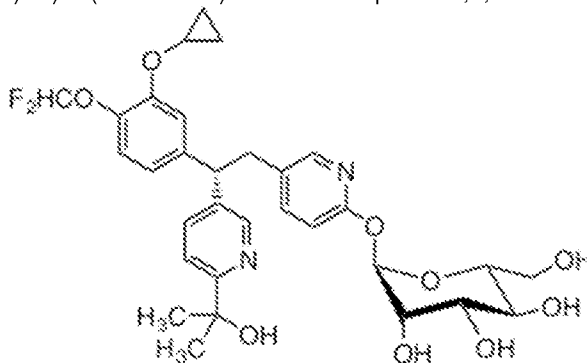
35

**Compuesto 19:** triacetato de (2R,3R,4S,5S,6R)-2-(acetoximetil)-6-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)etil)piridin-2-il)oxi)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triilo



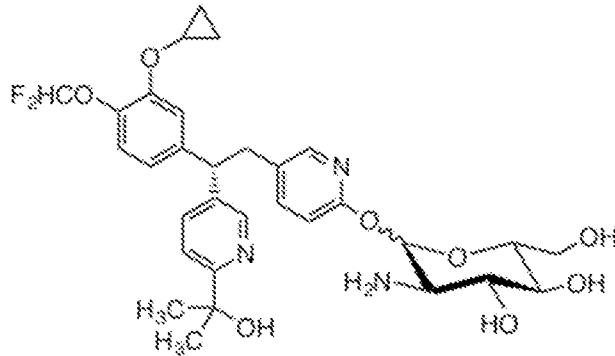
Se preparó el **Compuesto 19** mediante el siguiente procedimiento: Etapa 1: triacetato de (2R,3R,4S,5S,6R)-2-(acetoximetil)-6-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)etil)piridin-2-il)oxi)tetrahydro-2H-pirano-3,4,5-triilo. A una solución de (S)-5-(2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)etil)piridin-2(1H)-ona **IIIb** (30 mg, 0,07 mmol) en tolueno (0,15 M) se le añadió 1-bromo-2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\alpha$ -D-manopiranosido (1,5 equiv) y óxido de plata (1,5 equiv). Se agitó la solución a 110 °C durante 1 hora. Se filtró la solución sobre celite, se condensó a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa eluyendo con el 30-100 % de MeCN en formiato de amonio. Se obtuvo el compuesto deseado como un sólido blanco después de la liofilización. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,37 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,86 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 7,57 - 7,51 (m, 1H), 7,35 - 7,29 (m, 1H), 7,06 (dd,  $J = 9,9, 5,2$  Hz, 2H), 6,78 (dd,  $J = 8,3, 2,1$  Hz, 1H), 6,70 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,66 - 6,23 (m, 1H), 6,38 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 5,52 (dd,  $J = 10,1, 3,4$  Hz, 1H), 5,43 - 5,36 (m, 2H), 4,24 (dd,  $J = 12,1, 4,6$  Hz, 1H), 4,20 - 4,09 (m, 2H), 4,06 (dd,  $J = 12,1, 2,5$  Hz, 1H), 3,73 - 3,66 (m, 1H), 3,29 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 2,00 (s, 3H) 1,52 (s, 6H), 0,81 - 0,66 (m, 4H).

**Compuesto 20:** (2R,3S,4S,5S,6R)-2-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)etil)piridin-2-il)oxi)-6-(hidroximetil)tetrahydro-2H-pirano-3,4,5-triol



Se preparó el **Compuesto 20** mediante el siguiente procedimiento: Etapa 1: (2R,3S,4S,5S,6R)-2-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)etil)piridin-2-il)oxi)-6-(hidroximetil)tetrahydro-2H-pirano-3,4,5-triol. A una solución de triacetato de (2R,3R,4S,5S,6R)-2-(acetoximetil)-6-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)etil)piridin-2-il)oxi)tetrahydro-2H-pirano-3,4,5-triilo (10 mg, 0,01 mmol) en THF/agua (1:1, 0,06 M) se le añadió LiOH (5 equiv). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 10 minutos y se cargó directamente la solución en una C18 (12 g) y se purificó utilizando el 0-50 % de MeCN en un gradiente de bicarbonato de amonio. Se obtuvo el compuesto como un sólido blanco después de la liofilización. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, acetona)  $\delta$  8,50 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,85 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,58 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,03 (dd,  $J = 32,2, 8,3$  Hz, 2H), 6,95 - 6,53 (m, 2H), 6,32 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,47 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,98 - 3,87 (m, 2H), 3,88 - 3,73 (m, 2H), 3,72 - 3,56 (m, 3H), 3,42 (t,  $J = 18,6$  Hz, 3H), 1,51 - 1,41 (m, 7H), 0,87 - 0,59 (m, 4H).

**Compuesto 21:** (2R,3S,4R,5R)-5-amino-6-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)etil)piridin-2-il)oxi)-2-(hidroximetil)tetrahydro-2H-pirano-3,4-diol.

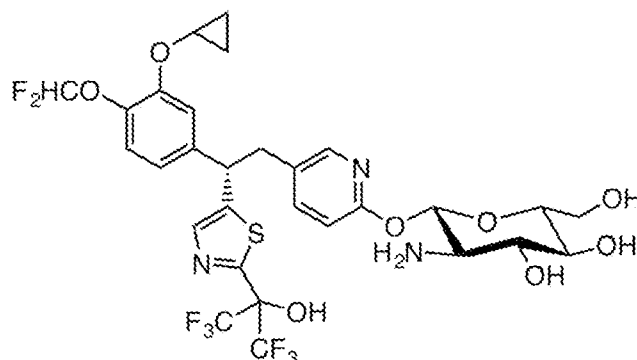


Se preparó el **Compuesto 21** mediante el siguiente procedimiento: Etapa 1: diacetato de (2R,3S,4R,5R)-2-azido-6-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)etil)piridin-2-il)oxi)-2-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diilo. A una solución de (S)-5-(2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)etil)piridin-2(1H)-ona (50 mg, 0,11 mmol) en tolueno (0,2 M) se le añadió óxido de plata (1,5 equiv) y el 1-cloro-2-azido-3,4,6-tri-O-acetil- $\alpha$ -D-glucopiranosido (1,5 equiv) preparado según el procedimiento de St-Pierre et al. (Síntesis **2016**, 48, 3575.). La suspensión resultante se agitó a 110 °C durante 1,5 horas. Se filtró la reacción sobre celite, se condensó a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con el 20-80 % de MeCN en formiato de amonio. Se obtuvo la mezcla anomérica deseada de azidoglucósido como un sólido blanco después de la liofilización.

Etapa 2: (2R,3S,4R,5R)-5-azido-6-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)etil)piridin-2-il)oxi)-2-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol. A una solución de diacetato de (2R,3S,4R,5R)-5-azido-6-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)etil)piridin-2-il)oxi)-2-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-diilo (18 mg, 0,02 mmol) en THF/agua (1:1, 0,1 M) se le añadió LiOH (15 eq). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se cargó directamente la solución en una columna C-18 (12 g) y se purificó utilizando un gradiente del 10-50 % de MeCN en bicarbonato de amonio. Se obtuvo el azido glucósido deacetilado deseado como un sólido blanco después de la liofilización.

Etapa 3: (2R,3S,4R,5R)-5-amino-6-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)etil)piridin-2-il)oxi)-2-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol. A una solución de (2R,3S,4R,5R)-5-azido-6-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)etil)piridin-2-il)oxi)-2-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol (8 mg, 0,01 mmol) en MeOH (0,1 M) se le añadió Pd/C (2 mg, 25 % p/p). Se burbujó la suspensión con hidrógeno durante 10 minutos y se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 24 horas. Se filtró la solución sobre celite, se condensó a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa eluyendo con el 0-40 % de MeCN en bicarbonato de amonio. Se obtuvo una mezcla de profármaco de  $\alpha$  y  $\beta$ -D-glucosamina como un sólido blanco después de la liofilización: RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  8,45 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,99-7,93 (m, 1H), 7,77 (dd,  $J = 8,3, 1,9$  Hz, 1H), 7,57-7,52 (m, 1H), 7,50 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,36-7,34 (m, 1H), 7,07 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 6,94-6,92 (m, 1H), 6,79 - 6,72 (m, 1H), 6,61 (t,  $J = 75,4$  Hz, 1H), 6,22 (d,  $J = 3,5$  Hz, 0,5H), 5,62 (d,  $J = 8,3$  Hz, 0,25H), 4,41 (t,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 3,89 - 3,82 (m, 1H), 3,67-3,63 (m, 0,25H), 3,59 - 3,50 (m, 3H), 3,44-3,31 (m, 3H), 2,70 (dd,  $J = 9,9, 3,6$  Hz, 0,78H), 1,46 (s, 6H), 0,85 - 0,80 (m, 2H), 0,71-0,65 (m, 2H).

**Compuesto 22:** (2R,3S,4R,5R,6S)-5-amino-6-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-5-il)etil)piridin-2-il)oxi)-2-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol

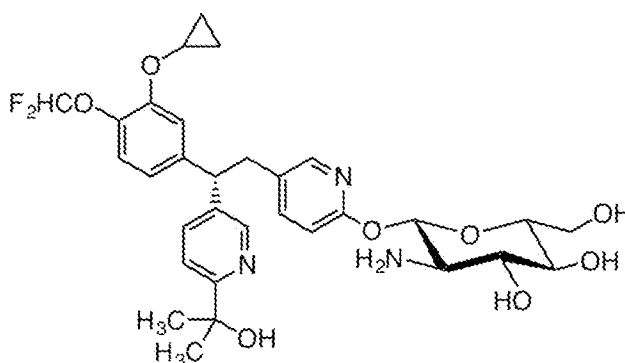


Se preparó el **Compuesto 22** mediante el siguiente procedimiento: Etapa 1: diacetato de (2R,3S,4R,5R,6S)-2-(acetoximetil)-5-(((benciloxi)carbonil)amino)-6-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-5-il)etil)piridin-2-il)oxi)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diilo. A una solución de (S)-5-(2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-5-il)etil)piridin-2(1H)-ona **IIIa** (100 mg, 0,18 mmol) en tolueno (0,1 M) se le añadió óxido de plata (1,5 equiv) y diacetato de (2R,3S,4R,5R,6R)-2-(acetoximetil)-5-(((benciloxi)carbonil)amino)-6-clorotetrahidro-2H-pirano-3,4-diilo (1,5 equiv) y se agitó la solución a 110 °C durante 1 hora. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se filtró sobre celite, se condensó y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (20-80 % de MeCN en formiato de amonio). Se obtuvo el producto deseado como un sólido beige después de la liofilización.

Etapa 2: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-5-il)etil)piridin-2-il)oxi)-4,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirano-3-il)carbamato de bencilo. A una solución de diacetato de (2R,3S,4R,5R,6S)-2-(acetoximetil)-5-(((benciloxi)carbonil)amino)-6-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-5-il)etil)piridin-2-il)oxi)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diilo se añadió (69 mg, 0,08 mmol) en THF/agua (1:1, 0,1 M) se le añadió LiOH (12 eq). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante minutos. Se cargó la solución directamente en una columna C18 (12 g) y se purificó utilizando un gradiente del 10-70 % de MeCN en bicarbonato de amonio. Se obtuvo el compuesto deseado como un sólido blanco después de la liofilización.

Etapa 3: (2R,3S,4R,5R,6S)-5-amino-6-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-5-il)etil)piridin-2-il)oxi)-2-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol. A una solución de ((2S,3R,4R,5S,6R)-2-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-5-il)etil)piridin-2-il)oxi)-4,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirano-3-il)carbamato de bencilo (108 mg, 0,12 mmol) en MeOH (0,1 M) se le añadió Pd/C (20 % en peso) y se agitó la solución en una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. Se filtró la solución en celite, se condensó y purificó por cromatografía de fase inversa (0-50 % de MeCN en bicarbonato de amonio). Se obtuvo la glucosamina deseada como un sólido blanco después de la liofilización. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 7,91 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,50 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,85 - 6,41 (m, 1H), 5,63 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,73 - 4,61 (m, 1H), 3,89 - 3,79 (m, 1H), 3,76 - 3,68 (m, 1H), 3,60 (dd, J = 11,8, 4,8 Hz, 1H), 3,51 - 3,39 (m, 1H), 3,39 - 3,27 (m, 4H), 2,78 - 2,70 (m, 1H), 0,94 - 0,67 (m, 3H), 0,67 - 0,55 (m, 1H).

**Compuesto 23:** (2R,3S,4R,5R,6S)-5-amino-6-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)etil)piridin-2-il)oxi)-2-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol



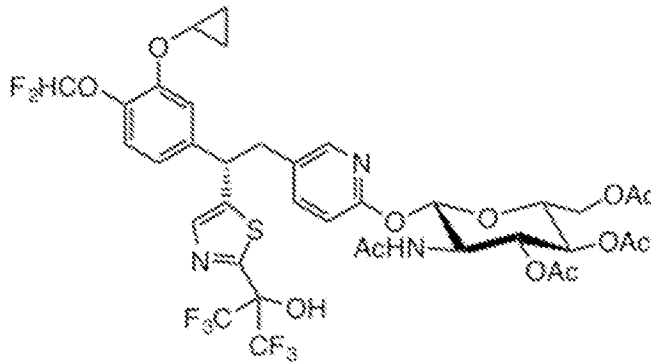
Se preparó el **Compuesto 23** mediante el siguiente procedimiento: Etapa 1: diacetato de (2R,3S,4R,5R,6S)-2-(acetoximetil)-5-(((benciloxi)carbonil)amino)-6-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)etil)piridin-2-il)oxi)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diilo. A una solución de (S)-5-(2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)etil)piridin-2(1H)-ona **IIIb** (25 mg, 0,05 mmol) en tolueno (0,1 M) se le añadió óxido de plata (1,5 equiv) y diacetato de (2R,3S,4R,5R,6R)-2-(acetoximetil)-5-(((benciloxi)carbonil)amino)-6-clorotetrahidro-2H-pirano-3,4-diilo (1,5 equiv) y se agitó la solución a 110 °C durante 1 hora. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se filtró sobre celite, se condensó y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (20-80 % de MeCN en formiato de amonio). Se obtuvo el producto deseado como un sólido beige después de la liofilización.

Etapa 2: ((2S,3R,4R,5S,6R)-2-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)etil)piridin-2-il)oxi)-4,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirano-3-il)carbamato de bencilo. A una solución de diacetato de (2R,3S,4R,5R,6S)-2-(acetoximetil)-5-(((benciloxi)carbonil)amino)-6-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)etil)piridin-2-il)oxi)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diilo (23 mg, 0,03 mmol) en THF/agua (1:1, 0,1 M) se le añadió LiOH (12 equiv). Se agitó la

solución a temperatura ambiente durante minutos. Se cargó la solución directamente en una columna C18 (12 g) y se purificó usando un gradiente del 10-70 % de MeCN en bicarbonato de amonio. Se obtuvo el compuesto deseado como un sólido blanco después de la liofilización.

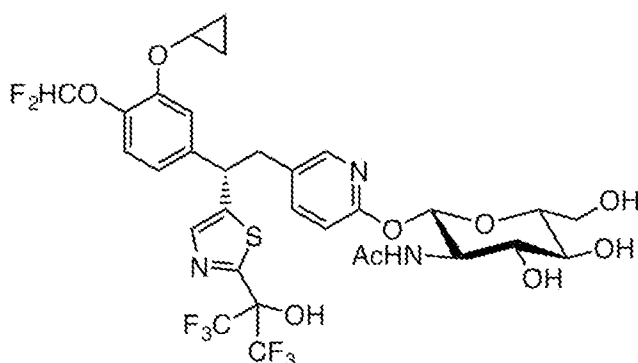
- 5 Etapa 3: (2R,3S,4R,5R,6S)-5-amino-6-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)etil)piridin-2-il)oxi)-2-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol. A una solución de ((2S,3R,4R,5S,6R)-2-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)etil)piridin-2-il)oxi)-4,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirano-3-il)carbamato de bencilo (14 mg, 0,02 mmol) en MeOH (0,1 M) se le añadió Pd/C (20 % en peso) y se agitó la solución en una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. Se filtró la solución en celite, se condensó y purificó por cromatografía de fase inversa (0-50 % de MeCN en bicarbonato de amonio). Se obtuvo la glucosamina deseada como un sólido blanco después de la liofilización. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  8,46 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 7,92 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,77 (dd,  $J = 8,3, 2,2$  Hz, 1H), 7,55 (dd,  $J = 8,5, 2,4$  Hz, 1H), 7,50 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,35 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 7,06 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 6,92 (dd,  $J = 8,3, 2,0$  Hz, 1H), 6,72 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 6,82 - 6,37 (m, 1H), 5,61 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 4,40 (t,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,85 (tt,  $J = 6,0, 2,8$  Hz, 1H), 3,70 (d,  $J = 11,8$  Hz, 1H), 3,59 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 3,43 - 3,23 (m, 5H), 2,71 (t,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 1,45 (s, 6H), 0,92 - 0,74 (m, 2H), 0,76 - 0,61 (m, 2H).

- 20 **Compuesto 24:** diacetato de (2R,3S,4R,5R,6S)-5-acetamido-2-(acetoximetil)-6-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-5-il)etil)piridin-2-il)oxi)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diilo.



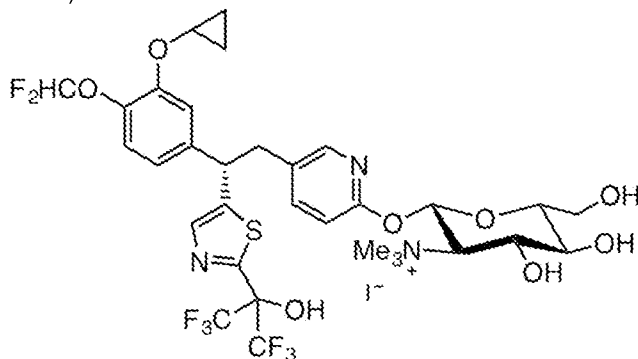
- 25 Se preparó el **Compuesto 24** mediante el siguiente procedimiento: Etapa 1: diacetato de (2R,3S,4R,5R,6S)-5-acetamido-2-(acetoximetil)-6-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-5-il)etil)piridin-2-il)oxi)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diilo. A una solución de (2R,3S,4R,5R,6S)-5-amino-6-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-5-il)etil)piridin-2-il)oxi)-2-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol (169 mg, 0,23 mmol) en piridina (0,2 M) se le añadió anhídrido acético (4 equiv) y se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante la noche. Se cargó directamente la solución en una columna c-18 (40 g) y se purificó utilizando MeCN al 20-80 % en formiato de amonio. Se obtuvo el producto deseado como un sólido blanco después de la liofilización. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  7,88 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 7,80 - 7,74 (m, 1H), 7,57 - 7,46 (m, 1H), 7,32 - 7,24 (m, 1H), 7,12 - 7,04 (m, 1H), 6,97 - 6,86 (m, 1H), 6,85 - 6,39 (m, 3H), 6,21 - 6,09 (m, 1H), 5,36 - 5,26 (m, 1H), 5,10 - 4,98 (m, 1H), 4,73 - 4,62 (m, 1H), 4,24 - 4,17 (m, 1H), 4,17 - 4,06 (m, 1H), 4,05 - 3,98 (m, 1H), 3,95 - 3,87 (m, 1H), 3,86 - 3,78 (m, 1H), 3,50 - 3,40 (m, 1H), 3,40 - 3,30 (m, 1H), 2,01 - 1,99 (m, 3H), 1,99 - 1,93 (m, 6H), 1,77 - 1,71 (m, 3H), 0,88 - 0,67 (m, 3H), 0,56 (s, 1H).

- 40 **Compuesto 25:** N-(2S,3R,4R,5S,6R)-2-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-5-il)etil)piridin-2-il)oxi)-4,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirano-3-il)acetamida.



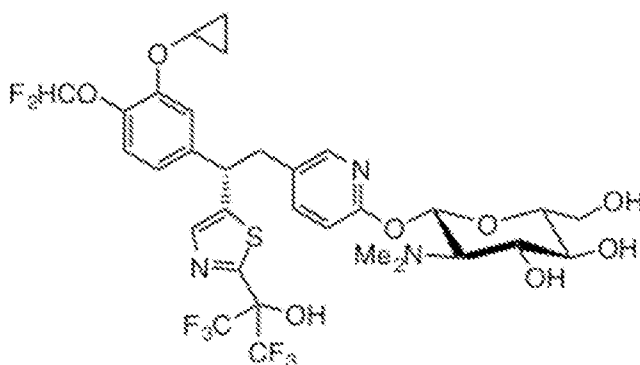
Se preparó el **Compuesto 25** mediante el siguiente procedimiento: Etapa 1: *N*-(2S,3R,4R,5S,6R)-2-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-5-il)etil)piridin-2-il)oxi)-4,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirano-3-il)acetamida. A una solución de (2R,3S,4R,5R,6S)-5-amino-6-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-5-il)etil)piridin-2-il)oxi)-2-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol (76 mg, 0,10 mmol) en MeOH (0,1 M) se le añadió Et<sub>3</sub>N (3 equiv) seguido de anhídrido acético (3 equiv) a 0 °C. Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se condensó la solución y se purificó por cromatografía de fase inversa (0-100 % de MeCN en agua). Se obtuvo el producto deseado como un sólido blanco después de la liofilización. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 7,88 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,92 (dd, *J* = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 6,68 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,82 - 6,45 (m, 2H), 5,89 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,74 - 4,64 (m, 1H), 3,87 - 3,80 (m, 2H), 3,76 - 3,71 (m, 1H), 3,61 (dd, *J* = 11,9, 4,9 Hz, 1H), 3,56 - 3,50 (m, 1H), 3,47 - 3,32 (m, 4H), 1,81 (s, 3H), 0,88 - 0,69 (m, 3H), 0,66 - 0,56 (m, 1H).

**Compuesto 26:** yoduro de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-5-il)etil)piridin-2-il)oxi)-4,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)-*N,N,N*-trimetil tetrahidro-2H-pirano-3-il) amonio.



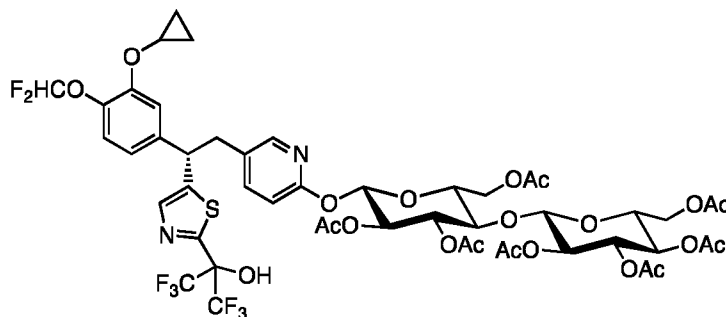
Se preparó el **Compuesto 26** mediante el siguiente procedimiento: Etapa 1: yoduro de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-5-il)etil)piridin-2-il)oxi)-4,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)-*N,N,N*-trimetil tetrahidro-2H-pirano-3-il) amonio. A una solución de (2R,3S,4R,5R,6S)-5-amino-6-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-5-il)etil)piridin-2-il)oxi)-2-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol (4 mg, 0,01 mmol) en THF (0,05 M) se le añadió MeI (5 equiv) seguido de (iPr)<sub>2</sub>NEt (5 equiv) Se dejó la reacción en agitación durante la noche a temperatura ambiente. Se condensó la solución y se purificó por cromatografía de fase inversa (0-100 % de MeCN en formiato de amonio). Se obtuvo la amina cuaternaria deseada como un sólido blanco después de la liofilización. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 8,35 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,55 (dd, *J* = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,93 (dd, *J* = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,85 - 6,40 (m, 1H), 6,60 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 4,74 - 4,59 (m, 1H), 4,04 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 3,94 (t, *J* = 9,1 Hz, 1H), 3,88 - 3,80 (m, 1H), 3,71 - 3,59 (m, 3H), 3,56 (dd, *J* = 11,1, 5,5 Hz, 1H), 3,40 (cd, *J* = 14,0, 8,2 Hz, 2H), 3,25 (s, 9H), 0,88 - 0,69 (m, 3H), 0,67 - 0,59 (m, 1H).

**Compuesto 27:** (2R,3S,4R,5R,6S)-6-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-5-il)etil)piridin-2-il)oxi)-5-(dimetilamino)-2-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol



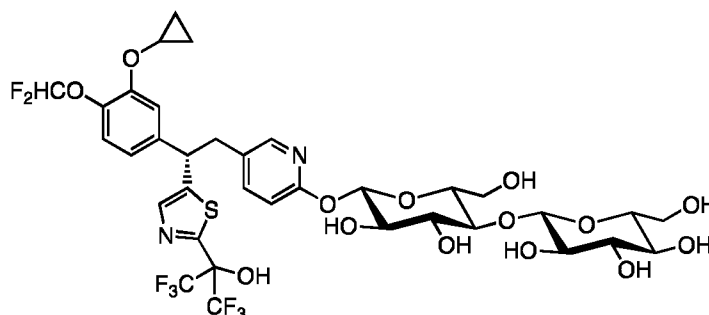
Se preparó el **Compuesto 27** mediante el siguiente procedimiento: Etapa 1: (2R,3S,4R,5R,6S)-6-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-5-il)etil)piridin-2-il)oxi)-5-(dimetilamino)-2-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol. A una solución de (2R,3S,4R,5R,6S)-5-amino-6-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-5-il)etil)piridin-2-il)oxi)-2-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol (84 mg, 0,11 mmol) en MeOH (0,1 M) se le añadió formaldehído (10 equiv) seguido de cianoborohidruro de sodio (3 equiv) y se agitó la solución resultante durante la noche a temperatura ambiente. Se condensó la solución y se purificó por cromatografía de fase inversa utilizando MeCN al 10-50 % en bicarbonato de amonio. Se obtuvo la *N,N*-dimetil glucosamina deseada como un sólido blanco después de la liofilización. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>) δ 7,97 (s, 1H), 7,84 (dd, *J* = 1,9, 0,4 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J* = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,10 (dd, *J* = 8,2, 2,5 Hz, 1H), 7,04 - 6,54 (m, 3H), 6,12 (dd, *J* = 8,7, 2,7 Hz, 1H), 4,80 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 3,88 (dt, *J* = 8,9, 3,0 Hz, 1H), 3,75 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,70 - 3,27 (m, 6H), 2,54 - 2,43 (m, 1H), 2,44 - 2,37 (m, 6H), 0,88 - 0,67 (m, 3H), 0,67 - 0,55 (m, 1H).

**Compuesto 28:** triacetato de (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoximetil)-6-(((2R,3R,4S,5R,6S)-4,5-diacetoxi-2-(acetoximetil)-6-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-5-il)etil)piridin-2-il)oxi)tetrahidro-2H-pirano-3-il)oxi)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triilo.



Se preparó el **Compuesto 28** mediante el siguiente procedimiento: Etapa 1: triacetato de (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoximetil)-6-(((2R,3R,4S,5R,6S)-4,5-diacetoxi-2-(acetoximetil)-6-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-5-il)etil)piridin-2-il)oxi)tetrahidro-2H-pirano-3-il)oxi)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triilo. A una solución de (S)-5-(2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-5-il)etil)piridin-2-il)ona **IIIa** (152 mg, 0,27 mmol) en 5,4 ml de tolueno, se le añadió triacetato de (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(acetoximetil)-6-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4,5-diacetoxi-2-(acetoximetil)-6-bromotetrahidro-2H-pirano-3-il)oxi)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triilo (280 mg, 0,4 mmol) y óxido de plata (185 mg, 0,8 mmol). Durante 2 horas se sometió a reflujo la suspensión negra resultante, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró con Celite, se lavó con acetato de etilo (2 x 20 ml) y se concentró hasta obtener un sólido oscuro. La purificación por cromatografía ultrarrápida con una columna SNAP C18 de 12 g y una elución con una mezcla de disolventes de acetonitrilo y agua dio el disacárido poliactato deseado como sólido marrón: RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,78 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,22 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,78 (dd, *J* = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,50 (t, *J* = 74,9 Hz, 1H), 6,06 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,30 (t, *J* = 9,1 Hz, 1H), 5,25 - 5,04 (m, 3H), 4,95 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,53 (d, *J* = 7,9 Hz), 4,51 - 4,45 (m, 1H), 4,43 - 4,35 (m, 2H), 4,12 (dd, *J* = 12,2, 4,4 Hz, ), 4,07 (dd, *J* = 12,4, 1,8 Hz, 1H), 3,91 (t, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,84 - 3,76 (m, 1H), 3,74 - 3,61 (m, 2H), 3,36 (dd, *J* = 14,0, 6,7 Hz, 1H), 3,26 (dd, *J* = 13,8, 8,9 Hz, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,05 (s, 6H), 2,02 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 0,90 - 0,59 (m, 4H).

**Compuesto 29:** (2S,3R,4S,5S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,6S)-6-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-5-il)etil)piridin-2-il)oxi)-4,5-dihidroxi-2-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirano-3-il)oxi)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triol



5

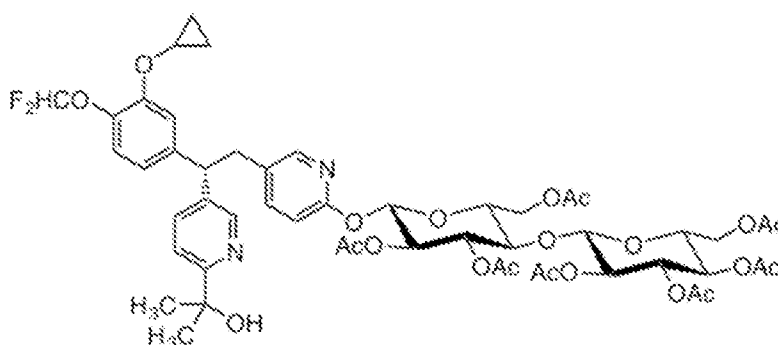
Se preparó el **Compuesto 29** mediante el siguiente procedimiento: Etapa 1: (2S,3R,4S,5S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,6S)-6-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-5-il)etil)piridin-2-il)oxi)-4,5-dihidroxi-2-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirano-3-il)oxi)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triol. A una solución de triacetato de (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoximetil)-6-(((2R,3R,4S,5R,6S)-4,5-diacetoxi-2-(acetoximetil)-6-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-5-il)etil)piridin-2-il)oxi)tetrahidro-2H-pirano-3-il)oxi)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triilo (56 mg, 0,047 mmol) en THF/MeOH/agua (0,9/0,3/0,3 ml) se le añadió hidróxido de litio (31,2 mg, 0,71 mmol). Durante 1 hora, se agitó a temperatura ambiente la solución resultante y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida con una columna SNAP C18 de 12 g y una elución con una mezcla de disolventes de acetonitrilo y agua dio el disacárido deseado como un sólido blanco: RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,92 (s, 1H), 7,60 (bs, 1H), 7,55 (dd,  $J = 8,7, 1,9$  Hz, 1H), 7,32 (s,  $J = 11,7$  Hz, 1H), 7,03 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,95 (t,  $J = 74,6$  Hz, 1H), 6,88 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 6,70 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 5,69 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 5,58 - 5,07 (m, 2H), 5,03 - 4,87 (m, 1H), 4,82 - 4,55 (m, 3H), 4,29 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 3,94 - 3,81 (m, 1H), 3,74 - 3,55 (m, 3H), 3,50 - 3,15 (m, 12H), 3,12 - 2,96 (m, 2H), 0,86 - 0,70 (m, 2H), 0,70 - 0,61 (m, 1H), 0,59 - 0,49 (m, 1H).

20

15

**Compuesto 30:** triacetato de (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoximetil)-6-(((2R,3R,4S,5R,6S)-4,5-diacetoxi-2-(acetoximetil)-6-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)etil)piridin-2-il)oxi)tetrahidro-2H-pirano-3-il)oxi)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triilo

25



Se preparó el **Compuesto 30** mediante el siguiente procedimiento: Etapa 1: triacetato de (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoximetil)-6-(((2R,3R,4S,5R,6S)-4,5-diacetoxi-2-(acetoximetil)-6-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)etil)piridin-2-il)oxi)tetrahidro-2H-pirano-3-il)oxi)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triilo. A una solución de (S)-5-(2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)etil)piridin-2-il)ona **IIIb** (85 mg, 0,19 mmol) en tolueno (0,16 mmol) se le añadió triacetato de (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(acetoximetil)-6-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4,5-diacetoxi-2-(acetoximetil)-6-bromotetrahidro-2H-pirano-3-il)oxi)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triilo (1,5 equiv) seguido de óxido de plata (1,5 equiv). La suspensión resultante se agitó a 110 °C durante 1,5 horas. Se filtró la reacción sobre celite, se condensó a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con el 20-70 % de MeCN en formiato de amonio. Se obtuvo el producto deseado como un sólido blanco después de la liofilización. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,39 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,79 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,55 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,33 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,23 (dd,  $J = 8,5, 2,4$  Hz, 1H), 7,07 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,01 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 6,76 (dd,  $J = 8,3, 2,1$  Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,45 (t,  $J = 70,5$  Hz, 1H), 6,04 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 5,32 - 5,25 (m, 1H), 5,22 - 5,03 (m, 3H), 4,94 (dd,  $J = 9,1, 8,0$  Hz, 1H), 4,51 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 4,46 (dd,  $J = 12,1, 1,9$  Hz, 1H), 4,38 (dd,  $J = 12,5, 4,4$  Hz, 1H), 4,20 - 4,08 (m, 2H), 4,05 (dd,  $J = 12,4, 2,2$  Hz, 1H), 3,94 - 3,85 (m, 1H), 3,80 (ddd,  $J = 9,8, 4,3, 2,0$  Hz, 1H), 3,67 (tdd,  $J = 6,7, 5,0, 2,8$  Hz, 2H), 3,28 (d,

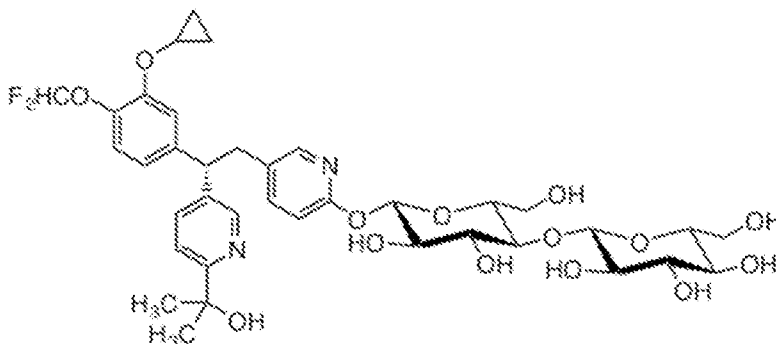
40

35

30

$J = 7,9$  Hz, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,04 (s, 6H), 2,01 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,52 (s, 6H), 0,80 - 0,63 (m, 4H).

5 **Compuesto 31:** (2S,3R,4S,5S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,6S)-6-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)etil)piridin-2-il)oxi)-4,5-dihidroxi-2-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirano-3-il)oxi)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triol



10 Se preparó el **Compuesto 31** mediante el siguiente procedimiento: Etapa 1: (2S,3R,4S,5S,6R)-2-  
 (((2R,3S,4R,5R,6S)-6-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)etil)piridin-2-il)oxi)-4,5-dihidroxi-2-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirano-3-il)oxi)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-  
 15 pirano-3,4,5-triol. A una solución de triacetato de (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoximetil)-6-(((2R,3R,4S,5R,6S)-  
 4,5-diacetoxi-2-(acetoximetil)-6-((5-((S)-2-(3-ciclopropoxi-4-(difluorometoxi)fenil)-2-(6-(2-hidroxiopropan-2-  
 20 il)piridin-3-il)etil)piridin-2-il)oxi)tetrahidro-2H-pirano-3-il)oxi)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triol (50 mg, 0,05 mmol)  
 en THF/agua (1/1, 0,1 M ) se le añadió hidróxido de litio (15 equiv). Se agitó la solución resultante a  
 temperatura ambiente durante 1 hora. Después, se cargó la solución directamente en una columna C18 (30g)  
 y se purificó utilizando del 10 al 60 % de MeCN en un gradiente de bicarbonato de amonio. Se obtuvo el  
 disacárido deseado como un sólido blanco después de la liofilización. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, CD $_3$ CN)  $\delta$  8,45  
 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 7,93 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,76 (dd,  $J = 8,3, 2,3$  Hz, 1H), 7,54 (dd,  $J = 8,4, 2,3$  Hz, 1H), 7,50  
 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,35 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,06 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 6,92 (dd,  $J = 8,3, 2,0$  Hz, 1H), 6,72 (d,  
 $J = 8,5$  Hz, 1H), 6,81 - 6,39 (m, 1H), 5,80 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 4,41 (dd,  $J = 8,0, 4,3$  Hz, 2H), 3,90 - 3,16 (m,  
 21H), 1,45 (s, 6H), 0,90 - 0,77 (m, 2H), 0,75 - 0,59 (m, 2H).

## 25 **EJEMPLO 2**

### **ENSAYOS QUE DEMUESTRAN ACTIVIDAD BIOLÓGICA**

30 Protocolo de ensayo de medición de la potencia inhibitoria frente a las isoenzimas PDE4. Se midió la potencia  
 ( $\text{CI}_{50}$ ) de los compuestos que inhiben la hidrólisis de AMPc a AMP por las fosfodiesterasas específicas de  
 AMPc de tipo IV utilizando el siguiente protocolo: la dilución en serie de los compuestos de prueba se realizó  
 primero en DMSO al 100 %. Posteriormente se diluyó 10 veces cada dilución del compuesto intermedio (en  
 DMSO al 100 %) en un tampón de ensayo para una concentración de DMSO intermedia del 10 %. Se  
 35 añadieron 5  $\mu\text{l}$  de esta dilución a una reacción de 50  $\mu\text{l}$  para obtener DMSO al 1 % en todas las reacciones.  
 Se llevaron a cabo las reacciones enzimáticas a temperatura ambiente durante 60 minutos en una mezcla de  
 50  $\mu\text{l}$  que contenía un tampón de ensayo de PDE, FAM-cAMP 100 nM, una enzima PDE (PDE4A1A  
 2 ng/reacción, PDE4B1 0.04 ng/reacción, PDE4D2 0.013 ng/reacción) y el compuesto de prueba. Después  
 de la reacción enzimática, se añadieron a cada pocillo 100  $\mu\text{l}$  de una solución de unión (dilución 1:100 del agente  
 de unión con el diluyente del agente de unión) y se incubó la placa durante 15 minutos adicionales. Se midió  
 40 la intensidad de la fluorescencia a una excitación de 470 nm y una emisión de 528 nm utilizando un lector de  
 microplacas Tecan Infinite M1000. A cada concentración, se realizaron por duplicado los ensayos de  
 actividad de PDE. Se convirtió la intensidad de fluorescencia en polarización de fluorescencia utilizando el  
 software Tecan Magellan6. Se analizaron los datos de polarización de fluorescencia utilizando el software  
 informático Graphpad Prism. La polarización de fluorescencia ( $\text{FP}_i$ ) en ausencia del compuesto en cada  
 45 conjunto de datos se definió como 100 % de actividad. En ausencia de PDE y del compuesto, el valor de la  
 polarización fluorescente ( $\text{FP}_b$ ) en cada conjunto de datos se definió como 0 % de actividad. El porcentaje de  
 actividad en presencia del compuesto se calculó según la siguiente ecuación: % de  
 actividad =  $(\text{FP}_i - \text{FP}_b) / (\text{FP}_i - \text{FP}_b) \times 100$  %, donde  $\text{FP}_i$  = la polarización de la fluorescencia en presencia del  
 compuesto. Se trazaron posteriormente los valores de % de actividad frente a una serie de concentraciones  
 50 de compuestos utilizando un análisis de regresión no lineal de la curva dosis-respuesta sigmoidal generada  
 con la ecuación  $Y = B + (T - B) / (1 + 10^{-(\text{LogEC}_{50} - X) \times \text{Pendiente de Hill}})$ , donde  $Y$  = porcentaje de actividad,  $B$  = mínimo por  
 ciento de actividad,  $T$  = máximo por ciento de actividad,  $X$  = logaritmo del compuesto y  $\text{Pendiente de Hill}$  = factor  
 de pendiente o coeficiente de Hill. El valor de  $\text{CI}_{50}$  se determinó con la concentración a la mitad del porcentaje  
 máximo de actividad. Los valores de los inhibidores originales de la PDE4  $\text{CI}_{50}$  deben ser inferiores a

aproximadamente 1000 nM, preferentemente inferiores a aproximadamente 100 nM, e incluso más preferentemente inferiores a aproximadamente 10 nM. Los valores de  $CI_{50}$  que se midieron para los compuestos inhibidores de la PDE4 originales **IIIa** y **IIIb** frente a la isoenzima PDE4A1A, PDE4B1 y PDE4D2 fueron inferiores a 10 nM. Los valores de  $CI_{50}$  de los inhibidores glucósidos inhibidores de la PDE4 representados por la fórmula (I) debe ser más de 10 veces el valor de  $CI_{50}$  de su correspondiente inhibidor original de la PDE4, preferentemente 100 veces el valor de  $CI_{50}$  de su inhibidor de PDE4 original correspondiente y ventajosamente 1000 veces el valor de  $CI_{50}$  de su correspondiente inhibidor original de la PDE4. El valor de  $CI_{50}$  que se midió para el **compuesto 22** era más de 100 nM a pesar de que estaba contaminado con el 0,17 % de **IIIa**. Esta contaminación, que se basa en la potencia de **IIIa** y la proyección matemática ( $100/0,17 \times CI_{50}$  de **IIIa**), representa el 100 % de la potencia registrada para el **compuesto 22**.

Protocolo de ensayo de inhibición de  $TNF\alpha$ . Se midió la potencia de los inhibidores de PDE4 en el ensayo de  $TNF\alpha$  inducido por LPS en sangre completa humana utilizando el siguiente protocolo: se recoge sangre fresca en tubos heparinizados mediante venopunción de voluntarios humanos sanos (hombres y mujeres). Estos sujetos no deben tener afecciones inflamatorias aparentes, síntomas de infección bacteriana/vírica, fiebre y no deben tomar ningún AINE durante, como mínimo, 1 semana antes de la extracción de sangre. Se distribuyó la sangre de cada donante en una placa de 96 pocillos profundos, 500  $\mu$ l por pocillo. Se preincubó la sangre con 2  $\mu$ l del vehículo (DMSO) o compuesto de prueba a 37 °C/5 % de  $CO_2$  durante 15 min. Después se añadieron 10  $\mu$ l de lipopolisacárido del serotipo de *E. coli* 0111:B4 (LPS, Sigma-Aldrich, Saint-Louis, MO, EE. UU.) diluido en una fracción V de albúmina sérica bovina al 0,1 % (BSA, Sigma-Aldrich, Saint-Louis, MO, EE. UU.) en una solución salina tamponada con fosfato (PBS) a 37 °C/5 % de  $CO_2$  durante 24 h a una concentración final de 1  $\mu$ g/ml. Se realizaron incubaciones independientes por duplicado para cada concentración del inhibidor con sangre de cada donante. Se utilizaron controles de PBS adecuados (sin LPS) como blancos (4 pocillos) en tanto que las muestras de sangre estimuladas con controles de LPS (sin inhibidor de PDE4) sirvieron como controles positivos (4 pocillos). Una vez finalizada la incubación, se centrifugaron las muestras a 1.500xg a 4 °C durante 10 min. Se recuperó el plasma (aproximadamente 200  $\mu$ l por pocillo) y se mantuvo a -80 °C para su análisis por ELISA. Se cuantificó el  $TNF\alpha$  plasmático mediante ELISA (Invitrogen, Frederick, MD, EE. UU.) siguiendo las instrucciones del fabricante. En cada caso, se utilizaron los valores del control positivo del mismo paciente, en la misma placa para el cálculo del % de inhibición. De cada muestra de análisis de sangre, se diluyeron 4  $\mu$ l de plasma en 196  $\mu$ l del tampón diluyente (dilución 1:50), lo que generó valores de densidad óptica (OD) dentro de la porción lineal de la curva estándar (datos no mostrados). Se leyeron las placas de ensayo en un lector Infinite F200 PRO-Tecan a 450 nm. Se convirtieron los valores de absorbancia en % de inhibición en función de los valores de control positivo y negativo en cada placa, y se ajustaron los datos de % de inhibición resultantes a una logística de cuatro parámetros mediante regresión no lineal utilizando GraphPad Prism (versión 6.00, GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, EE. UU.). Los valores de  $CI_{50}$  que se reportaron son los del ajuste de cuatro parámetros, donde la concentración del inhibidor de prueba supuso la mitad de la inhibición máxima de  $TNF\alpha$ . Con la sangre de 12 voluntarios sanos, los valores de  $CI_{50}$  promedios que se estimaron para el compuesto **IIIa y IIIb** fueron inferiores a 50 nM.

Evaluación de la permeabilidad de profármacos de glucósidos *in vitro*. Se midió la permeabilidad de los profármacos de glucósido utilizando el ensayo Caco-2 bidireccional. Se sembraron las células Caco-2 en soportes de policarbonato permeables en placas Costar Transwell de 12 pocillos y se dejaron crecer y diferenciarse durante 21-25 días. El día 24, se retiró el medio de cultivo (el DMEM suplementado con FBS al 10 %, los aminoácidos no esenciales al 1 % y la penicilina/estreptomina) de ambos lados de los insertos Transwell y se enjuagaron las células con HBSS tibio. Después de la etapa de enjuague, se llenaron las cámaras con un tampón de transporte tibio (apical: HBSS que contiene MES 25 mM, BSA al 0,25 %, pH 6,0; Basolateral: HBSS que contenía HEPES 25 mM, BSA al 0,25 %, pH 7,4) y se incubaron las placas a 37 °C durante 30 min antes de las mediciones de TEER (resistencia eléctrica transepitelial). Se retiró el tampón en la cámara del donante (lado apical para el ensayo A-a-B, lado basolateral para el ensayo B-a-A) y se reemplazó con la solución de trabajo (artículo de prueba 10  $\mu$ M en el tampón de transporte). Posteriormente se colocaron las placas a 37 °C con una ligera agitación. En momentos definidos (30, 60 y 90 min); se extrajo una alícuota del tampón de transporte de la cámara receptora y se repuso con un tampón de transporte nuevo. Se enfriaron las muestras con  $CH_3CN$  enfriado con hielo que contenía el estándar interno y a continuación se centrifugó para precipitar la proteína. Se diluyeron adicionalmente los sobrenadantes resultantes con  $ACN/H_2O$  50/50 únicamente para Atenolol) y se enviaron a su análisis por LC/MS/MS. La permeabilidad aparente reportada ( $P_{app}$ ) representa el promedio de 2 determinaciones. Se sometieron a prueba el atenolol y el propranolol como referencias de permeabilidad baja y moderada. Se evaluó el transporte bidireccional de digoxina para demostrar la actividad/expresión de P-gp. Se determina la permeabilidad aparente ( $P_{app}$ , medida en cm/s) de un compuesto según la siguiente fórmula:

$$P_{app} = \frac{(dQ)/(dt)}{60(A \times C_0)}$$

Donde  $dQ/dt$  es la tasa neta de aparición en el compartimiento del receptor, A es el área del Transwell medida en  $\text{cm}^2$  ( $1,12\text{cm}^2$ ),  $C_0$  es la concentración inicial del compuesto añadido a la cámara donante y 60 es el factor de conversión de minuto a segundo. Dado que los profármacos de glucósido tienen como objetivo administrar el inhibidor activo de la PDE4 en el compartimiento colónico del tracto gastrointestinal (GIT), es deseable la absorción mínima del compuesto de fórmula (I) del GIT superior. Como se ha demostrado la correlación entre Caco-2  $P_{app}$  y la absorción intestinal *in vivo* (Artursson P.; Karlson J. 1991 Biochem. Biophys. Res. Commun. 175 (3), 880), la permeabilidad de los profármacos de glucósidos, medida por la  $P_{app}$ A-a-B, debe ser inferior al inhibidor de la PDE4 original correspondiente, preferentemente una  $P_{app}$  medida de menos de  $1 \times 10^{-6} \text{cm/s}$  y aún más preferible menos de  $0,1 \times 10^{-6} \text{cm/s}$ . Se descubrió que los profármacos de glucósido de fórmula (I) tenían un Caco-2  $P_{app}$  inferior a sus correspondientes inhibidores de PDE4 III (tabla 2).

Tabla 2

Comp.	$P_{app}$ A-a-B ( $10^{-6} \text{cm/s}$ )
IIIa	19,1
IIIb	8,6
2	0,07
3	1,4
4	0,08
5	0,9
7	1,0
8	0,6
10	0,3
15	1,5
18	0,1
20	0,2
22	0,2
26	2,8
27	2,4
30	0,5
31	0,02

Tasa *in vitro* de la hidrólisis de los profármacos de glucósidos. Podría evaluarse *in vitro* la estabilidad metabólica de los candidatos a profármacos para liberar el inhibidor original de la PDE4 de acuerdo, pero sin limitarse, con el siguiente protocolo: se recogieron heces durante la noche en una mezcla de hielo seco y húmedo en una jaula metabólica. Se añadieron diez volúmenes (v/p; 30 ml) de tampón de fosfato 100 mM (pH 6,5) a 3 g de las heces de roedores recién recogidas. Se homogeneizó la mezcla con un Stomacher Circulator 400 (2 ciclos de 1 min a 225 rpm). Se transfirió la mezcla a tubos de 50 ml, se centrifugó a  $10.000 \times g$  durante 10 minutos ( $4^\circ \text{C}$ ) y se hizo pasar el sobrenadante a través de un filtro de  $0,45 \mu\text{m}$ . En una placa de 96 pocillos profundos, se dividió en alícuotas de  $198 \mu\text{l}$  el sobrenadante de heces en 2 pocillos por compuesto. Se analizó por duplicado cada compuesto, incluido el control positivo. A continuación, se añadieron  $2 \mu\text{l}$  de solución madre de 10 mM de cada compuesto de prueba en pocillos individuales (duplicados) a una concentración final de  $100 \mu\text{M}$  y se sellaron las muestras y se mezclaron durante 30 segundos a 1000 rpm usando un agitador vorticial. Se incubaron las muestras a  $37^\circ \text{C}$  durante el tiempo deseado en el Thermomixer con agitación constante (300 rpm). En el momento deseado, se añadieron  $25 \mu\text{l}$  de la mezcla de reacción a  $225 \mu\text{l}$  de la solución de extinción helada (acetonitrilo + 0,1 % (v/v) de ácido fórmico) para detener la actividad enzimática bacteriana. Se mezclaron los incubados apagados y se centrifugaron 10 min a  $21000 \times g$  a  $4^\circ \text{C}$ . Se generó una verdadera  $t_0$  (sin metabolismo, recuperación total del 100 % del profármaco sin cambios) mediante la adición de  $22,5 \mu\text{l}$  de sobrenadante de heces a  $225 \mu\text{l}$  de una solución de extinción helada (acetonitrilo + 0,1 % (v/v) de ácido fórmico). Posteriormente se añadieron  $2,5 \mu\text{l}$  de la solución de 1 mM de cada compuesto de prueba, se sellaron, se mezclaron completamente y se centrifugaron 10 min a  $21000 \times g$  a  $4^\circ \text{C}$ . Se analizaron todas las muestras, incluidos los estándares analíticos, mediante LC-MS/MS para medir la concentración del inhibidor original de la PDE4 liberado y la concentración restante del profármaco correspondiente. Se busca un criterio definido de recuperación del 100 % en que la suma del % de profármaco restante y el % de inhibidor original de la PDE4 liberado debe ser 100 % con una tolerancia de error experimental de  $\pm 20\%$ . Cuando se incubaron los profármacos representados por la fórmula (I) durante 24 horas en las condiciones que se describieron anteriormente utilizando heces de ratón, rata y perro, se hidrolizaron los profármacos de glucósido para liberar el correspondiente inhibidor original de la PDE4 III (tabla 3). Como control negativo, cuando se incubaron el **compuesto 4, 10 y 21** durante 24 horas en las condiciones que se describieron anteriormente pero en ausencia de actividades enzimáticas, con la utilización del sobrenadante de extracto de heces de ratón inactivado que se obtuvo llevando a ebullición el sobrenadante durante 10 minutos, se recuperó sin cambios el 100 % de los profármacos. Como control positivo, cuando se incubaron el **compuesto 9 y 10** durante 24 horas en un tampón de fosfato (pH 6,5) a

37 °C en presencia de  $\beta$ -D-glucuronidasa (50 U/ml), se liberaron el 85 % y el 37 % de **IIIb** respectivamente, y se recuperaron sin cambios el 2 % del **compuesto 9** y el 64 % del **compuesto 10**.

Tabla 3

Comp.	Especie	Profármaco restante a las 24 h (%)	Compuesto original recuperado a las 24 h (%)
2	Rata	0,5	110
3	Rata	0,1	109
4	Ratón	0,1	95
	Rata	0,0	97
5	Ratón	0,0	96
	Rata	0,0	105
6	Rata	23	58
7	Rata	35	70
9	Ratón	3,3	81
	Rata	4,2	102
10	Ratón	74	27
	Rata	47	57
	Perro	67	50
15	Rata	74	30
17	Rata	0,0	99
18	Rata	0,0	102
19	Rata	0,7	102
20	Rata	0,0	116
22	Ratón	62	30
23	Ratón	65	21
	Perro	75	45
26	Ratón	96	0,0
27	Rata	93	16
30	Rata	10	72
31	Rata	0,6	122

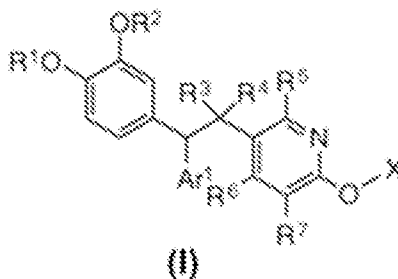
5

Bioactivación de profármacos glucósidos *in vivo*. Se realizaron experimentos farmacocinéticos *in vivo* utilizando especies preclínicas tales como, pero sin limitarse a, ratones y ratas. Después de la dosificación oral de los glucósidos inhibidores de la PDE4 de fórmula (I), en tejidos tales como la sangre y los intestinos se evaluó la distribución del profármaco y del inhibidor de la PDE4 original correspondiente en función del tiempo. También se midió la cantidad del profármaco y del fármaco original correspondiente que se excretó en las heces. Esto permitirá a los investigadores evaluar la bioactivación *in vivo* del profármaco de glucósido para liberar el inhibidor original de la PDE4 y el grado de especificidad del colon para el sistema de administración del profármaco de glucósido. Ventajosamente, no debería liberarse el inhibidor original de la PDE4 antes de alcanzar el compartimento colónico del GIT y no debería absorberse el profármaco en la parte superior del GIT. Más ventajosamente, la exposición local del inhibidor original de la PDE4 medida en las heces y/o el colon debería ser superior a la exposición sistémica original medida en la sangre. Cuando se administró el **compuesto 10** por vía oral a ratas como suspensión acuosa, no se detectó en sangre durante 24 horas el profármaco ni su metabolito correspondiente **compuesto 9**. En el mismo estudio, no se detectó en sangre el correspondiente inhibidor de la PDE4 **IIIb** antes de T = 2 horas que representan el tiempo de tránsito orocecal. Durante 24 horas, el grado de bioactivación del profármaco, medido en las heces excretadas por la proporción del inhibidor original de la PDE4 **IIIb** respecto al profármaco residual **10**, fue del 96 %. Cuando se administró por vía oral el **compuesto 10** a ratones C57Bl/6 como solución de labrasol/dextrosa al 5 %, el grado de bioactivación del profármaco durante 48 horas, que se midió en las heces excretadas, fue >98 % y solo se detectó una cantidad mínima de profármaco sin cambios. Se excretó en las heces 81 % de la dosis administrada del **compuesto 10** como inhibidor original de la PDE4 **IIIb**. En el mismo estudio, la exposición medida (ABC<sub>0-24</sub>) del inhibidor de la PDE4 original liberado **IIIb** en los tejidos colónicos (colon proximal y distal) fue 200 veces superior a la medida en sangre.

Se puede evaluar el umbral emético de los glucósidos inhibidores de la PDE4 como una medida de la mejora de la tolerabilidad en comparación con el inhibidor de la PDE4 original correspondiente. En este modelo de observación, a animales tales como perros, hurones o primates no humanos, pero sin restringirse a ellos, se les dosifica en dosis equivalentes el glucósido inhibidor de PDE4 o su inhibidor de PDE4 original correspondiente, y se registra la emesis. La mejora en la tolerabilidad se definiría como una proporción de la dosis emética del glucósido inhibidor de la PDE4 respecto a la dosis emética del inhibidor de la PDE4 original correspondiente >3, ventajosamente esta proporción sería >10, incluso más ventajosamente esta proporción sería >30.

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

10 X es un  $\beta$ -D-glucurónido, un  $\alpha$ -D-glucurónido, un  $\beta$ -D-glucopiranosido, un  $\alpha$ -D-glucopiranosido, un  $\beta$ -D-galactopiranosido, un  $\alpha$ -D-galactopiranosido, un  $\beta$ -D-manopiranosido, un  $\alpha$ -D-manopiranosido, una *N*-acetil- $\beta$ -D-glucosaminida, una *N*-acetil- $\alpha$ -D-glucosaminida, una *N*-acetil- $\beta$ -D-galactosaminida, una *N*-acetil- $\alpha$ -D-galactosaminida, una  $\beta$ -D-glucosaminida, una  $\alpha$ -D-glucosaminida, una  $\beta$ -D-galactosaminida, una  $\alpha$ -D-galactosaminida, un  $\beta$ -D-fucopiranosido, un  $\alpha$ -L-fucopiranosido, un  $\alpha$ -L-ramnopiranosido, un  $\alpha$ -L-arabinofuranósido, un  $\beta$ -D-ribofuranósido, un  $\beta$ -D-celobiósido, un  $\alpha$ -D-celobiósido, un  $\beta$ -*N,N*-diacetil quitobiósido, un D-xilopiranosido, un D-xilofuranósido, un  $\beta$ -D-galacturónido o un  $\alpha$ -D-galacturónido;

15

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente -alquilo C<sub>1-6</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cualquiera de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1-6 halógenos independientes;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son cada uno independientemente H, o -alquilo C<sub>1-6</sub>;

20

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son cada uno independientemente H, halógeno, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(O)alquilo C<sub>1-6</sub> o CN;

Ar<sup>1</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

(a) 6-R<sup>8</sup>-3-piridilo o 6-R<sup>9</sup>-3-piridilo,

(b) 2-R<sup>8</sup>-5-tiazolilo o 5-R<sup>8</sup>-2-tiazolilo,

25

(c) 2-R<sup>8</sup>-5-pirimidinilo o 2-R<sup>8</sup>-5-pirimidinilo,

(d) 6-R<sup>8</sup>-3-piridazinilo o 6-R<sup>9</sup>-3-piridazinilo,

(e) 5-R<sup>8</sup>-2-furilo,

(f) 5-R<sup>8</sup>-2-tienilo,

(g) 2-R<sup>8</sup>-5-oxazolilo o 5-R<sup>8</sup>-2-oxazolilo,

30

(h) 5-R<sup>8</sup>-3-isoxazolilo o 3-R<sup>8</sup>-5-isoxazolilo,

(i) 5-R<sup>8</sup>-3-isotiazolilo o 3-R<sup>8</sup>-5-isotiazolilo, y

(j) *p*-R<sup>8</sup>-fenilo;

R<sup>8</sup> se selecciona del grupo que consiste en: H, halógeno, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -alquilAr<sup>2</sup> C<sub>1-6</sub>, Ar<sup>2</sup>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquiltio C<sub>1-6</sub>, CN, -C(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)OH, -C(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)Oalquilo C<sub>1-6</sub>, -C(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)OAr<sup>2</sup>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -SO<sub>2</sub>NHC(O)Ar<sup>2</sup>, -C(O)alquilo C<sub>1-6</sub> y -C(O)Ar<sup>2</sup>;

35

R<sup>9</sup> se selecciona del grupo que consiste en: -NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>13</sup>, -NR<sup>12</sup>C(O)NHR<sup>13</sup>, -NR<sup>12</sup>SO<sub>2</sub>Ar<sup>2</sup> y -NR<sup>12</sup>CO<sub>2</sub>Ar<sup>2</sup>;

R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son cada uno independientemente H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o Ar<sup>2</sup>;

40

o cuando R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son -alquilo C<sub>1-6</sub>, pueden conectarse entre sí a través de un alquilo C<sub>1-3</sub> para formar cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son cada uno independientemente H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, o -alquilAr<sup>2</sup> C<sub>1-6</sub>;

o cuando R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son -alquilo C<sub>1-6</sub>, pueden conectarse entre sí a través de un alquilo C<sub>1-3</sub> para formar un heterocicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

45

Ar<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en: fenilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinoxalinilo, furilo, benzofurilo, dibenzofurilo, tienilo, benzotienilo, pirrolilo, indolilo, pirazolilo, indazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo y tetrazolilo;

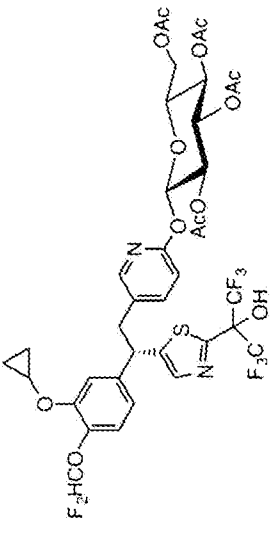
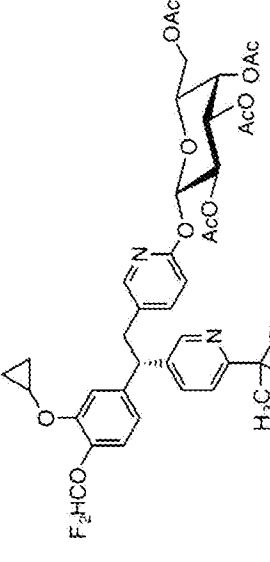
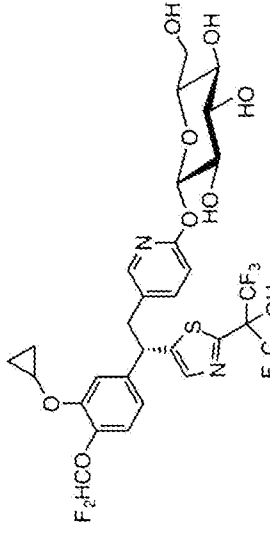
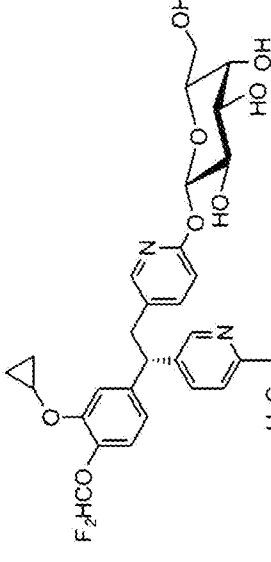
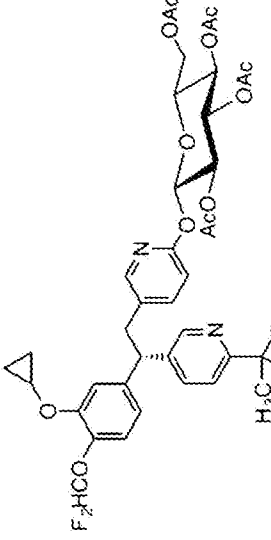
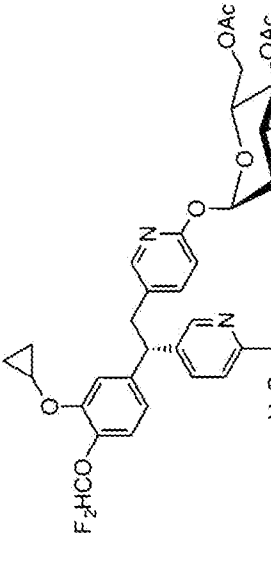
estando cada Ar<sup>2</sup> sin sustituir o sustituido con 1-3 miembros seleccionados del grupo que consiste en: halo, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -haloalquilo C<sub>1-6</sub>, CN, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquiltio C<sub>1-6</sub>, -C(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)OH, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> y -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

50

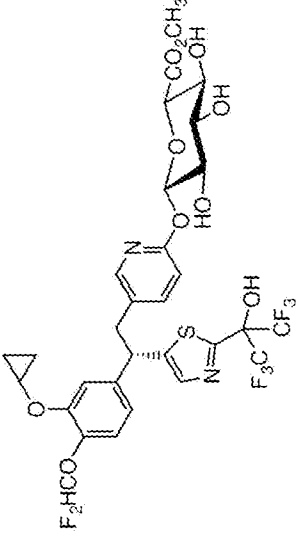
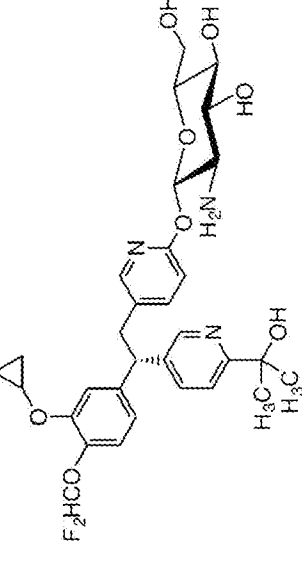
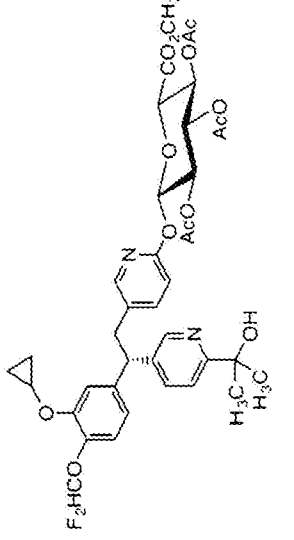
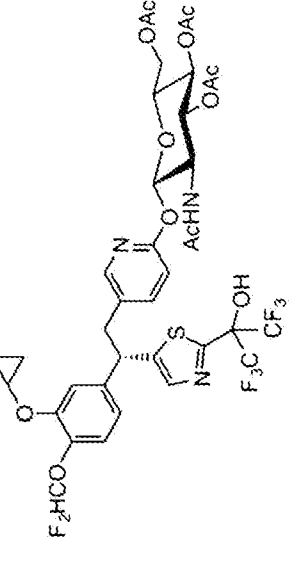
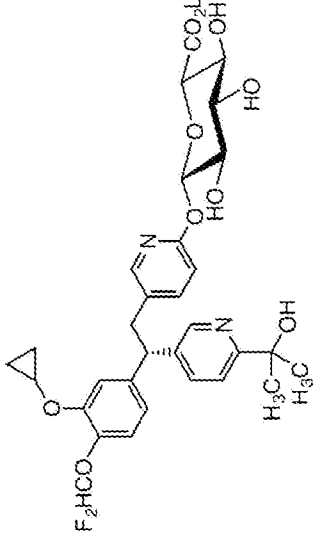
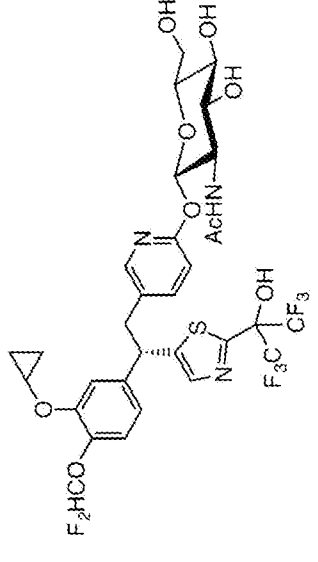
2. Compuesto, según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el  $\beta$ -D-glucurónido es -D-ácido  $\beta$ -D-glucurónico,  $\beta$ -D-glucuronidato de metilo, 2,3,4-tri-*O*-acetil- $\beta$ -D-glucuronidato de metilo, 2,3,4-tri-*O*-acetio- $\beta$ -D-glucuronidato de etilo,  $\beta$ -D-glucuronidato de etilo,  $\beta$ -D-glucuronidato de *i*-propilo,  $\beta$ -D-glucuronidato de *terc*-butilo o metil  $\beta$ -D-glucuronamida;

55

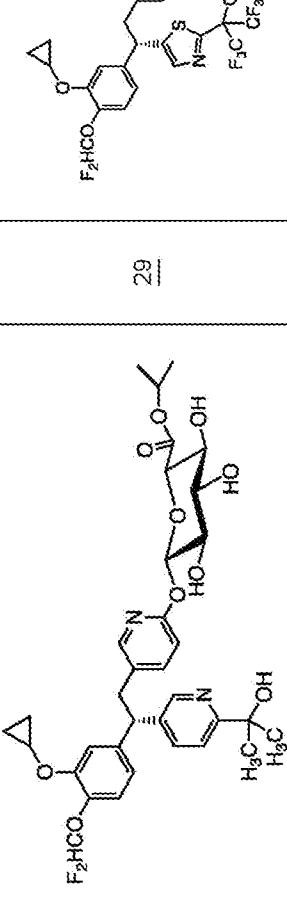
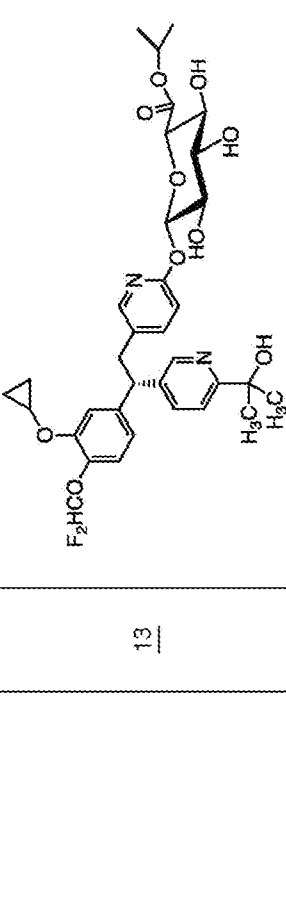
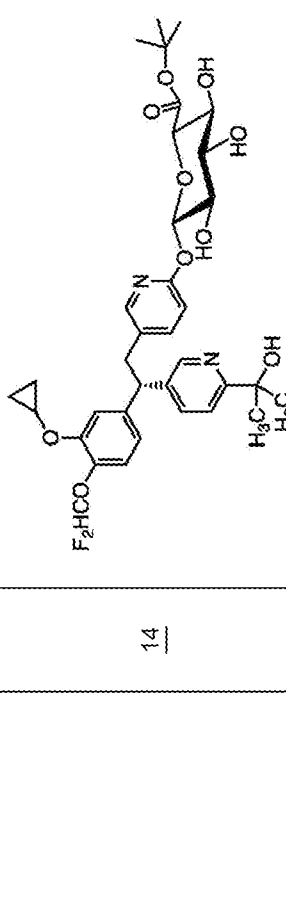
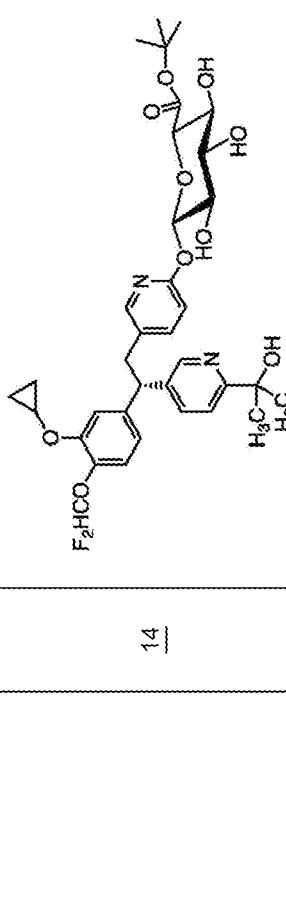
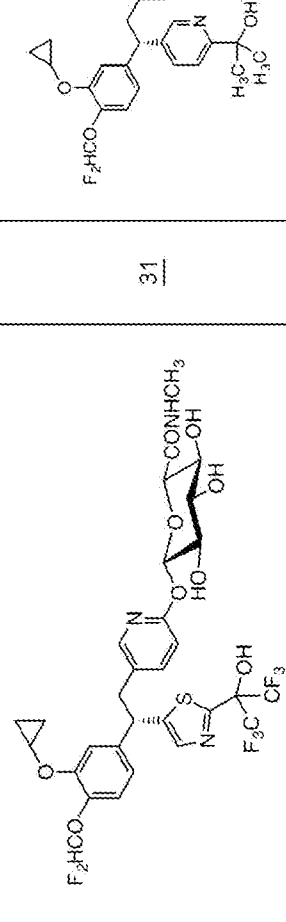
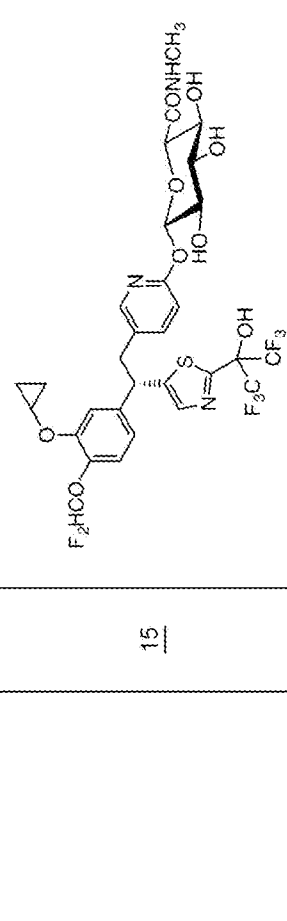
- en el que el  $\beta$ -D-glucopiranosido es  $\beta$ -D-glucopiranosilo, 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosilo o 3,4,6-tri-*O*-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosilo;
- 5 en el que el  $\beta$ -D-galactopiranosido es  $\beta$ -D-galactopiranosilo o 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\beta$ -D-galactopiranosilo;
- en el que el  $\alpha$ -D-manopiranosido es  $\alpha$ -D-manopiranosilo o 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\alpha$ -D-manopiranosilo;
- en el que la  $\beta$ -D-glucosaminida es  $\beta$ -D-glucosaminilo o  $\alpha$ -D-glucosaminilo, *N,N,N*-trimetil- $\beta$ -D-glucosaminilo o *N,N*-dimetil- $\beta$ -D-glucosaminilo;
- 10 en el que la *N*-acetil- $\beta$ -D-glucosaminida es *N*-acetil- $\beta$ -D-glucosaminilo o 3,4,6-tri-*O*-acetil-*N*-acetil- $\beta$ -D-glucosaminilo; y
- en el que el  $\beta$ -D-celobiósido es  $\beta$ -D-celobiosilo, o 2,3,6,2',3',4',6'-hepta-*O*-acetil- $\beta$ -D-celobiosilo.
3. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Ar<sup>1</sup> es 6-R<sup>8</sup>-3-piridilo o 2-R<sup>8</sup>-5-tiazolilo.
- 15 4. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Ar<sup>1</sup> es 6-R<sup>8</sup>-3-piridilo.
5. Compuesto, según la reivindicación 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son cada uno H.
- 20 6. Compuesto, según la reivindicación 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son cada uno H.
7. Compuesto, según la reivindicación 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>8</sup> es -C(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)OH.
- 25 8. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que el  $\beta$ -D-glucurónido es un  $\beta$ -D-glucuronilo.
9. Compuesto, según la reivindicación 8, en el que el  $\beta$ -D-glucuronilo es glucuronato de metilo.
- 30 10. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (I) es uno de los siguientes compuestos:

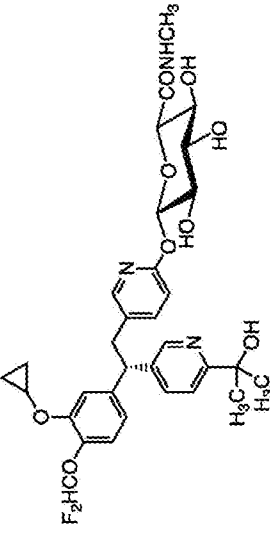
Comp.	Estructura	Comp.	Estructura
1		17	
2		18	
3		19	

Comp.	Estructura	Comp.	Estructura
4		20	
5		21	
6		22	

<u>Comp.</u>	<u>Estructura</u>	<u>Comp.</u>	<u>Estructura</u>
7		23	
8		24	
9		25	



Comp.	Estructura	Comp.	Estructura
<p>13</p> 	<p>29</p> 	<p>30</p> 	<p>31</p> 
<p>14</p> 	<p>15</p> 		

<u>Comp.</u>	<u>Estructura</u>	<u>Comp.</u>	<u>Estructura</u>
16	 <p>The chemical structure of compound 16 is a complex molecule. It features a central benzene ring substituted with a difluoromethyl group (F<sub>2</sub>HCO) and a propyl chain. The propyl chain is linked to a pyridine ring, which is further connected to a second pyridine ring. This second pyridine ring is substituted with a methyl group (H<sub>3</sub>C) and a hydroxyl group (OH). The propyl chain also connects to a third pyridine ring, which is substituted with a hydroxyl group (OH) and a hydroxymethyl group (CONHCH<sub>2</sub>OH). The hydroxymethyl group is linked to a glucose molecule in its cyclic form, with hydroxyl groups (HO) at the 2 and 3 positions.</p>		

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 11. Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I), según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador o diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 10 12. Composición farmacéutica, según la reivindicación 11, en la que dicha cantidad terapéuticamente eficaz es de aproximadamente 0,001 mg, 0,005 mg, 0,025 mg, 0,1 mg, 0,5 mg, 2,5 mg, 10 mg, 50 mg, 250 mg o 1000 mg del compuesto de fórmula (I).
- 15 13. Composición farmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones 11-12, en la que dicha composición es, como mínimo, una de una formulación de liberación inmediata, una formulación de liberación sostenida o una formulación de liberación retardada, o una combinación de las mismas, en forma de una loción, una crema, una pomada o un líquido.
- 20 14. Composición farmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones 11-13, que comprende además un antagonista del receptor de leucotrienos, un inhibidor de la biosíntesis de leucotrienos, un antagonista de M2/M3, un corticosteroide, un antagonista del receptor de HI, un agonista del adrenorreceptor  $\beta_2$ , un inhibidor selectivo de COX-2, un AINE, un inmunomodulador, 5-ASA, un profármaco de 5-ASA, un inhibidor de la cinasa Jano o una combinación de los mismos.
- 25 15. Compuesto de fórmula (I), según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o de la composición, según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14 para su utilización en el tratamiento o la prevención de asma, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de dificultad respiratoria del adulto, síndrome de dificultad respiratoria del lactante, tos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica en animales, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, diverticulitis, síndrome del intestino irritable, hipersecreción de ácido gástrico, sepsis o choque séptico, choque endotóxico, una afección asociada al choque endotóxico, traumatismo de la médula espinal, lesión en la cabeza, inflamación neurógena, dolor, lesión por reperfusión del cerebro, artritis psoriásica, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artrosis, inflamación y degeneración tisular crónica mediada por citocinas, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, granuloma eosinofílico, depresión, deterioro de la memoria, depresión monopolar, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple aguda y crónica, psoriasis, una enfermedad cutánea proliferativa benigna, una enfermedad cutánea proliferativa maligna, dermatitis atópica, urticaria, cáncer, crecimiento tumoral, invasión cancerosa de tejidos normales, diabetes insípida, osteoporosis, reestenosis arterial, aterosclerosis, lesión por reperfusión del miocardio, glomerulonefritis crónica, conjuntivitis primaveral, rechazo de trasplantes y enfermedad de injerto contra huésped, y caquexia.
- 35

## REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citada por el solicitante es únicamente para mayor comodidad del lector. No forman parte del documento de la Patente Europea. Incluso teniendo en cuenta que la compilación de las referencias se ha efectuado con gran cuidado, los errores u omisiones no pueden descartarse; la EPO se exime de toda responsabilidad al respecto.

## Documentos de patentes citados en la descripción

- US 63031023
- WO 2004005258 A1
- WO 0170738 A2
- CA 2369323 A1
- US 3845770 A
- US 3916899 A
- US 3536809 A
- US 5059595 A
- WO 2011147296 A

## Literatura no patente citada en la descripción

- **SANDBORN et al.** *Gastroenterology*, 2012, vol. 143, 1218
- **FLINT et al.** *Gut Microbes*, 2012, vol. 3(4), 289
- **DANESE, S. et al.** *Clin. Gastroenterol. Hepato.*, 2020, vol. 18 (11), 2526-2534
- **LI CHUN et al.** *Drug Metabolism and Disposition, Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2001, vol. 39 (3), 232-241
- **TANNERGREN et al.** *Mol. Pharmacol.*, 2009, vol. 6 (1), 60
- Remington's Pharmaceutical Sciences. Mack Publishing, 2000
- **JENS T. CARSTENSEN.** *Drug stability: Principles & Practice.* Marcel Dekker, 1995, 379-80
- **FRIESEN et al.** *J. Med. Chem.*, 2003, vol. 46 (12), 2413
- **O'SHEA et al.** *J. Org. Chem.*, 2005, vol. 70, 3021
- **SAAD et al.** *Curr. Org. Synth.*, 2012, vol. 9 (3), 413
- **SOKOLOV et al.** *Russian J. General Chem.*, 2002, vol. 72 (5), 806
- **KO et al.** *Org. Lett.*, 2009, vol. 11 (3), 609
- **ZHANG et al.** *Tetrahedron*, 2012, vol. 68, 4194
- **AREWANG et al.** *Carbohydr. Res.*, 2007, vol. 342 (7), 970
- **BERRANG et al.** *Synth. Commun.*, 1975, vol. 5, 231
- **FRIEND et al.** *J. Med. Chem.*, 1985, vol. 28, 51
- **ST-PIERRE et al.** *Synthesis*, 2016, vol. 48, 3575
- **MORAIS et al.** *Carbohydr. Res.*, 2003, vol. 338, 1369
- **ARTURSSON P. ; KARLSSON J.** *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1991, vol. 175 (3), 880