



Organización y
Digitalización CSA 1142

OK
PCT

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Delegatura de propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

PCT

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

07-31835

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR 2 DE SODIO Y GLUCOSA Y METODOS
PARA SU USO.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07D 211/46

71. SOLICITANTE

LEXICON PHARMACEUTICALS, INC.

DOMICILIO

THE WOODLANDS, TEXAS, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO

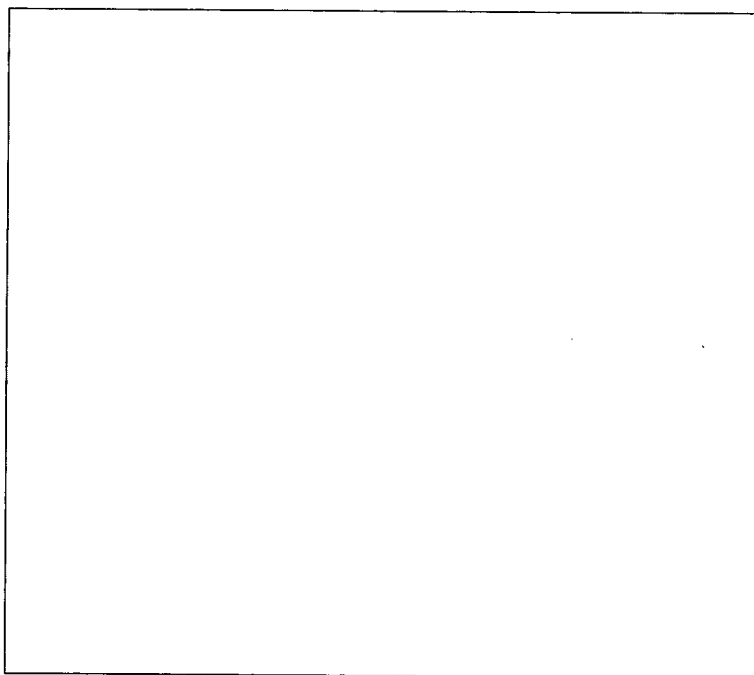
DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D. C.,

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☐ Capítulo I.		☒ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: LEXICON PHARMACEUTICALS, INC. Dirección: 8800 Technology Forest Place, The Woodlands, Texas 77381-1160, Estados Unidos de América. Nacionalidad o domicilio: The Woodlands, Texas, Estados Unidos de América. Lugar de Constitución: Texas, Estados Unidos de América. Teléfono: Fax: E-mail		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número
3 REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN Dirección: Carrera 11 No. 86-53, piso 6 Teléfono: 6 181088 Fax: 6350824 E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número <u>41.654.882</u> TP <u>20824 CSJ</u>
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: VER HOJA ANEXA Dirección: Nacionalidad o domicilio:		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/US2007/079654</u> Fecha <u>27 de septiembre de 2007</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2008/042688 A3</u> Fecha <u>10 de abril de 2008</u>			
6 TITULO (54) <u>INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR 2 DE SODIO Y GLUCOSA Y MÉTODOS PARA SU USO.</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>C07D 211/46</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>Estados Unidos de América</u> <u>Estados Unidos de América</u> <u>Estados Unidos de América</u>	(32) Fecha <u>29 de septiembre de 2006</u> <u>8 de marzo de 2007</u> <u>10 de julio de 2007</u>	(31) Número de Solicitud <u>60/848,156</u> <u>60/905,714</u> <u>60/948,780</u>
9 Comprobante de pago No. <u>9- 13,339 // 09-19,450 // 09-19,451 // 09-19,456 // 09-19,457 // 09-19,458 // 09-19,459 // 09-19,460 // 09-19,461 // 09-19,462 // 09-19,463 // 09-19,464 // 09-19,465 // 09-19,466 // 09-19,419 // 09-19,420 // 09-19,499 // 9-8,773</u> Fecha <u>10 de marzo de 2009 // 3 de febrero de 2009.</u>			

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros Opinión escrita

11 FIGURA CARACTERÍSTICA**12 Solicito la concesión de la patente****NOMBRE : DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN****FIRMA:****C.C. 41.654.882****T.P. 20824**

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-031839- -00000-0000

Fecha: 2009-03-27 16:02:59

Dep. 2020 NUECREACIONE

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 379 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 149

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 9 - 13,339
FECHA : FEBRERO 18 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	107996851	18/02/2009	58,595,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

P-2152
2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 19,450
FECHA : MARZO 10 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-031839- -00000-0000

Fecha: 2009-03-27 16:02:59 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 149

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	20584373	10/03/2009	65,530,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	200,000.00
		TOTAL :	\$ 200,000.00

SON: DOSCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 19,451
FECHA : MARZO 10 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-031839- -00000-0000

Fecha: 2009-03-27 16:02:59 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 149

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	20584373	10/03/2009	65,530,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	200,000.00
		TOTAL :	\$ 200,000.00

SON: DOSCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 19,456
FECHA : MARZO 10 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-031839- -00000-0000

Fecha: 2009-03-27 16:02:59 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 149

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	20584373	10/03/2009	65,530,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	DTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 DTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	200,000.00
		TOTAL :	\$ 200,000.00

SON: DOSCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 19,457
FECHA : MARZO 10 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-031839- -00000-0000

Fecha: 2009-03-27 16:02:59 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACIÓN Folios: 149

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	20584373	10/03/2009	65,530,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	DTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 DTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	200,000.00
		TOTAL :	\$ 200,000.00

SON: DOSCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

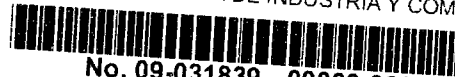
ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 19,458
FECHA : MARZO 10 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-031839- -00000-0000

Fecha: 2009-03-27 16:02:59 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 149

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	20584373	10/03/2009	65,530,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS
			200,000.00
		TOTAL :	\$ 200,000.00

SON: DOSCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 19,459
FECHA : MARZO 10 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-031839- -00000-0000

Fecha: 2009-03-27 16:02:59 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 149

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
SLARKE MODET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	20584373	10/03/2009	65,530,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	200,000.00
		TOTAL :	\$ 200,000.00

SON: DOSCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 19,460
FECHA : MARZO 10 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-031839- -00000-0000

Fecha: 2009-03-27 16:02:59 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 149

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	20584373	10/03/2009	65,530,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	200,000.00
		TOTAL :	\$ 200,000.00

SON: DOSCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 19,461
FECHA : MARZO 10 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-031839- -00000-0000

Fecha: 2009-03-27 16:02:59 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 149

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	20584373	10/03/2009	65,530,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS
			200,000.00
		TOTAL :	\$ 200,000.00

SON: DOSCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

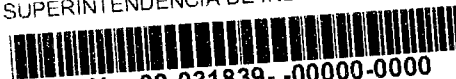
ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 19,462
FECHA : MARZO 10 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-031839- -00000-0000

Fecha: 2009-03-27 16:02:59
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONI
Eve: 379 FASENACIONALI
Folios: 149

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODEY Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	20584373	10/03/2009	65,530,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	200,000.00
		TOTAL :	\$ 200,000.00

SON: DOSCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

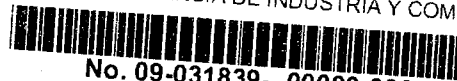
ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 19,463
FECHA : MARZO 10 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-031839- -00000-0000

Fecha: 2009-03-27 16:02:59 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Evs: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 149

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	20584373	10/03/2009	65,530,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS
			200,000.00
		TOTAL :	\$ 200,000.00

SON: DOSCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 19,464
FECHA : MARZO 10 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-031839- -00000-0000

Fecha: 2009-03-27 16:02:59 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 149

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	20584373	10/03/2009	65,530,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	DTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 DTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS
			200,000.00
		TOTAL :	\$ 200,000.00

SON: DOSCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 19,465
FECHA : MARZO 10 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-031839- -00000-0000

Fecha: 2009-03-27 16:02:59 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 149

**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
SLARKE MODEY Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	20584373	10/03/2009	65,530,000.00

**** C O N C E P T O ****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS
			200,000.00
		TOTAL :	\$ 200,000.00

SON: DOSCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 19,466
FECHA : MARZO 10 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-031839- -00000-0000

Fecha: 2009-03-27 16:02:59 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 149

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	20584373	10/03/2009	65,530,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS
			200,000.00
		TOTAL :	\$ 200,000.00

SON: DOSCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 19,419
FECHA : MARZO 10 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-031839- -00000-0000

Fecha: 2009-03-27 16:02:59 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 149

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	20584373	10/03/2009	65,530,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-04	PRESENTACION DE OBSERVACIONES	
		12 MARCAS Y LEHAS COMERCIALES	287,000.00
		TOTAL :	\$ 287,000.00

SON: DOSCIENTOS OCHENTA Y SIETE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 19,420
FECHA : MARZO 10 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-031839- -00000-0000

Fecha: 2009-03-27 16:02:59 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 149

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	20584373	10/03/2009	65,530,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-04	PRESENTACION DE OBSERVACIONES	
		12 MARCAS Y LEHAS COMERCIALES	287,000.00
		TOTAL :	\$ 287,000.00

SDN: DOSCIENTOS OCHENTA Y SIETE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 19,499
FECHA : MARZO 10 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-031839- -00000-0000

Fecha: 2009-03-27 16:02:59 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 149

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	20584373	10/03/2009	65,530,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	100,000.00
		TOTAL :	\$ 100,000.00

SON: CIENTO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 9 - 8,773
FECHA : FEBRERO 3 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-031839-00000-0000

Fecha: 2009-03-27 16:02:59 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 149

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	108004750	02/02/2009	31,570,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
32		CARATULAS DE PATENTE	1,000.00
TOTAL :			\$ 1,000.00

SON: MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

ANEXOS

INVENTORES

- 1.) **GOODWIN, Nicole, Cathleen**
(8 Howe Court, Pennington, New Jersey 08534, Estados Unidos de América);
- 2.) **HARRISON, Bryce, Alden**
(102 Norcross Circle, Hamilton, New Jersey 08619, Estados Unidos de América);
- 3.) **KIMBALL, Spencer, David**
(13 Charred Oak Lane, East Windsor, New Jersey 08520, Estados Unidos de América);
- 4.) **MABON, Ross**
(104 Heritage Boulevard, Apt. 1, Princeton, New Jersey 08540, Estados Unidos de América);
- 5.) **RAWLINS, David, Brent**
(219 Vernon Road, Morrisville, Pennsylvania 19067, Estados Unidos de América).



P-1296 49/3

The State of Texas

Secretary of State

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document
2. has been signed by

STACEY L ALSTON

3. acting in the capacity of Notary Public, State of Texas

4. and bears the seal/stamp of STACEY L ALSTON, Notary Public, State of Texas, Commission Expires: 07-15-12

CERTIFIED

5. at Austin, Texas

6. on October 10, 2008

7. by the Secretary of State of Texas

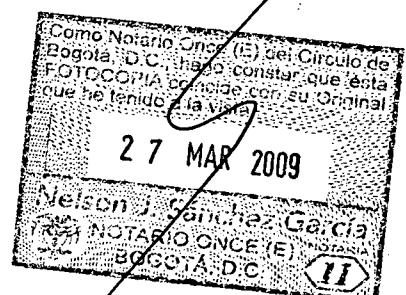
8. Certificate No. N-667356

9. Seal

10. Signature:



Hope Andrade
Secretary of State
ST/mep



Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 Fax: (57 1) 6350824 Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp. 36448, con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio; contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

a los días de

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned
Max Bachrach, Ph.D.
Associate General Counsel, Patents
legal representative(s) of
Lexicon Pharmaceuticals, Inc.

an organization existing under the laws of
the state of Delaware, U.S.A.

and in present execution of its business activity, domiciled at
8800 Technology Forest Place, The Woodlands, Texas, 77381-1160 U.S.A.

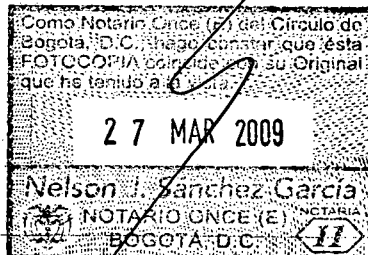
do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, identification card No. 40.017.374 of Tunja, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To register domain names before the competent entity.
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related objet and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 7) To ratify or not the officious agency.
- 8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.

Granted and signed at The Woodlands, Texas, U.S.A.

on this 30th day of September of 2008

Firma / signature



CERTIFICADO NOTARIAL**(Cuando el solicitante es SOCIEDAD)**

(Poderes otorgados en: El Salvador, Estados Unidos, México y Venezuela)

A los _____ días del mes de _____ de _____
 , el Notario que suscribe DA FE de que:

1. _____
 (nombre de la persona que firma el poder)
- mayor de edad y domiciliado _____
 _____ firmó de su puño
 y letra el documento que antecede.
2. Conoce al (a la) otorgante y que este (a) está legalmente capacitado para el otorgamiento.
3. El otorgante ha firmado el referido documento en su carácter de _____
 de la persona jurídica _____

4. La citada persona jurídica con sede en _____
 _____ está legalmente
 constituida, que tiene actualmente
 existencia legal y que el acto para el cual se ha otorgado este
 poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. El otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta, que
 esta es legítima y que está facultado para otorgar este poder.
6. las anteriores certificaciones de los puntos 3, 4 y 5, me constan porque
 he tenido a la vista los documentos auténticos.

 Notario Público

NOTA: A continuación de lo anterior, el Cónsul de Colombia debe
 autenticar la firma del Notario Público.

CERTIFICADO NOTARIAL (Cuando el solicitante es INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____ de _____
 , el Notario que suscribe DA FE de que:

1. _____
 (nombre de la persona que firma el poder)
- mayor de edad y domiciliado en _____
 _____ firmó en su presencia
 el documento que antecede, conoce al otorgante y que este está
 legalmente capacitado para el otorgamiento.

 Notario Público

NOTA: A continuación de lo anterior, el Cónsul de Colombia debe
 autenticar la firma del Notario Público.

Para todos los demás países el Señor Cónsul de Colombia o ante
 quien se otorgue, debe expedir una certificación dejando constancia
 1) de la existencia legal de la sociedad, 2) de que esta ejerce actual-
 mente su objeto social, y 3) de que la persona o personas que otorgan
 el poder están facultadas para hacerlo, dejando
 constancia así mismo de que tuvo a la vista las pruebas que acrediten
 tales circunstancias.

**LEGALIZACIÓN POR EL CONSUL DE COLOMBIA
 O POR APOSTILLA**

NOTARIAL CERTIFICATE**(When the applicant is a CORPORATION)**

(Powers of attorney granted in: El Salvador, Mexico, U.S.A. and Venezuela)

This 30th day of September, 2008
 the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. Max Bachrach, Ph.D.
 (name of the person who signs the power of attorney)

of legal age and domiciled in The Woodlands, Texas, U.S.A. set his hand
 on the foregoing document.

2. The grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to
 execute the document.

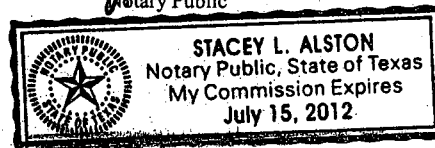
3. The grantor has executed the foregoing document in his capacity
 of Associate General Counsel, Patents of the juridical person
Lexicon Pharmaceuticals, Inc.

4. The mentioned juridical person with place of business
 in The Woodlands, Texas, U.S.A.
 is duly organized, has actual legal existence and that the purposes for
 which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate
 purposes.

5. The grantor has in fact the referred quality and that his/her
 representation is legal and that he/she is empowered to grant this power
 of attorney.

6. I have based the above certifications 3, 4 and 5, on the authentic documents
 which for such purpose were exhibited to me.

Stacey L. Alston
 Notary Public



NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary
 Public.

NOTARIAL CERTIFICATE (When the applicant is an INDIVIDUALS)

On this _____ day of _____
 the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. _____
 (name of the person who signs the Power of Attorney)

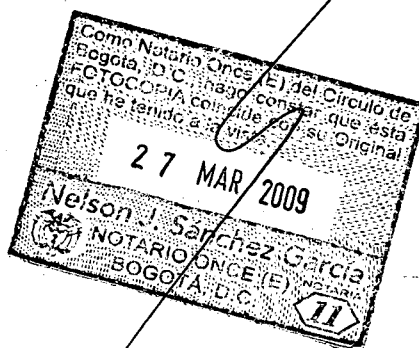
of legal age and domiciled at _____
 _____ signed in his presence the foregoing
 document, the grantor is to him personally known and that he/she has legal
 capacity to execute the document.

 Notary Public

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary
 Public.

For all other countries the Colombian Consul or before who it is granted
 must issue a certification stating 1) the legal existence of the corporation,
 2) that the corporate purposes are actually being accomplished, 3) that
 the person or persons who grant this Power of Attorney are empowered
 to do it. The Consul will certify also that the documents evidencing those
 circumstances were exhibited to him.

**LEGALIZATION BY THE COLOMBIAN CONSUL OR BY
 APOSTILLE.**



Traducción oficial hecha por Jimena Escobar Uribe, traductora e intérprete oficial según resolución No. 0369 del Ministerio de Justicia, del documento legalizado mediante la APOSTILLA No. N-6687356 de 10 de octubre de 2008 expedida en Estados Unidos de América correspondiente a un documento de poder otorgado por la sociedad LEXICON PHARMACEUTICALS, INC., domiciliada en The Woodlands, Texas, Estados Unidos de América con texto en inglés y su correspondiente en español (razón por la cual no se hace su traducción) el 30 de septiembre de 2008 y certificación notarial con texto en inglés y su correspondiente en español (razón por la cual no se hace su traducción).

Documento legalizado:

(firmado) Stacey L. Alston, Notario Público

Sello: Stacey L. Alston, notario público, Estado de Texas, mi comisión termina el 15 de julio de 2012.

El Estado de Texas
Secretario de Estado

APOSTILLA

(Convención de la Haya de 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América

Este documento público

2. Ha sido firmado por STACEY L. ALSTON

3. actuando en su capacidad Notario Público, Estado de Texas

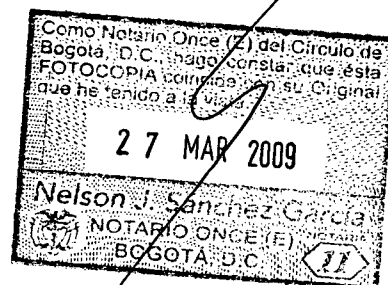
4. lleva el sello/estampilla de STACEY L. ALSTON, Notario Público, Estado de Texas, comisión termina: 07-15-12

Certificado

5. en Austin, Texas

6. el 10 de octubre de 2008

7. por el Secretario del Estado de Texas



8. Certificado No. N-667356

9. Sello: (sello del Estado de Texas)

10. Firma: (firma ilegible) Hope Andrade, Secretario de Estado

Jimena Escobar Uribe
JIMENA ESCOBAR URIBE
 Traductor e Intérprete Oficial
 Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995

NO SE ASUME
 RESPONSABILIDAD
 DEL TEXTO

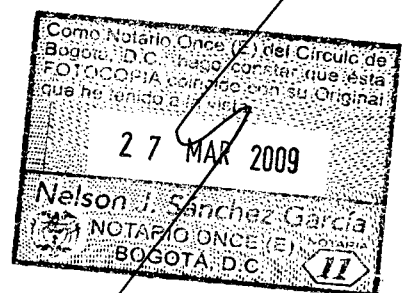
838868

Jimena Escobar
 JIMENA ESCOBAR URIBE
 TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
 RESOLUCION No. 0369 DE 1995

MINISTERIO DE
 RELACIONES EXTERIORES

2008 NOV -5, A 9:17

Qulo
 JEFE DE LEGALIZACION
 BOGOTA D.C.



INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR 2 DE SODIO Y GLUCOSA Y MÉTODOS PARA SU USO

RESUMEN

Compuestos y composiciones farmacéuticas que los comprenden que pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades y trastornos tales como la diabetes y la obesidad.

INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR 2 DE SODIO Y GLUCOSA Y MÉTODOS PARA SU USO

La presente solicitud invoca la prioridad de las solicitudes provisionales de los EE.UU. N° 60/848,156, presentada el 29 de septiembre de 2006, 60/905,714, presentada el 8 de marzo de 2007, y 60/948,780, presentada el 10 de julio de 2007, cuya totalidad se incorpora aquí como referencia.

1. CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a métodos para tratar enfermedades y trastornos metabólicos tales como la diabetes, y a compuestos y composiciones farmacéuticas útiles para dicho fin.

2. ANTECEDENTES

El cotransportador de sodio y glucosa 2 (SGLT2) es un transportador que reabsorbe glucosa desde el filtrado renal y previene la pérdida de glucosa a través de la orina. Debido a que los inhibidores competitivos de SGLT2 producen excreción renal de glucosa, los mismos se pueden usar para normalizar niveles elevados de glucosa que se asocian con enfermedades tales como diabetes. Handlon, A.L., Expert Opin. Ther. Patents 15(11):1531-1540 (2005).

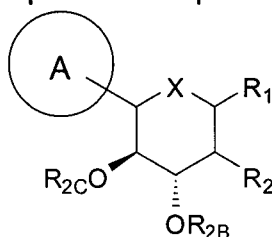
Se han divulgado numerosos inhibidores de SGLT2. Véase, *por ejemplo*, Handlon, *citado anteriormente*; Patente de los EE.UU. N° 6,515,117; Publicaciones de Solicitudes de Patente de los EE.UU. N° US 2006/0035841, US 2004/0138439. Por lo menos un inhibidor se encuentra en la fase de desarrollo clínico como tratamiento para la diabetes mellitus de Tipo 2. Véase, *por ejemplo*, Komoroski, B., *et al.*, "Dapagliflozin (BMS-512148), a Selective Inhibitor of the Sodium-Glucose Uptake Transporter 2 (SGLT2), Reduces

Fasting Serum Glucose and Glucose Excursion in Type 2 Diabetes Mellitus Patients Over 14 Days" American Diabetes Assn. 67th Scientific Sessions, Resumen 0188-OR (2007).

El primer inhibidor SGLT2 conocido fue el producto natural *phlorizin* (glucosa, 1-[2-(β -D-glucopiranosilo)-4,6-dihidroxifenil]-3-(4-hidroxifenil)-1-propanona), y "todos los inhibidores de SGLT2 subsiguientes han sido glucósidos derivados de su estructura". Handlon, *citado anteriormente*, en 1533. *Phlorizin* consiste en una unidad glucosa y dos anillos aromáticos hidroxilados unidos por un separador propanona. Ehrenkranz, J.R.L., *et al.*, Diabetes Metab. Res. Rev. 21:31-38 (2005). Una revisión de la literatura de patentes no muestra ningún inhibidor de SGLT2 sintético que no contenga una unidad glucosídica o un derivado de la misma. De hecho, Handlon, *citado anteriormente*, dice "debido a la relativa uniformidad de los glucósidos en la literatura de patentes sobre SGLT2, para los potenciales inventores de drogas se ha vuelto cada vez más difícil encontrar espacio químico un inexplorado" *Id.* en 1537, pero aún se hacen intentos. Véase, *por ejemplo*, las Solicitudes de Patente de los EE.UU. N° 11/168,905 de Eckhardt *et al.*, titulada "D-Xylopyranosyl-Substituted Phenyl Derivatives, Medicaments Containing Such Compounds, Their Use and Process for Their Manufacture"; 11/182,986 de Eckhardt *et al.*, titulada "Methylidene-D-Xylopyranosyl- and Oxo-D-Xylopyranosyl-Substituted Phenyl Derivatives, Medicaments Containing Such Compounds, Their Use and Process for Their Manufacture"; y 11/199,962 de Eckhardt *et al.*, titulada "D-Xylopyranosyl-Phenyl-Substituted Cycles, Medicaments Containing Such Compounds, Their Use and Process for Their Manufacture".

3. SÍNTESIS DE LA INVENCIÓN

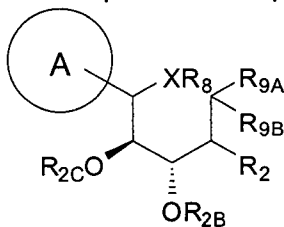
Esta invención se refiere a nuevos Inhibidores de SGLT2. Una realización de la invención comprende compuestos de la fórmula:



I

y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde: A es arilo, cicloalquilo, o heterociclo opcionalmente sustituido; X es O, S o NR_3 ; cuando X es O, R_1 es OR_{1A} , SR_{1A} , SOR_{1A} , SO_2R_{1A} o $\text{N}(\text{R}_{1A})_2$; cuando X es S, R_1 es hidrógeno, OR_{1A} , SR_{1A} , SOR_{1A} , o SO_2R_{1A} ; cuando X es NR_3 , R_1 es OR_{1A} , SR_{1A} , SOR_{1A} , SO_2R_{1A} , o R_{1A} ; cada R_{1A} es en forma independiente hidrógeno o alquilo, arilo o heterociclo opcionalmente sustituido; R_2 es flúor o OR_{2A} ; cada uno de R_{2A} , R_{2B} , y R_{2C} es en forma independiente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, $\text{C}(\text{O})$ alquilo, $\text{C}(\text{O})$ arilo o arilo; R_3 es hidrógeno, $\text{C}(\text{O})\text{R}_{3A}$, CO_2R_{3A} , $\text{CON}(\text{R}_{3B})_2$, o alquilo, arilo o heterociclo opcionalmente sustituido; cada R_{3A} es en forma independiente alquilo o arilo opcionalmente sustituido; y cada R_{3B} es en forma independiente hidrógeno o alquilo o arilo opcionalmente sustituido.

Otra forma de realización comprende compuestos de la fórmula:



II

y sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos, en donde: A es arilo, cicloalquilo, o heterociclo opcionalmente sustituido; X es O o NR_3 ; R_2 es flúor o OR_{2A} ; cada uno de R_{2A} , R_{2B} , y R_{2C} es en forma independiente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, $\text{C}(\text{O})$ alquilo, $\text{C}(\text{O})$ arilo o arilo; R_3 es hidrógeno o alquilo, arilo o heterociclo opcionalmente sustituido; R_8 es hidrógeno o $\text{C}(\text{O})\text{R}_{8A}$; R_{8A} es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi o arilo; R_{9A} y R_{9B} son cada uno en forma independiente OR_{9C} o SR_{9C} , o se toman juntos para dar O, S o NR_{9C} ; y cada R_{9C} es en forma independiente alquilo, arilo o heterociclo opcionalmente sustituido.

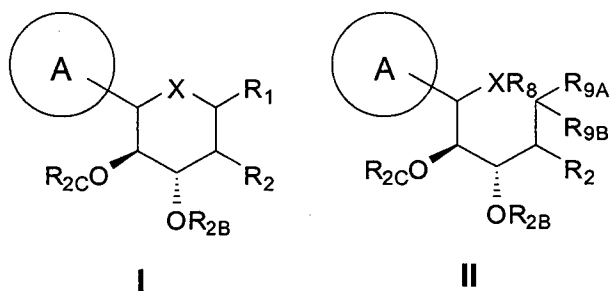
La invención abarca composiciones farmacéuticas que comprenden a los compuestos que se divulgan aquí. La invención también abarca a métodos para inhibir la actividad de SGLT2, así como métodos para tratar, prevenir y gestionar una variedad de enfermedades y trastornos.

4. BREVE DESCRIPCIÓN DE LA FIGURA

Ciertos aspectos de la presente invención se pueden comprender haciendo referencia a la Figura 1, que muestra el efecto de diversos compuestos de la invención sobre la excreción de glucosa por orina en ratones. Los compuestos se dosificaron en forma oral a 30 mg/kg.

5. DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente invención se basa, en parte, en el descubrimiento de que los compuestos de las fórmulas:



cuyos sustituyentes se definen a continuación, pueden inhibir al cotransportador 2 de sodio y glucosa (SGLT2).

5.1. Definiciones

A menos que se indique de otra forma, el término “alquenilo” significa un hidrocarburo de cadena lineal, ramificada y/o cíclica que tiene entre 2 y 20 (*por ejemplo*, entre 2 y 10 o entre 2 y 6) átomos de carbono, e incluye al menos un enlace doble carbono-carbono. Los grupos representativos alquenilo incluyen a vinilo, alilo, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutilenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-metil-1-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 1-heptenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 1-octenilo, 2-octenilo, 3-octenilo, 1-nonenilo, 2-nonenilo, 3-nonenilo, 1-decenilo, 2-decenilo y 3-decenilo.

A menos que se indique de otra forma, el término “alcoxilo” significa un grupo –O–alquilo. Entre los ejemplos de grupos alcoxilo se incluye a, pero no como limitación, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$, y $-\text{O}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$.

A menos que se indique de otra forma, el término “alquilo” significa un hidrocarburo de cadena lineal, ramificada y/o cíclica (“cicloalquilo”) que tiene entre 1 y 20 (*por ejemplo*, entre 1 y 10 o entre 1 y 4) átomos de carbono. Los grupos alquilo que tienen entre 1 y 4 carbonos se denominan “alquilos inferiores.” Entre los ejemplos de grupos alquilo se incluye a, pero no como limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo y dodecilo. Los grupos cicloalquilo pueden ser monocíclicos o multicíclicos, y entre los ejemplos se incluye a ciclopropilo, ciclobutilo,

ciclopentilo, ciclohexilo, y adamantilo. Otros ejemplos de grupos alquilo tienen porciones lineales, ramificadas y/o cíclicas (*por ejemplo*, 1-etil-4-metil-ciclohexilo). El término “alquilo” incluye a hidrocarburos saturados así como también a grupos alquenilo y alquinilo.

A menos que se indique de otra forma, el término “alquilarilo” o “alquil-arilo” significa un grupo alquilo unido a un grupo arilo.

A menos que se indique de otra forma, el término “alquilheteroarilo” o “alquil-heteroarilo” significa un grupo alquilo unido a un grupo heteroarilo.

A menos que se indique de otra forma, el término “alquilheterociclo” o “alquil-heterociclo” significa un grupo alquilo unido a un grupo heterocíclico.

A menos que se indique de otra forma, el término “alquinilo” significa un hidrocarburo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene entre 2 y 20 (*por ejemplo*, entre 2 y 20 o entre 2 y 6) átomos de carbono, e incluye al menos un enlace triple carbono-carbono. Entre los grupos representativos de grupos alquinilo se incluye a acetilenilo, propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-metil-1-butinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 5-hexinilo, 1-heptinilo, 2-heptinilo, 6-heptinilo, 1-octinilo, 2-octinilo, 7-octinilo, 1-noninilo, 2-noninilo, 8-noninilo, 1-decinilo, 2-decinilo y 9-decinilo.

A menos que se indique de otra forma, el término “arilo” significa un anillo aromático o un sistema anular aromático o parcialmente aromático compuesto por átomos de carbono e hidrógeno. Un grupo arilo puede comprender varios anillos unidos o fusionados juntos. Entre los ejemplos de grupos arilo se incluye a, pero no como limitación, antracenilo, azulenilo, bifenilo, fluorenilo, indano, indenilo, naftilo, fenantrenilo, fenilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno, y tolilo.

A menos que se indique de otra forma, el término “arilalquilo” o “arilalquilo” significa un grupo arilo unido a un grupo alquilo.

A menos que se indique de otra forma, los términos “halógeno” y “halo” incluyen a flúor, cloro, bromo, y yodo.

A menos que se indique de otra forma, el término “heteroalquilo” se refiere a un grupo alquilo (*por ejemplo*, lineal, ramificado o cíclico) en el que al menos uno de sus átomos de carbono se ha reemplazado por un heteroátomo (*por ejemplo*, N, O o S).

A menos que se indique de otra forma, el término “heteroarilo” significa un grupo arilo en donde al menos uno de sus átomos de carbono se ha reemplazado por un heteroátomo (*por ejemplo*, N, O o S). Entre los ejemplos se incluye a, pero no como limitación, acridinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoquinazolinilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, furilo, imidazolilo, indolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, ftalazinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirimidilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, tetrazolilo, tiazolilo y triazinilo.

A menos que se indique de otra forma, el término “heteroarilalquilo” o “heteroaril-alquilo” significa un grupo heteroarilo unido a un grupo alquilo.

A menos que se indique de otra forma, el término “heterociclo” se refiere a un anillo o sistema anular aromático, parcialmente aromático o no aromático monocíclico o policíclico compuesto por carbono, hidrógeno y al menos un heteroátomo (*por ejemplo*, N, O o S). Un heterociclo puede comprender varios (o sea, dos o más) anillos fusionados o unidos juntos. Los heterociclos incluyen a los heteroarilos. Entre los ejemplos se incluye a, pero no como limitación, benzo[1,3]dioxolilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, cinolinilo, furanilo,

hidantoinilo, morfolinilo, oxetanilo, oxiranilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo y valerolactamilo.

A menos que se indique de otra forma, el término “heterocicloalquilo” o “heterociclo-alquilo” se refiere a un grupo heterocíclico unido a un grupo alquilo.

A menos que se indique de otra forma, el término “heterocicloalquilo” se refiere a un heterociclo no aromático.

A menos que se indique de otra forma, el término “heterocicloalquilalquilo” o “heterocicloalquil-alquilo” se refiere a un grupo heterocicloalquilo unido a un grupo alquilo.

A no ser que se indique otra cosa, el término “inhibe a SGLT2 *in vivo*” significa que realiza la inhibición de SGLT2 según se determina usando el ensayo *in vivo* que se describe más adelante en los Ejemplos.

A menos que se indique de otra manera, los términos “gestionar”, “que gestiona” y “gestión” comprenden prevenir la recurrencia de la enfermedad o trastorno especificado en un paciente que ya ha sufrido de la enfermedad o trastorno, y/o extender el tiempo que un paciente que ha sufrido de la enfermedad o trastorno continúa en remisión. Los términos abarcan modular el umbral, desarrollo y/o duración de la enfermedad o trastorno, o cambiar la manera en que un paciente responde a la enfermedad o trastorno.

A menos que se indique de otra forma, el término “sales aceptables para su uso farmacéutico” se refiere a sales que se preparan a partir de ácidos o bases no tóxicas aceptables para su uso farmacéutico que incluyen ácidos y bases inorgánicas y ácidos y bases orgánicas. Entre las sales apropiadas de

adición básica aceptables para su uso farmacéutico se incluye a, pero no como limitación, sales metálicas hechas de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc o sales orgánicas hechas de lisina, N,N'-dibenciletilenediamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilenediamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Entre los ácidos no tóxicos apropiados se incluye a, pero no como limitación, ácidos inorgánicos y orgánicos tales como ácido acético, algínico, antranílico, bencenosulfónico, benzoico, camforsulfónico, cítrico, etenosulfónico, fórmico, fumárico, furoico, galacturónico, glucónico, glucurónico, glutámico, glicólico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, mélico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, propiónico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, tartárico, y ácido p-toluenosulfónico. Entre los ácidos no tóxicos específicos se incluye a ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, y metanosulfónico. Entre los ejemplos de sales específicas se incluye por lo tanto a sales de clorhidrato y mesilato. Hay otros que se conocen bien en el arte. Véase, *por ejemplo*, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª ed. (Mack Publishing, Easton PA: 1990) y *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 19ª ed. (Mack Publishing, Easton PA: 1995).

A no ser que se indique otra cosa, un "potente inhibidor SGLT2" es un compuesto que tiene una IC_{50} de SGLT2 menor de aproximadamente 500 nM.

A menos que se indique de otra manera, los términos "prevenir" "que previene" y "prevención" contemplan una acción que tiene lugar antes que un paciente comience a sufrir de la enfermedad o trastorno especificado, que inhibe o reduce la severidad de la enfermedad o trastorno. En otras palabras, los términos abarcan una profilaxis.

A menos que se indique de otra manera, una "cantidad eficaz para uso profiláctico" de un compuesto es una cantidad suficiente para prevenir una enfermedad o condición, o uno o más síntomas asociados con la enfermedad o condición, o prevenir su recurrencia. Una "cantidad eficaz para uso profiláctico" de un compuesto se refiere a una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otros agentes, que provee un beneficio profiláctico en la prevención de la enfermedad. El término "cantidad eficaz para uso profiláctico" puede abarcar una cantidad que mejora la profilaxis en general o mejora la eficacia profiláctica de otro agente profiláctico.

A no ser que se indique otra cosa, un "inhibidor SGLT2 selectivo" es un compuesto que tiene una IC_{50} de SGLT1 que es por lo menos 10 veces mayor que su IC_{50} de SGLT2.

A no ser que se indique otra cosa, el término " IC_{50} de SGLT1" es la IC_{50} de un compuesto que se determina usando el ensayo *in vitro* de inhibición de SGLT1 humano que se describe en los Ejemplos, más adelante.

A no ser que se indique otra cosa, el término " IC_{50} de SGLT2" es la IC_{50} de un compuesto que se determina usando el ensayo *in vitro* de inhibición de SGLT2 humano que se describe en los Ejemplos, más adelante.

A menos que se indique de otra forma, el término "mezcla estereoisomérica" incluye mezclas racémicas así como también mezclas enriquecidas estereoisoméricamente (*por ejemplo*, R/S = 30/70, 35/65, 40/60, 45/55, 55/45, 60/40, 65/35 y 70/30).

A menos que se indique de otra forma, el término "estereoisoméricamente puro" significa una composición que comprende un estereoisómero de un compuesto y que está sustancialmente libre de otros

estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, una composición estereoisoméricamente pura de un compuesto que tiene un estereocentro, estará sustancialmente libre del estereoisómero opuesto del compuesto. Una composición estereoisoméricamente pura de un compuesto que tiene dos estereocentros, estará sustancialmente libre de otros diastereoisómeros del compuesto. Un compuesto estereoisoméricamente puro típico comprende más de alrededor de 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de alrededor de 20% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, más de alrededor de 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de alrededor de 10% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, más de alrededor de 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de alrededor de 5% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, más de alrededor de 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de alrededor de 3% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, o más de alrededor de 99% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de alrededor de 1% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto.

A menos que se indique de otra forma, el término "sustituido," cuando se usa para describir una estructura o grupo químico, se refiere a un derivado de esa estructura o grupo en donde uno o más de sus átomos de hidrógeno está sustituido por un grupo químico o grupo funcional tal como, pero no como limitación, alcohol, aldehído, alcóxido, alcanoilóxido, alcóxicarbonilo, alqueno, alquilo (*por ejemplo*, metilo, etilo, propilo, t-butilo), alquino, alquilcarbonilóxido (-OC(O)alquilo), amida (-C(O)NH-alquil- o -alquil-NHC(O)alquilo), amidino (-C(NH)NH-alquil- o -C(NR)NH₂), amina (primaria, secundaria y terciaria tales

como alquilamino, arilamino, arilalquilamino), aroilo, arilo, ariloxilo, azo, carbamoilo (-NHC(O)O-alquil- o -OC(O)NH-alquilo), carbamilo (*por ejemplo*, CONH₂, así como también CONH-alquilo, CONH-arilo, y CONH-arilalquilo), carbonilo, carboxilo, ácido carboxílico, anhídrido de ácido carboxílico, cloruro de ácido carboxílico, ciano, éster, epóxido, éter (*por ejemplo*, metoxilo, etoxilo), guanidino, halo, haloalquilo (*por ejemplo*, -CCl₃, -CF₃, -C(CF₃)₃), heteroalquilo, hemiacetal, imina (primaria o secundaria), isocianato, isotiocianato, cetona, nitrilo, nitro, oxo, fosfodiéster, sulfuro, sulfonamida (*por ejemplo*, SO₂NH₂), sulfona, sulfonilo (incluyendo alquilsulfonilo, arilsulfonilo y arilalquilsulfonilo), sulfóxido, tiol (*por ejemplo*, sulfhidrilo, tioéter) y urea (-NHCONH-alquil-).

A menos que se indique de otra manera, una “cantidad eficaz para uso terapéutico” de un compuesto es una cantidad suficiente para proveer un beneficio terapéutico en el tratamiento o gestión de una enfermedad o de una condición, o para demorar o minimizar uno o más síntomas asociados con la enfermedad o la condición. Una “cantidad eficaz para uso terapéutico” de un compuesto se refiere a una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otras terapias, que provee un beneficio terapéutico en el tratamiento o la gestión de la enfermedad o condición. El término “cantidad eficaz para uso terapéutico” puede abarcar una cantidad que mejora la terapia en general, reduce o evita los síntomas o causas de la enfermedad o condición, o mejora la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

A menos que se indique de otra manera, los términos “tratar” “tratando” y “tratamiento” contemplan una acción que tiene lugar mientras un paciente está sufriendo de una enfermedad o trastorno especificado, que reduce la severidad

de la enfermedad o trastorno, o retarda o demora el progreso de la enfermedad o trastorno.

A menos que se indique de otra forma, el término "incluyen" tiene el mismo significado que "incluyen, pero no como limitación," y el término "incluye" tiene el mismo significado que "incluye, pero no como limitación". En forma similar, el término "tales como" tiene el mismo significado que el término "tales como, pero no como limitación."

A menos que se indique de otra forma, uno o más adjetivos que aparezcan inmediatamente después de una serie de sustantivos se contemplan como aplicados a cada uno de los sustantivos. Por ejemplo, la frase "alquilo, arilo, o heteroarilo opcionalmente sustituidos" tiene el mismo significado que "alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido."

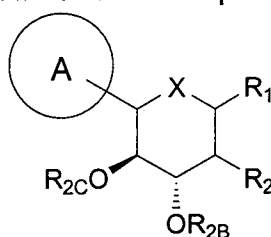
Se debe destacar que un grupo químico que forma parte de un compuesto más grande se puede describir en la presente documentación usando un nombre que generalmente se le asigna cuando el mismo existe como una molécula individual o un nombre que generalmente se le asigna a su radical. Por ejemplo, a los términos "piridina" y "piridilo" por lo general se les asigna el mismo significado cuando se usan para describir un grupo unido a otros grupos químicos. Por lo tanto, a las dos frases "XOH, en donde X es piridilo" y "XOH, en donde X es piridina" por lo general se les asigna el mismo significado, e incluyen a los compuestos piridin-2-ol, piridin-3-ol y piridin-4-ol.

También se debe destacar que si la estereoquímica de una estructura, o de una porción de una estructura, no está indicada con, por ejemplo, línea en negrita o discontinua, se interpreta que la estructura o porción de la estructura

incluye a todos los estereoisómeros de la misma. Más aun, cualquier átomo que se muestre en un dibujo con valencias incompletas, se asume como unido a los átomos de hidrógeno suficientes como para completar las valencias. Además, los enlaces químicos que se representan con una línea sólida paralela a una línea discontinua incluyen tanto enlaces simples como dobles (*por ejemplo*, aromáticos), si la valencia así lo permite.

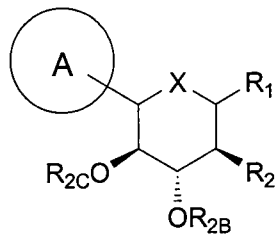
5.2. Compuestos

Una realización de esta invención comprende compuestos de la fórmula:

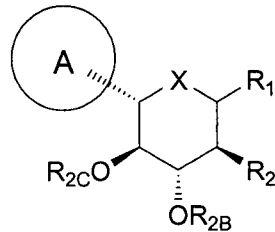


y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde: A es arilo, cicloalquilo, o heterociclo opcionalmente sustituido; X es O, S o NR₃; cuando X es O, R₁ es OR_{1A}, SR_{1A}, SOR_{1A}, SO₂R_{1A} o N(R_{1A})₂; cuando X es S, R₁ es hidrógeno, OR_{1A}, SR_{1A}, SOR_{1A}, o SO₂R_{1A}; cuando X es NR₃, R₁ es OR_{1A}, SR_{1A}, SOR_{1A}, SO₂R_{1A}, o R_{1A}; cada R_{1A} es en forma independiente hidrógeno o alquilo, arilo o heterociclo opcionalmente sustituido; R₂ es flúor o OR_{2A}; cada uno de R_{2A}, R_{2B}, y R_{2C} es en forma independiente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, C(O)alquilo, C(O)arilo o arilo; R₃ es hidrógeno, C(O)R_{3A}, CO₂R_{3A}, CON(R_{3B})₂, o alquilo, arilo o heterociclo opcionalmente sustituido; cada R_{3A} es en forma independiente alquilo o arilo opcionalmente sustituido; y cada R_{3B} es en forma independiente hidrógeno o alquilo o arilo opcionalmente sustituido.

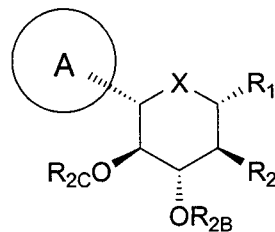
Compuestos particulares son de la fórmula:



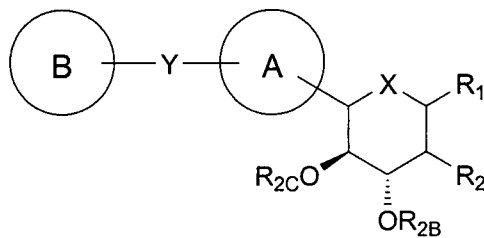
Algunos son de la fórmula:



Algunos son de la fórmula:



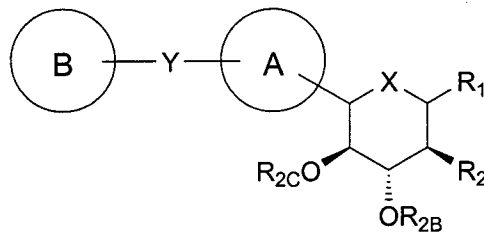
Una forma de realización de la invención comprende compuestos de la fórmula:



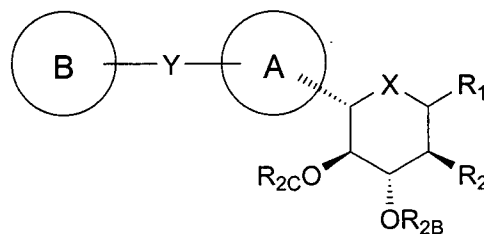
y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde: A es arilo, cicloalquilo, o heterociclo opcionalmente sustituido; B es arilo, cicloalquilo, o heterociclo opcionalmente sustituido; X es O, S o NR_3 ; Y es O, S, SO, SO_2 , NR_4 , $(\text{C}(\text{R}_5)_2)_p$, $(\text{C}(\text{R}_5)_2)_q\text{-C(O)-}(\text{C}(\text{R}_5)_2)_q$, $(\text{C}(\text{R}_5)_2)_q\text{-C(O)O-}(\text{C}(\text{R}_5)_2)_q$, $(\text{C}(\text{R}_5)_2)_q\text{-OC(O)-}(\text{C}(\text{R}_5)_2)_q$, $(\text{C}(\text{R}_5)_2)_q\text{-C(O)NR}_4\text{-}(\text{C}(\text{R}_5)_2)_q$, $(\text{C}(\text{R}_5)_2)_q\text{-NR}_4\text{C(O)-}(\text{C}(\text{R}_5)_2)_q$, o $(\text{C}(\text{R}_5)_2)_q\text{-NR}_4\text{C(O)NR}_4\text{-}(\text{C}(\text{R}_5)_2)_q$; cuando X es O, R_1 es OR_{1A} , SR_{1A} , SOR_{1A} ,

SO_2R_{1A} o $\text{N}(\text{R}_{1A})_2$; cuando X es S, R_1 es hidrógeno, OR_{1A} , SR_{1A} , SOR_{1A} , o SO_2R_{1A} ; cuando X es NR_3 , R_1 es OR_{1A} , SR_{1A} , SOR_{1A} , SO_2R_{1A} , o R_{1A} ; cada R_{1A} es en forma independiente hidrógeno o alquilo, arilo o heterociclo opcionalmente sustituido; R_2 es flúor o OR_{2A} ; cada uno de R_{2A} , R_{2B} , y R_{2C} es en forma independiente hidrógeno, alquilo, $\text{C}(\text{O})$ alquilo, $\text{C}(\text{O})$ arilo, o arilo opcionalmente sustituido; R_3 es hidrógeno, $\text{C}(\text{O})\text{R}_{3A}$, CO_2R_{3A} , $\text{CON}(\text{R}_{3B})_2$, o alquilo, arilo o heterociclo opcionalmente sustituido; cada R_{3A} es en forma independiente alquilo o arilo opcionalmente sustituido; cada R_{3B} es en forma independiente hidrógeno o alquilo o arilo opcionalmente sustituido; cada R_4 es en forma independiente hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido; cada R_5 es en forma independiente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, ciano, OR_{5A} , SR_{5A} , o alquilo opcionalmente sustituido; cada R_{5A} es en forma independiente alquilo opcionalmente sustituido; p es 0-3; y cada q es en forma independiente 0-2.

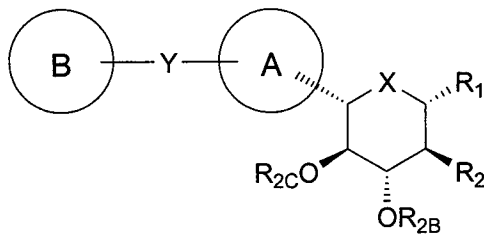
Compuestos particulares son de la fórmula:



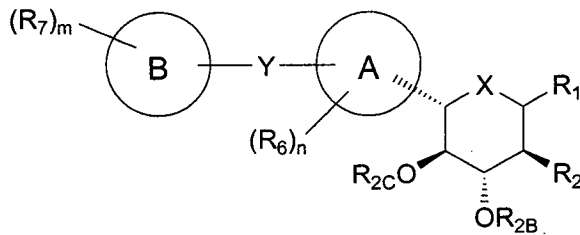
Algunos son de la fórmula:



Algunos son de la fórmula:

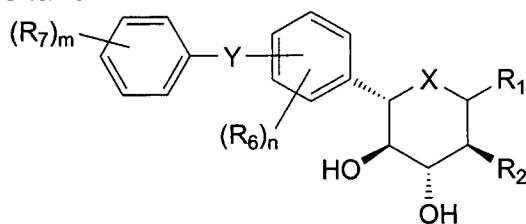


Algunos son de la fórmula:

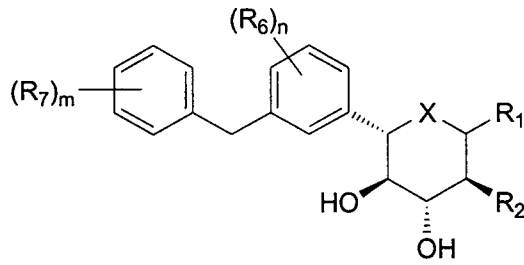


en donde: cada R_6 es en forma independiente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, ciano, nitro, $C\equiv CR_{6A}$, OR_{6A} , SR_{6A} , SOR_{6A} , SO_2R_{6A} , $C(O)R_{6A}$, CO_2R_{6A} , CO_2H , $CON(R_{6A})(R_{6A})$, $CONH(R_{6A})$, $CONH_2$, $NHC(O)R_{6A}$, $NHSO_2R_{6A}$, o alquilo, arilo o heterociclo opcionalmente sustituido; cada R_{6A} es en forma independiente alquilo, arilo o heterociclo opcionalmente sustituido; cada R_7 es en forma independiente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, ciano, nitro, $C\equiv CR_{7A}$, OR_{7A} , SR_{7A} , SOR_{7A} , SO_2R_{7A} , $C(O)R_{7A}$, CO_2R_{7A} , CO_2H , $CON(R_{7A})(R_{7A})$, $CONH(R_{7A})$, $CONH_2$, $NHC(O)R_{7A}$, $NHSO_2R_{7A}$, o alquilo, arilo o heterociclo opcionalmente sustituido; cada R_{7A} es en forma independiente alquilo, arilo o heterociclo opcionalmente sustituido; m es 1-3; y n es 1-3.

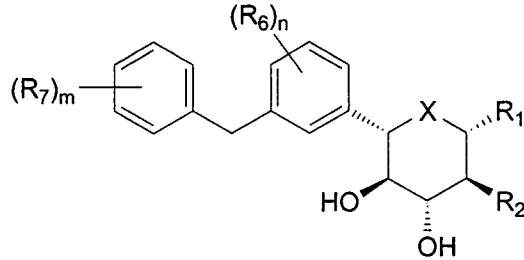
Algunos son de la fórmula:



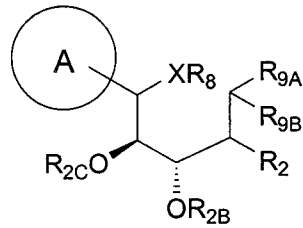
Algunos son de la fórmula:



Algunos son de la fórmula:



Una realización de la invención comprende compuestos de la fórmula:



II

y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde: A es arilo, cicloalquilo, o heterociclo opcionalmente sustituido; X es O o NR₃; R₂ es flúor o OR_{2A}; cada uno de R_{2A}, R_{2B}, y R_{2C} es en forma independiente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, C(O)alquilo, C(O)arilo o arilo; R₃ es hidrógeno o alquilo, arilo o heterociclo opcionalmente sustituido; R₈ es hidrógeno o C(O)R_{8A}; R_{8A} es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi o arilo; R_{9A} y R_{9B} son cada uno en forma independiente OR_{9C} o SR_{9C}, o se toman juntos para dar O, S o NR_{9C}; y cada R_{9C} es en forma independiente alquilo, arilo o heterociclo opcionalmente sustituido.

Con respecto a las distintas fórmulas que se divulgan en la presente, según sea aplicable, los compuestos particulares de la invención son tales que A es arilo o heterociclo de 6 miembros opcionalmente sustituido. En otros, A es heterociclo de 5 miembros opcionalmente sustituido. En algunos, A es un heterociclo bicíclico fusionado opcionalmente sustituido.

En algunos, B es arilo o heterociclo de 6 miembros opcionalmente sustituido. En otros, B es heterociclo de 5 miembros opcionalmente sustituido. En otros, B es un heterociclo bicíclico fusionado opcionalmente sustituido.

En algunos, X es O. En otros, X es S. En otros, X es NR_3 .

En algunos, Y es $(\text{C}(\text{R}_4)_2)_p$ y, por ejemplo, p es 1. En algunos, Y es $(\text{C}(\text{R}_5)_2)_q\text{-C}(\text{O})\text{-(C}(\text{R}_5)_2)_q$ y, por ejemplo, cada q es en forma independiente 0 o 1.

En algunos, R_1 es OR_{1A} . En otros, R_1 es SR_{1A} . En otros, R_1 es SOR_{1A} . En otros, R_1 es SO_2R_{1A} . En otros, R_1 es $\text{N}(\text{R}_{1A})_2$. En otros, R_1 es hidrógeno. En otros, R_1 es R_{1A} .

En algunos, R_{1A} es hidrógeno. En otros, R_{1A} es alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilo inferior opcionalmente sustituido).

En algunos, R_2 es flúor. En otros, R_2 es OR_{2A} .

En algunos, R_{2A} es hidrógeno.

En algunos, R_{2B} es hidrógeno.

En algunos, R_{2C} es hidrógeno.

En algunos, R_3 es hidrógeno. En otros, R_3 es alquilo inferior opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo opcionalmente sustituido).

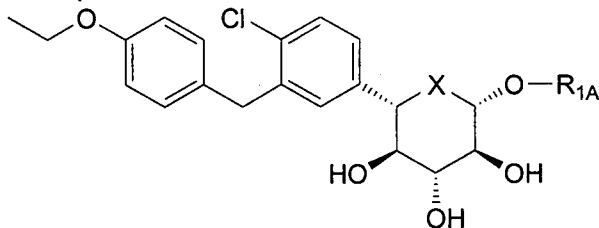
En algunos, R_4 es hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido.

En algunos, cada R_5 es hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, CF_3).

En algunos, R_6 es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, OR_{6A} o alquilo inferior opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, etilo o isopropilo opcionalmente halogenado). En algunos, R_6 es hidrógeno. En algunos, R_6 es halógeno (por ejemplo, cloro). En algunos, R_6 es hidroxilo. En algunos, R_6 es OR_{6A} (por ejemplo, metoxi, etoxi). En algunos, R_6 es metilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, CF_3).

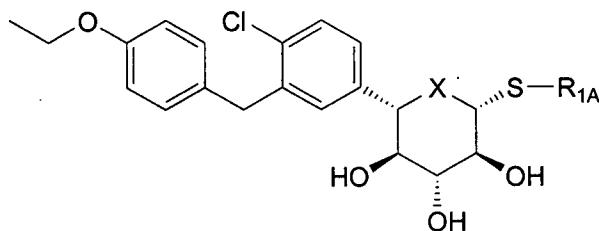
En algunos, R_7 es hidrógeno, $C\equiv CR_{7A}$, OR_{7A} o alquilo inferior opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, etilo o isopropilo opcionalmente halogenado). En algunos, R_7 es hidrógeno. En algunos, R_7 es $C\equiv CR_{7A}$ y R_{7A} es, por ejemplo, arilo monocíclico o heterociclo opcionalmente sustituido (por ejemplo, con alquilo inferior o halógeno). En algunos, R_7 es OR_{7A} (por ejemplo, metoxi, etoxi). En algunos, R_7 es acetilenilo o metilo o etilo opcionalmente sustituido.

Los compuestos particulares de la invención son de la fórmula :



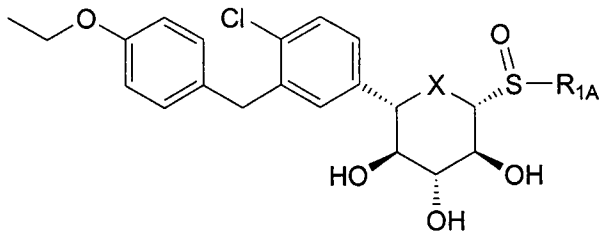
I(a)

Otros son de la fórmula :

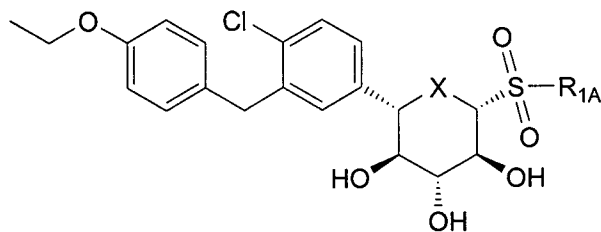


I(b)

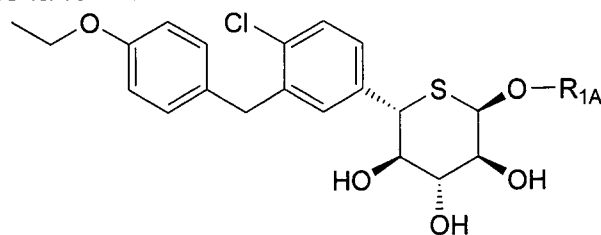
Otros son de la fórmula :

**I(c)**

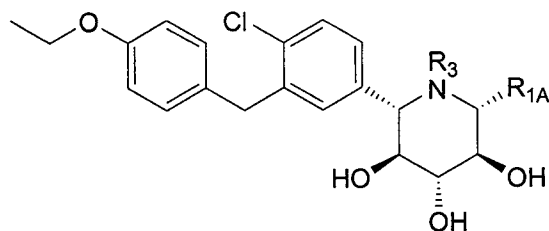
Otros son de la fórmula :

**I(d)**

Otros son de la fórmula :

**I(e)**

Otros son de la fórmula :

**I(f)**

En los compuestos particulares de las fórmulas **I(a)-(d)**, X es O. En otros, X es S. En otros, X es NR₃ y R₃ es, por ejemplo, hidrógeno. En los compuestos

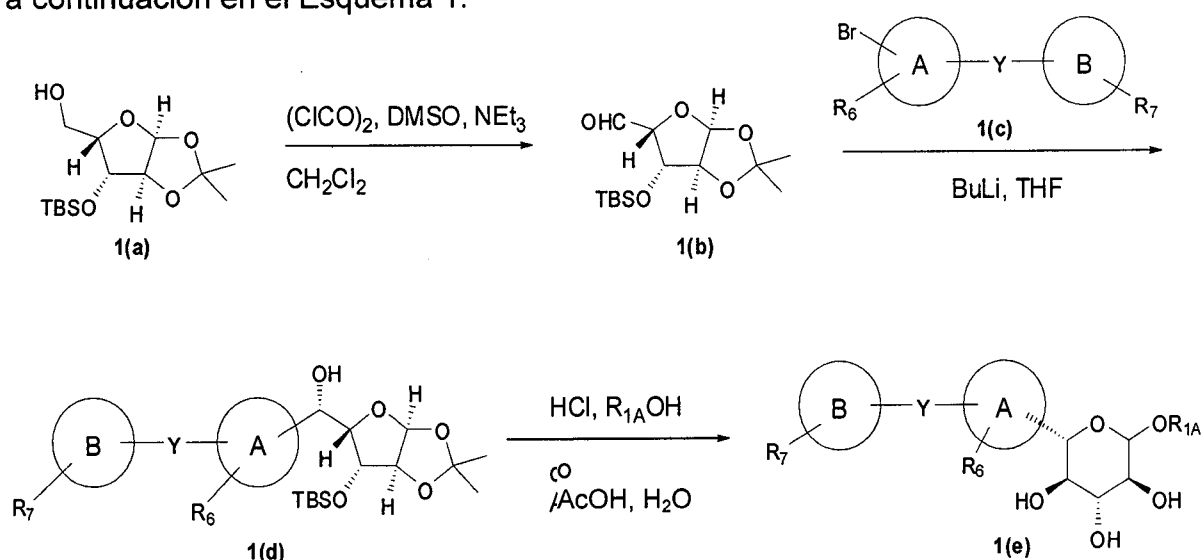
particulares de las fórmulas I(a)-(f), R_{1A} es hidrógeno. En otros, R_{1A} es metilo o etilo opcionalmente sustituido.

Los compuestos preferidos son potentes inhibidores de SGLT2. Algunos compuestos en particular tienen una IC_{50} de SGLT2 menor de aproximadamente 500, 400, 300, 250, 200, 150, 100, 75, 50 ó 25 nM.

Algunos compuestos en particular son inhibidores selectivos de SGLT2. Por ejemplo, ciertos compuestos tienen una IC_{50} de SGLT1 que es por lo menos 10, 15, 20, 25, 50, 75 ó 100 veces mayor que su IC_{50} de SGLT2.

5.3. Métodos de síntesis

Los compuestos de la invención se pueden preparar por métodos conocidos en el arte y por aquellos que se describen aquí. Por ejemplo, los compuestos se pueden preparar por métodos tales como los que se muestran a continuación en el Esquema 1:



Esquema 1

En este método, se oxida un alcohol conocido **1(a)** (véase, por ejemplo, Nucleosides Nucleotides, 20:649-652 (2001)) en condiciones apropiadas (por ejemplo, con un oxidante tal como cloruro de oxalilo en DMSO) para formar el

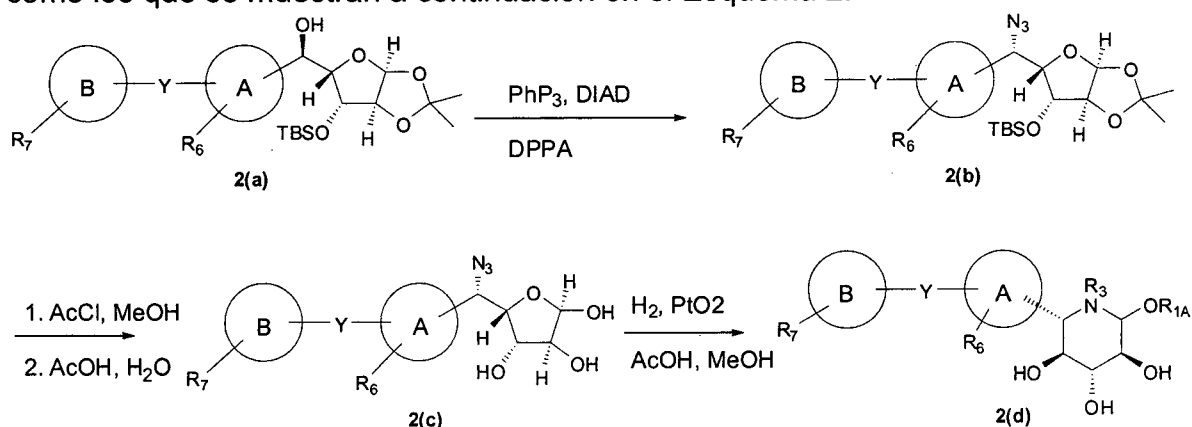
aldehído **1(b)**. El tratamiento de un bromuro con la fórmula **1(c)** con un agente tal como butil litio o bromuro de magnesio seguido del agregado al aldehído **1(b)** produce el alcohol **1(d)**. El tratamiento de dicho compuesto con un alcohol o agua en condiciones ácidas produce el compuesto **1(e)**. Si se desea, se pueden utilizar métodos bien conocidos en el arte para transformar al compuesto **1(e)** en otros varios compuestos que también abarca la presente invención (*por ejemplo*, compuestos con la fórmula I, donde uno o más de R_{2A} , R_{2B} y R_{2C} no son hidrógeno, y/o R_1 es SR_{1A} o NHR_{1A}).

Con respecto al esquema 1 y otros enfoques de síntesis que se describen aquí, los métodos para preparar las unidades A y A-Y-B son bien conocidos, así como los métodos donde se los utiliza para preparar inhibidores de SGLT2. Por ejemplo, la síntesis de derivados diarilo unidos en la preparación de inhibidores de SGLT2 se describe en las Patentes de los EE.UU. N° 7,045,665 y 7,053,060; en las Solicitudes de Patente de los EE.UU. N° 10/735,179; 10/745,075; 11/080,150; y 11/182,986; y en las Solicitudes de Patente internacional N° WO 2006/006496 y WO 2006/089872.

La síntesis de inhibidores de SGLT2 que contienen unidades fenil-carbociclo unidas se describe, por ejemplo, en las Solicitudes de Patente de los EE.UU. N° 11/190,315 y 11/199,962.

La síntesis de heterociclos unidos y su uso para dar inhibidores de SGLT2 se describe, por ejemplo, en las Solicitudes de Patente de los EE.UU. N° 10/540,519; 10/734,573; 11/247,216; 11/247,356; y en las Solicitudes de Patente internacional N° WO 03/020737; WO 2004/058790; WO 2004/080990; WO 2004/089967; WO 2005/011592; WO 2005/012242; WO 2005/012243; WO 2005/012318; WO 2005/021566; y WO 2005/085265.

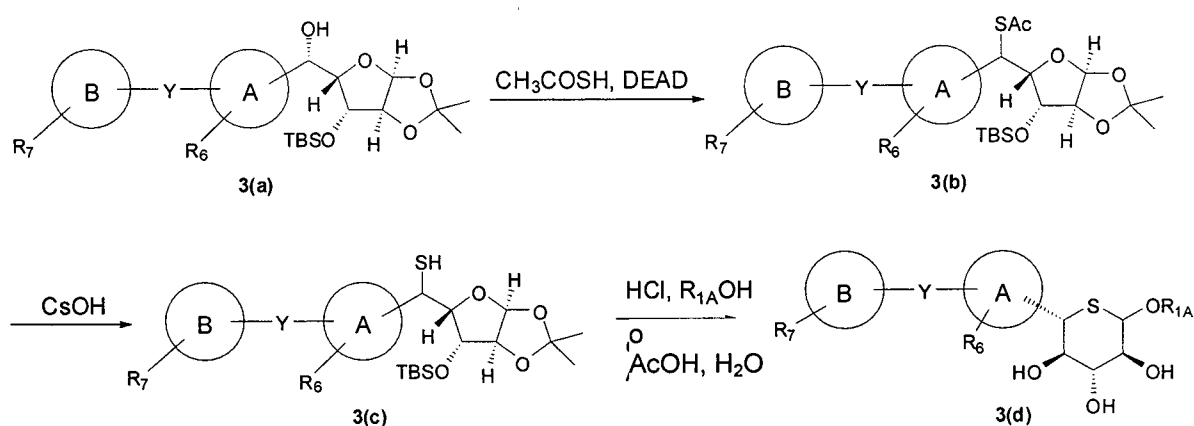
Se pueden preparar compuestos a base de piperidina por métodos tales como los que se muestran a continuación en el Esquema 2:



Esquema 2

En este método, el compuesto **2(a)**, que se puede preparar según se muestra en el Esquema 1, se pone en contacto con una azida (*por ejemplo*, difenilfosforil azida) en condiciones suficientes para dar la azida **2(b)**. Luego, la azida se trata en condiciones ácidas para dar el furano desprotegido **2(c)**, que subsiguientemente se trata con un agente reductor (*por ejemplo*, hidrógeno en presencia de óxido de platino) en condiciones ácidas para dar el compuesto **2(d)**. Si se desea, se pueden utilizar métodos bien conocidos en el arte para transformar al compuesto **2(d)** en otros varios compuestos que también abarca la presente invención (*por ejemplo*, compuestos con la fórmula I, donde uno o más de R_{2A}, R_{2B} y R_{2C} no son hidrógeno, y/o R₁ es SR_{1A} o NHR_{1A}).

se pueden preparar compuestos a base de tetrahidrotiopirano según se muestra a continuación en el Esquema 3:



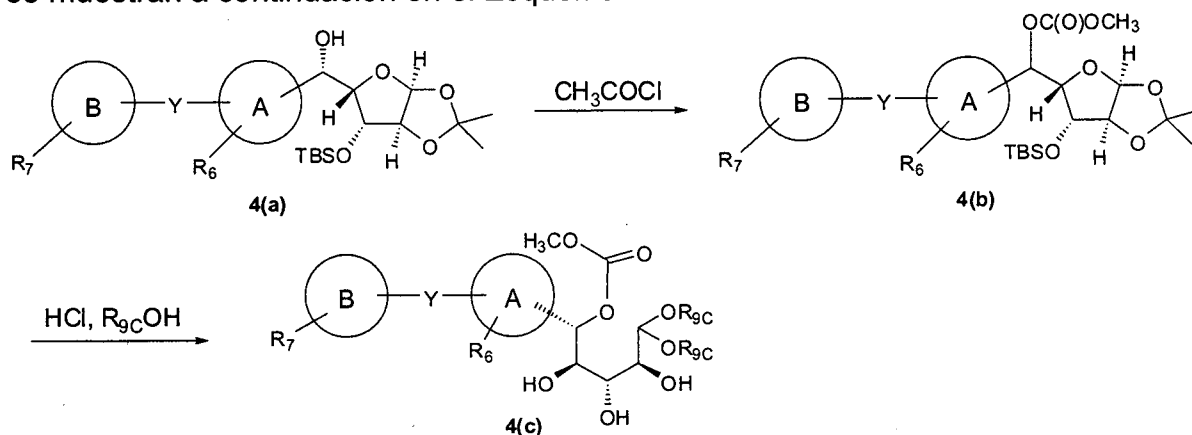
Esquema 3

En este método, se pone en contacto al compuesto **3(a)**, que se puede preparar según se muestra en el Esquema 1, con un compuesto apropiado que contiene azufre (*por ejemplo*, tioacetato) en condiciones apropiadas (*por ejemplo*, en presencia de dietilazodicarboxilato) para formar el tioacetato **3(b)**. Luego, el tioacetato se trata con una base apropiada (*por ejemplo*, hidróxido de cesio) para dar el tiol con la fórmula **3(c)**, que subsiguientemente se trata con un alcohol o agua en condiciones ácidas para dar el compuesto **3(d)**. Si se desea, se pueden utilizar métodos bien conocidos en el arte para transformar al compuesto **3(d)** en otros varios compuestos que también abarca la presente invención (*por ejemplo*, compuestos con la fórmula I, donde uno o más de $\text{R}_{2\text{A}}$, $\text{R}_{2\text{B}}$ y $\text{R}_{2\text{C}}$ no son hidrógeno, y/o R_1 es $\text{SR}_{1\text{A}}$ o $\text{NHR}_{1\text{A}}$).

Los compuestos que comprenden un azúcar fluorado o un análogo de azúcar (compuestos con la fórmula I, donde R_2 es F) se pueden preparar a partir de las materias primas sustituidas de la manera correspondiente usando métodos conocidos en el arte. Véase, *por ejemplo*, la Solicitud de Patente de los EE.UU. N° 10/735,179.

Los compuestos de forma abierta (*por ejemplo*, compuestos con la fórmula II) se preparan fácilmente por métodos conocidos en el arte. Por

ejemplo, los mismos se pueden preparar usando enfoques tales como los que se muestran a continuación en el Esquema 4:



Esquema 4

En este método, el compuesto 4(a), que se puede preparar según se muestra en el Esquema 1, se pone en contacto con un compuesto reactivo (*por ejemplo*, cloroformiato de metilo) en condiciones apropiadas para formar el carbonato metilado 4(b). Luego, el carbonato metilado se trata con un alcohol en condiciones ácidas para dar el compuesto 4(c). Si se desea, se pueden utilizar métodos bien conocidos en el arte para transformar al compuesto 4(c) en otros varios compuestos que también abarca la presente invención (*por ejemplo*, compuestos con la fórmula II, donde uno o más de R_{2A} , R_{2B} y R_{2C} no son hidrógeno).

Usando métodos conocidos en el arte, los enfoques de síntesis que se acaban de mostrar se pueden modificar fácilmente para obtener un amplio rango de compuestos, y se pueden utilizar cromatografía quiral y otras técnicas bien conocidas para obtener compuestos estereoméricamente puros. Véase, *por ejemplo*, Jacques, J., *et al.*, Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, Nueva York, 1981); Wilen, S. H., *et al.*, Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, E. L., Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw

Hill, NY, 1962); y Wilen, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions*, pág. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. de Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972). Además, en la síntesis se pueden utilizar materias primas quirales para dar productos enriquecidos estereoméricamente o puros.

5.4. Métodos de uso

La presente invención abarca un método para inhibir la actividad de SGLT2, que comprende poner en contacto SGLT2 con una cantidad efectiva de un compuesto de la invención (*es decir*, un compuesto novedoso según se divulga aquí). En una forma de realización, la proteína está *in vivo*. En otro, la misma está *ex vivo*.

La invención también abarca un método para reducir la glucosa en sangre en un paciente (*por ejemplo*, un mamífero, como por ejemplo un humano, perro o gato), que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de un compuesto de la invención.

La invención también abarca un método para aumentar la excreción de glucosa por orina de un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de un compuesto de la invención.

La invención también abarca un método para restablecer o aumentar la sensibilidad a la insulina en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de un compuesto de la invención.

La invención también abarca un método para tratar, gestionar o prevenir una enfermedad o trastorno en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de un compuesto de la invención. Los ejemplos de enfermedades y trastornos incluyen aterosclerosis, enfermedad cardiovascular, diabetes (Tipo 1 y 2),

hiperglucemia, hipertensión, trastornos debidos a lípidos, obesidad, y Síndrome X. Una enfermedad en particular es la diabetes de tipo 2.

La cantidad, ruta de administración y programa de dosificación de un compuesto puede depender de factores tales como la indicación específica a tratar, prevenir o gestionar, y la edad, género y condición del paciente. Los roles que cumplen dichos factores son bien conocidos en la técnica y se pueden adaptar mediante experimentos de rutina.

5.5. Formulaciones farmacéuticas

Esta invención abarca composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de la invención. Algunas composiciones farmacéuticas comprenden formas de dosificación unitarias individuales adecuadas para una administración oral, mucosa (por ejemplo, nasal, sublingual, vaginal, bucal o rectal), parenteral (por ejemplo, subcutánea, intravenosa, inyección de bolo, intramuscular o intraarterial) o transdérmica a un paciente. Los ejemplos de las formas de dosificación incluyen, pero no se limita a: pastillas; tabletas; cápsulas, tal como cápsulas de gelatina elástica suave; cápsulas sin sabor; pastillas solubles; dulces; dispersiones; supositorios; ungüentos; cataplasmas (emplasto); pastas; polvos; vendajes; cremas; yesos; soluciones; parches; aerosoles (por ejemplo, inhaladores o aerosoles nasales); geles; formas de dosificación líquidas apropiadas para la administración oral o mucosa a un paciente, incluso suspensiones (por ejemplo, suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones de aceite en agua, o emulsiones líquidas de agua en aceite), soluciones, y elixires; formas de dosificación líquida apropiadas para la administración parenteral a un paciente; y sólidos estériles (por ejemplo, sólidos cristalinos o amorfos) que se pueden reconstituir para proporcionar

formas de dosificación líquida apropiadas para la administración parenteral a un paciente.

La formulación debería adecuarse al modo de administración. Por ejemplo, la administración oral requiere de recubrimientos entéricos para proteger a los compuestos de esta invención contra la degradación dentro del tracto gastrointestinal. De manera similar, una formulación puede contener ingredientes que facilitan la administración de ingrediente(s) activo(s) al sitio de acción. Por ejemplo, los compuestos se pueden administrar en formulaciones liposómicas, con el fin de protegerlos contra las enzimas degradadoras, facilitar el transporte en el sistema circulatorio y efectuar la administración a través de las membranas celulares en sitios intracelulares.

La composición, forma y tipo de una forma de dosificación variará dependiendo de su uso. Por ejemplo, una forma de dosificación usada en el tratamiento agudo de una enfermedad puede contener cantidades mayores de uno o más de los ingredientes activos que comprende que una forma de dosificación usada 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 ingredientes activos de los que esta compuesto, que una forma de dosificación oral utilizada para tratar la misma enfermedad. Estas y otras maneras en que las formas de dosificación específicas abarcadas por esta invención van a variar entre sí y resultará fácilmente claro para aquellos experimentados en la materia. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA: 1990).

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se administran preferiblemente en forma oral. Las formas de dosificación discretas que son apropiadas para la administración oral incluyen tabletas (*por ejemplo*, tabletas masticables), pastillas, cápsulas, y líquidos (*por ejemplo*, jarabes saborizados). Dichas formas de dosificación contienen cantidades predeterminadas de ingredientes activos, y se pueden preparar a través de métodos farmacéuticos bien conocidos para los expertos en la materia. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ava ed., Mack Publishing, Easton PA: 1990).

Las formas de dosificación típicas se preparan a través de la combinación de ingrediente(s) activo(s) en una mezcla íntima con al menos un excipiente de acuerdo con técnicas de composición farmacéuticas convencionales. Los excipientes pueden tener una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación que se desee para la administración.

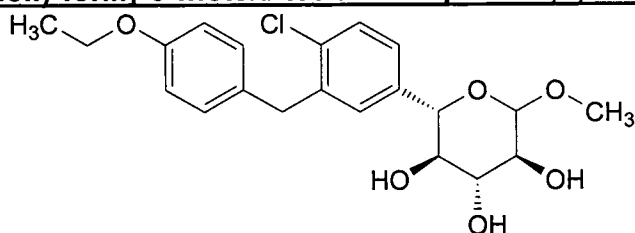
Debido a su fácil administración, las tabletas y cápsulas representan las formas de dosificación unitarias orales más ventajosas. Si se desea, las tabletas se pueden recubrir a través de técnicas estándar acuosas o no acuosas. Dichas formas de dosificación se pueden preparar mediante cualquier método convencional de farmacia. En general, las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación se preparan mezclando de manera uniforme e íntima los ingredientes activos con vehículos líquidos, con vehículos sólidos finamente divididos, o con ambos, y dándole luego forma al producto en la presentación que se desee, si es necesario. Se pueden incorporar desintegrantes en formas de dosificación sólidas para facilitar una disolución rápida. Se pueden incorporar también lubricantes para facilitar la elaboración de las formas de

dosificación (por ejemplo, comprimidos).

6. EJEMPLOS

Algunos aspectos de esta invención serán comprendidos a partir de los siguientes ejemplos, que no limitarán su alcance.

6.1. Ejemplo 1: Síntesis de (2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxibencil)-fenil]-6-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol



El compuesto del título se preparó en varios pasos.

A. Preparación de [(3aS,5S,6R,6aS)-6-(tert-butil-dimetil-silanilo)-2,2-dimetil-tetrahidro-furo[2,3-d][1,3]dioxol-5-il]-metanol. Este compuesto se sintetizó usando procedimientos conocidos en el arte. Véase, por ejemplo, Nucleosides Nucleotides, 20:649-652 (2001) y sus referencias.

B. Preparación de (3aS,5R,6R,6aS)-6-(tert-butil-dimetil-silanilo)-2,2-dimetil-tetrahidro-furo[2,3-d][1,3]dioxol-5-carbaldehído. A una solución de cloruro de oxalilo (0,76 ml, 8,7 mmol) en CH_2Cl_2 (55 ml) bajo N_2 a -78°C se agregó por goteo una solución de DMSO (0,84 ml, 11,8 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml). Después de 15 minutos, el alcohol del paso A (2,40 g, 7,9 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) se agregó por goteo. Después de 15 minutos, se agregó lentamente NEt_3 . La reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente a lo largo de 105 minutos, luego se detuvo con H_2O , se diluyó con Et_2O , y se lavó con H_2O , s a aq. NaHCO_3 , y salmuera. Las fases orgánicas combinadas se volvieron a extraer con Et_2O , que se lavó con la misma secuencia. Las fases orgánicas combinadas se secaron de MgSO_4 , se filtró y

concentró al vacío para dar (3aS,5R,6R,6aS)-6-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-2,2-dimetil-tetrahidro-furo[2,3-d][1,3]dioxol-5-carbaldehído (2,4 g, aproximadamente 64% limpio por RMN). El producto se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

C. Preparación de 4-bromo-1-cloro-2-(4-etoxi-bencil)-benceno. Este compuesto se preparó como se describe en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos nro. 10/745,075 de Deshpande *et al.*, presentada el 23 de diciembre de 2003.

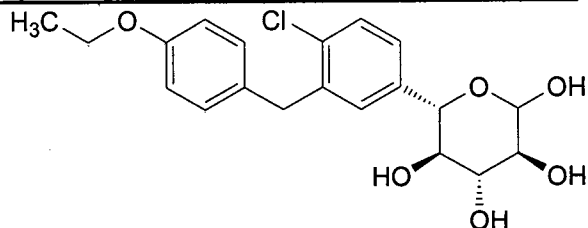
D. Preparación de (S)-[(3aS,5S,6R,6aS)-6-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-2,2-dimetil-tetrahidro-furo[2,3-d][1,3]dioxol-5-il]-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-metanol. A una solución de 4-bromo-1-cloro-2-(4-etoxi-bencil)-benceno del paso C (3,6 g, 11,1 mmol) en THF (60 ml) bajo N₂ a -78°C se agregó por goteo BuLi (2,5 M en hexanos, 4,4 ml, 11,1 mmol). Después de 30 minutos, se agregó por goteo aldehído del paso B (2,4 g, 64% clean, 5,1 mmol) en THF (20 ml), y la reacción se agitó durante 30 min a -78°C, se dejó calentar hasta tomar la temperatura ambiente y se agitó durante 60 minutos, se neutralizó con NH₄Cl saturado acuoso, se diluyó con Et₂O, y se lavó con H₂O y salmuera. Los lavados acuosos combinados se volvieron a extraer con Et₂O, que se lavó con la misma secuencia. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (120g SiO₂, 0-20% EtOAc: Hexanos, 75 minutos, 85 ml/min) para dar (S)-[(3aS,5S,6R,6aS)-6-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-2,2-dimetil-tetrahidro-furo[2,3-d][1,3]dioxol-5-il]-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-metanol (0,84 g, 1,5 mmol, 30%) limpio más el epímero C5 (0,83g) y algunas fracciones mixtas (0,51 g).

^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm: 7,37 (d, $J=8,34$ Hz, 1 H), 7,18 - 7,23 (m, 1 H), 7,15 (d, $J=2,02$ Hz, 1 H), 7,06 - 7,11 (m, 2 H), 6,80 - 6,84 (m, 2 H), 5,99 (d, $J=3,79$ Hz, 1 H), 5,21 (d, $J=2,78$ Hz, 1 H), 5,11 (d, $J=2,53$ Hz, 1 H), 4,46 (d, $J=3,54$ Hz, 1 H), 3,97 - 4,10 (m, 5 H), 3,95 (t, $J=2,65$ Hz, 1 H), 1,38 - 1,44 (m, 6 H), 1,30 (s, 3 H), 0,84 (s, 9 H), 0,10 (s, 3 H), -0,08 (s, 3 H).

E. Preparación de (2S,3R,4R,5S)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol. una solución de 0,35 M HCl en MeOH se preparó agregando AcCl (0,25 ml, 3,5 mmol) a MeOH (10 ml) y agitando durante 15 minutos. El alcohol del paso D (0,84g, 1,5 mmol) se trató con esta solución durante 16 horas a temperatura ambiente y 2 horas a 80°C en un vial sellado. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se detuvo con K_2CO_3 hasta basificarse, se diluyó con CH_2Cl_2 , se filtró y concentró al vacío. El producto se purificó por cromatografía flash (40 g SiO_2 , 0-10% MeOH: CH_2Cl_2 , 60 minutos, 35ml/min), se suspendió en H_2O , y se liofilizó para dar (2S,3R,4R,5S)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol (0,46 g, 1,1 mmol, 75%) como un sólido blanco. La RMN dio una relación de 1,2:1 de α y β anómeros.

^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm: 7,38 - 7,42 (m, 1 H), 7,22 - 7,26 (m, 2 H), 7,11 (d, $J=8,34$ Hz, 2 H), 6,81 - 6,85 (m, 2 H), 4,86 (d, $J=3,79$ Hz, 1 H α), 4,43 (d, $J=9,85$ Hz, 1 H α), 4,34 (d, $J=7,58$ Hz, 1 H β), 4,16 (d, $J=9,35$ Hz, 1 H β), 3,99 - 4,12 (m, 4 H), 3,80 - 3,86 (m, 1 H α), 3,64 - 3,72 (m, 1 H), 3,54 (s, 3 H β), 3,46 - 3,54 (m, 1,5 H), 3,45 (s, 3 H α), 2,69 (d, $J=2,53$ Hz, 1 H β), 2,62 (d, $J=2,27$ Hz, 1 H α), 2,50 (d, $J=2,27$ Hz, 1 H β), 2,12 (d, $J=9,85$ Hz, 1 H α), 2,00 (d, $J=3,03$ Hz, 1 H β), 1,98 (d, $J=2,78$ Hz, 1 H α), 1,41 (t, $J=6,95$ Hz, 3 H). MS (ES+) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+ = 426$.

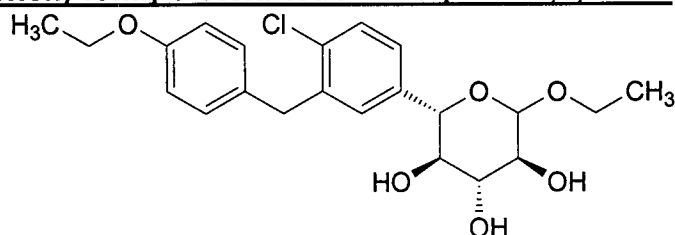
6.2. Ejemplo 2: Síntesis de (3S,4R,5R,6S)-6-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-tetrahidro-piran-2,3,4,5-tetraol



El alcohol del Ejemplo 1, paso D (51 mg, 0,093 mmol) se trató con 1:1 AcOH:H₂O (1 ml) a 80°C en un vial sellado for 18 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc para transferirla a un tubo, y se concentró bajo vacío. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂, se trató con NaHCO₃ y MgSO₄ durante 30 minutos, se filtró y concentró al vacío. El producto se purificó por cromatografía flash (4 g SiO₂, 0-12% MeOH: CH₂Cl₂, 30 minutos, 10 ml/min), se suspendió en H₂O, y se liofilizó para dar (3S,4R,5R,6S)-6-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-tetrahidro-piran-2,3,4,5-tetraol (31 mg, 0,079 mmol, 85%) como un sólido blanco. RMN dio una relación 1:1 de α y β anómeros.

¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 7,34 (dd, *J*=8,08, 4,04 Hz, 1 H), 7,22 - 7,30 (m, 2 H), 7,09 (d, *J*=8,34 Hz, 2 H), 6,80 (d, *J*=8,08 Hz, 2 H), 5,16 (d, *J*=3,79 Hz, 1 H α), 4,65 (d, *J*=9,60 Hz, 1 H α o β), 4,59 (d, *J*=7,58 Hz, 1 H α o β), 4,14 (d, *J*=9,60 Hz, 1 H α o β), 3,96 - 4,07 (m, 4 H), 3,76 (t, *J*=9,35 Hz, 1 H α o β), 3,50 (dd, *J*=9,60, 3,79 Hz, 1 H α o β), 3,43 (t, *J*=9,09 Hz, 1 H α o β), 3,23 - 3,29 (m, 1,5 H), 1,36 (t, *J*=7,07 Hz, 3 H). MS (ES+) [M+NH₄]⁺ = 412.

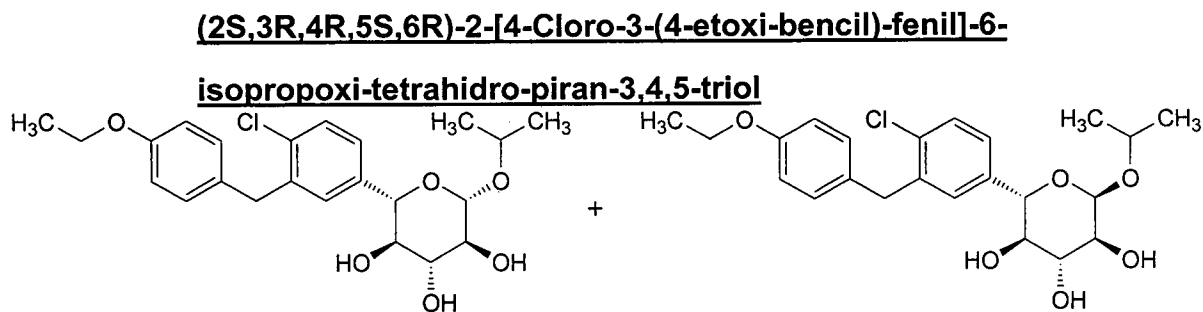
6.3. Ejemplo 3: Síntesis de (2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-etoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol



Una solución de 0,35 M HCl en EtOH se preparó agregando AcCl (0,025 ml, 0,35 mmol) a EtOH (1 ml) y agitando durante 15 minutos. El alcohol del Ejemplo 1, paso D (61 mg, 0,11 mmol) se trató con esta solución durante 2 horas a 80°C en un vial sellado. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se detuvo con NH₄OH concentrado hasta basificarse, se trató con NaHCO₃ durante 30 minutos, se diluyó con CH₂Cl₂, se filtró y concentró al vacío. El producto se purificó por cromatografía flash (4 g SiO₂, 0-10% MeOH: CH₂Cl₂, 40 minutos, 10 ml/min), se suspendió en H₂O, y se liofilizó para dar (2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-etoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol (40 mg, 0,095 mmol, 85%) como un sólido blanco. RMN dio a 1,75:1 ratio de α y β anómeros.

¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm: 7,28 - 7,32 (m, 1 H), 7,14 (m, 2 H), 7,02 (d, *J*=8,84 Hz, 2 H), 6,72 - 6,76 (m, 2 H), 4,88 (d, *J*=4,04 Hz, 1 H α), 4,37 (d, *J*=9,60 Hz, 1 H α), 4,33 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H β), 4,06 (d, *J*=9,35 Hz, 1 H β), 3,89 - 4,02 (m, 4 H), 3,36 - 3,87 (m, 5 H), 2,62 (s, 1 H β), 2,54 (s, 1 H α), 2,41 (d, *J*=1,52 Hz, 1 H β), 2,02 (d, *J*=10,36 Hz, 1 H α), 1,92 (d, *J*=2,53 Hz, 1 H), 1,32 (t, *J*=6,95 Hz, 3 H), 1,13 - 1,19 (m, 3 H). MS (ES⁺) [M+NH₄]⁺ = 440.

6.4. Ejemplo 4: Síntesis de (2S,3R,4R,5S,6S)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-isopropoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol y



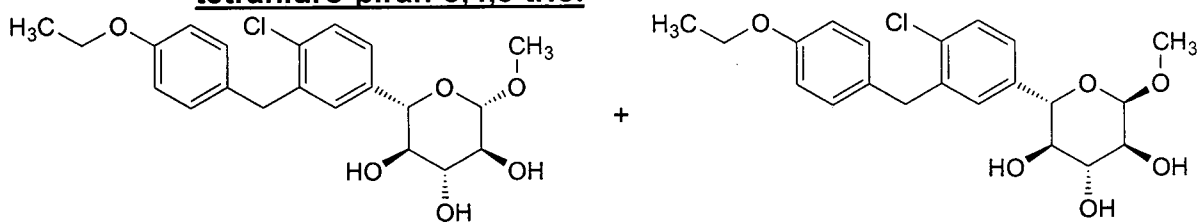
Una solución de 0,35 M HCl en *i*-PrOH se preparó agregando AcCl (0,025 ml, 0,35 mmol) to *i*-PrOH (1 ml) y agitando durante 15 minutos. El alcohol del Ejemplo 1, paso D (68 mg, 0,12 mmol) se trató con esta solución durante 2 horas a 80°C en un vial sellado. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se detuvo con NH₄OH concentrado hasta basificarse, se trató con NaHCO₃ durante 30 minutos, se diluyó con CH₂Cl₂, se filtró y concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (4 g SiO₂, 0-10% MeOH: CH₂Cl₂, 40 minutos, 10 ml/min) para dar 50 mg de material, que se volvió a purificar por HPLC preparativa (columna de C18 de 19x50 mm, 20-70% MeCN:H₂O (10 mM NH₄OAc), 14 minutos, 30 ml/min) para dar (2S,3R,4R,5S,6S)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-isopropoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol (β anómero, 7 mg, 0,016 mmol) y (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-isopropoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol (α anómero, 25 mg, 0,057 mmol).

(2S,3R,4R,5S,6S)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-isopropoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol: ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm: 7,37 - 7,40 (m, 1 H), 7,26 (m, 2 H), 7,12 (d, *J*=8,59 Hz, 2 H), 6,80 - 6,84 (m, 2 H), 4,48 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H), 4,15 (d, *J*=9,35 Hz, 1 H), 3,95 - 4,10 (m, 5 H), 3,69 (t, *J*=9,09 Hz, 1 H), 3,46 - 3,52 (m, 2 H), 2,69 (br. s., 1 H), 2,43 (br. s., 1 H), 2,05

(br. s., 1 H), 1,41 (t, $J=7,07$ Hz, 3 H), 1,22 (t, $J=6,57$ Hz, 6 H). MS (ES+) $[M+NH_4]^+ = 454$.

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-isopropoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol: ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo - d) δ ppm 7,39 (d, $J=8,84$ Hz, 1 H), 7,22 (m, 2 H), 7,11 (d, $J=8,59$ Hz, 2 H), 6,80 - 6,85 (m, 2 H), 5,04 (d, $J=4,04$ Hz, 1 H), 4,51 (d, $J=9,60$ Hz, 1 H), 3,98 - 4,10 (m, 4 H), 3,93 (ddd, $J=12,25, 6,32, 6,19$ Hz, 1 H), 3,82 (t, $J=9,22$ Hz, 1 H), 3,62 (dd, $J=9,47, 3,66$ Hz, 1 H), 3,49 (t, $J=9,22$ Hz, 1 H), 2,03 (br s, 3 H), 1,41 (t, $J=6,95$ Hz, 3 H), 1,23 (d, $J=6,32$ Hz, 3 H), 1,19 (d, $J=6,06$ Hz, 3 H). MS (ES+) $[M+NH_4]^+ = 454$.

6.5. Ejemplo 5: Síntesis de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol y (2S,3R,4R,5S,6S)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol



Una muestra de compuesto del Ejemplo 1 paso E (80 mg) se disolvió en 4 ml de 30% etanol/hexanos y se inyectó en porciones de 400 μ l en una columna ChiralPak AD-H (20x250 mm, 5,5 ml/min, 31,55% etanol/hexano como eluyente isocrático, temperatura ambiente, corrida de 30 min) para separar a los dos isómeros entre sí. El primer isómero (temperatura ambiente 23 min) se identificó como el isómero alfa (6R, 20 mg) y el segundo (temperatura ambiente 26 minutos, 21 mg) se identificó como el isómero beta (6S).

62
#5

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol: ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 7,39 (d, $J=8,84$ Hz, 1 H), 7,22 - 7,25 (m, 2 H), 7,11 (d, $J=8,59$ Hz, 2 H), 6,83 (d, $J=8,59$ Hz, 2 H), 4,85 (d, $J=4,04$ Hz, 1 H), 4,42 (d, $J=9,60$ Hz, 1 H), 3,99 - 4,11 (m, 4 H), 3,82 (t, $J=9,22$ Hz, 1 H), 3,66 (br. s., 1 H), 3,42 - 3,48 (m, 4 H), 2,79 (br. s., 1 H), 2,23 (d, $J=1,26$ Hz, 1 H), 2,12 (br. s., 1 H), 1,40 (t, $J=6,95$ Hz, 3 H). MS (ES+) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+ = 426$.

(2S,3R,4R,5S,6S)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol: ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 7,39 (d, $J=8,59$ Hz, 1 H), 7,23 - 7,26 (m, 2 H), 7,11 (d, $J=8,84$ Hz, 2 H), 6,80 - 6,84 (m, 2 H), 4,33 (d, $J=7,58$ Hz, 1 H), 4,07 - 4,17 (m, 2 H), 3,98 - 4,04 (m, 3 H), 3,68 (t, $J=9,09$ Hz, 1 H), 3,46 - 3,55 (m, 5 H), 2,89 (br. s., 1 H), 2,64 (br. s., 1 H), 2,16 (br. s., 1 H), 1,40 (t, $J=7,07$ Hz, 3 H). MS (ES+) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+ = 426$.

(2S,3R,4R,5S,6S)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol también se sintetizó selectivamente usando el procedimiento siguiente:

A. Preparación de (3S,4R,5S,6S)-2,4,5-triacetoxi-6-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-tetrahidropiran-3-iléster de ácido acético. El alcohol del Ejemplo 1, paso D (6,80 g, 12,4 mmol) se trató con 3:2 AcOH/ H_2O (62 ml) a 100°C durante 22 horas. La reacción se concentró bajo vacío, se evaporó rotativamente 3 veces con tolueno, y se colocó bajo alto vacío. El residuo se trató con anhídrido acético (9,4 ml, 99,2 mmol) en piridina (25 ml) for 16 horas. La reacción se detuvo con H_2O , se agitó durante 1 hora, se diluyó con Et_2O , se lavó con NaHSO_4 acuoso 1M, H_2O , NaHCO_3 saturado acuoso, y salmuera (con retroextracción), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y concentró al vacío. El

residuo se purificó por cromatografía flash (120 g SiO₂, 0-50% EtOAc/Hex) para dar (3S,4R,5S,6S)-2,4,5-triacetoxi-6-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-tetrahidropiran-3-iléster de ácido acético (6,10 g, 10,9 mmol, 87%).

¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 7,36 (dd, *J*=8,08, 2,02 Hz, 1 H), 7,19 (dt, *J*=8,34, 2,02 Hz, 1 H), 7,07 - 7,09 (m, 1 H), 7,06 (dd, *J*=8,72, 1,64 Hz, 2 H), 6,83 (d, *J*=8,59 Hz, 2 H), 6,44 (d, *J*=3,54 Hz, 0,5 H α), 5,84 (d, *J*=8,08 Hz, 0,5 H β), 5,55 (t, *J*=9,98 Hz, 0,5 H α), 5,33 (t, *J*=9,71 Hz, 0,5 H β), 5,20 - 5,27 (m, 1 H), 5,09 (t, *J*=9,60 Hz, 0,5 H β), 5,03 (t, *J*=9,73 Hz, 0,5 H α), 4,78 (d, *J*=10,11 Hz, 0,5 H α), 4,47 (d, *J*=9,85 Hz, 0,5 H β), 3,94 - 4,09 (m, 4 H), 2,20 (s, 1,5 H α), 2,11 (s, 1,5 H β), 2,06 (s, 1,5 H β), 2,05 (s, 1,5 H α), 2,02 (s, 1,5 H α), 2,01 (s, 1,5 H β), 1,74 (s, 1,5 H α), 1,72 (s, 1,5 H β), 1,41 (t, *J*=6,95 Hz, 3 H). MS (ES+) [M+NH₄]⁺ = 580.

B. Preparación de (2S,3S,4R,5S,6S)-4,5-diacetoxi-2-bromo-6-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-tetrahidropiran-3-iléster de ácido acético. El tetraacetato del paso A (8,08 g, 14,4 mmol) se trató con 33% HBr en AcOH (30 ml) por 1 hora. La reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (60 ml), se agitó durante 30 minutos, se diluyó con more DCM, se lavó 3x con H₂O helado y con NaHCO₃ saturado acuoso (con retroextracción), se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró al vacío para dar ácido acético (2S,3S,4R,5S,6S)-4,5-diacetoxi-2-bromo-6-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-tetrahidropiran-3-iléster.

¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 7,37 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H), 7,17 (dd, *J*=8,21, 2,15 Hz, 1 H), 7,12 (d, *J*=2,27 Hz, 1 H), 7,06 (d, *J*=8,59 Hz, 2 H), 6,83 (d, *J*=8,59 Hz, 2 H), 6,71 (d, *J*=4,04 Hz, 1 H), 5,64 (t, *J*=9,73 Hz, 1 H), 5,10 (t, *J*=9,73 Hz, 1 H), 4,92 - 4,98 (m, 2 H), 3,94 - 4,11 (m, 4 H), 2,13 (s, 3 H), 2,03 (s, 3 H), 1,74 (s, 3 H), 1,41 (t, *J*=7,07 Hz, 3 H). MS (ES+) [M+NH₄]⁺ = 602.

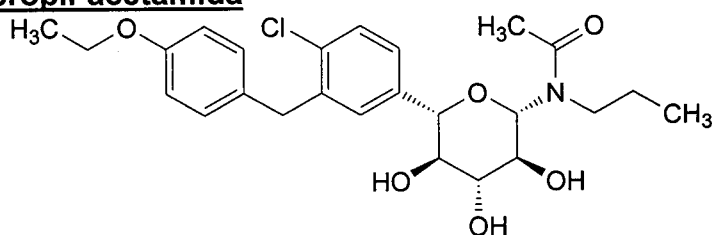
C. Preparación de (2S,3S,4R,5S,6S)-4,5-diacetoxi-6-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-2-metoxi-tetrahidro-piran-3-iléster de ácido acético. El bromuro crudo del paso B (8,4 g, 14,4 mmol) y ZnO (1,2 g, 14,4 mmol) se disolvieron en MeOH (144 ml) y se calentaron a 70 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de celite con EtOAc, y se concentró bajo vacío. El residuo se recrystalizó a partir de MeOH en dos lotes para dar (2S,3S,4R,5S,6S)-4,5-diacetoxi-6-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-2-metoxi-tetrahidro-piran-3-iléster de ácido acético (5,98 g, 11,2 mmol, 78%) como el β -anómero puro.

^1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d) δ ppm 7,37 (d, $J=8,08$ Hz, 1 H), 7,22 (dd, $J=8,21$, 2,15 Hz, 1 H), 7,05 - 7,10 (m, 3 H), 6,80 - 6,85 (m, 2 H), 5,29 (t, $J=9,47$ Hz, 1 H), 5,11 (dd, $J=9,73$, 7,96 Hz, 1 H), 5,02 (t, $J=9,73$ Hz, 1 H), 4,54 (d, $J=8,08$ Hz, 1 H), 4,33 (d, $J=9,85$ Hz, 1 H), 3,96 - 4,09 (m, 4 H), 3,49 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H), 1,99 (s, 3 H), 1,71 (s, 3 H), 1,41 (t, $J=6,95$ Hz, 3 H). MS (ES+) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+ = 552$.

D. Preparación de (2S,3R,4R,5S,6S)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol. El triacetato recrystalizado del paso C (5,98 g, 11,2 mmol) se trató con K_2CO_3 (7,7 g, 56 mmol) en MeOH (112 ml) con agitación vigorosa por 1 hora. La reacción se filtró a través de celite y se concentró bajo vacío. El residuo se disolvió en DCM, se lavó con H_2O y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y concentró al vacío. El residuo se hizo pasar a través de un tapón de gel de sílice con 5% MeOH: CH_2Cl_2 , se concentró bajo vacío, se suspendió en H_2O , y se liofilizó para dar (2S,3R,4R,5S,6S)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol (4,37 g, 10,7 mmol, 96%) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d) δ ppm 7,39 (d, $J=8,59$ Hz, 1 H), 7,23 - 7,27 (m, 2 H), 7,11 (d, $J=8,59$ Hz, 2 H), 6,82 (d, $J=8,59$ Hz, 2 H), 4,33 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H), 4,15 (d, $J=9,35$ Hz, 1 H), 3,98 - 4,12 (m, 4 H), 3,68 (t, $J=9,09$ Hz, 1 H), 3,53 (s, 3 H), 3,46 - 3,53 (m, 2 H), 2,80 (br. s., 1 H), 2,58 (br. s., 1 H), 2,09 (br. s., 1 H), 1,40 (t, $J=7,07$ Hz, 3 H). MS (ES+) $[M+NH_4]^+ = 426$.

6.6. Ejemplo 6: Síntesis de N-((2S,3S,4R,5R,6S)-6-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidro-piran-2-il)-N-propil-acetamida



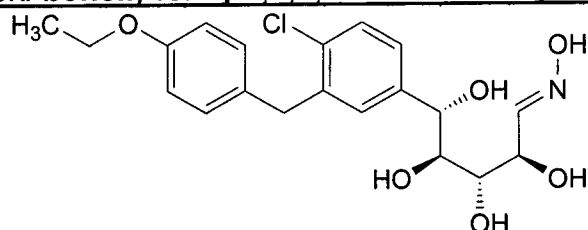
El bromuro del Ejemplo 5, paso B (58 mg, 0,1 mmol) se trató con propilamina (0,1 ml) en CH_2Cl_2 (0,5 ml) a 40°C durante 1,5 horas. La reacción se desactivó con N_2 , luego otras 2 veces a partir de CH_2Cl_2 . El residuo se trató con anhídrido acético (78 μl , 0,82 mmol) en piridina (1 ml) durante la noche. La reacción se detuvo con MeOH, se agitó durante 30 minutos, se diluyó con Et_2O , se lavó con NaHSO_4 acuoso 1M, H_2O , NaHCO_3 saturado acuoso, y salmuera (con retroextracción), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y concentró al vacío. El intermediario se trató con K_2CO_3 (14 mg, 0,10 mmol) en MeOH (1 ml) for 1,5 horas. La reacción se filtró y se concentró bajo vacío, y el residuo se purificó por cromatografía flash (12 g SiO_2 , 0-10% MeOH: CH_2Cl_2) para dar 90% de material puro. El producto se volvió a purificar por HPLC (columna de C18 de 19x50 mm, 20-70% MeCN: H_2O (10 mM NH_4OAc), 14 minutos, 30 ml/min), se suspendió en H_2O , y se liofilizó para dar N-((2S,3S,4R,5R,6S)-6-[4-cloro-3-(4-

etoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidro-piran-2-il]-N-propil-acetamida (3 mg, 0,0063 mmol, 15%) como una relación 2:1 de rotámeros.

^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,29 - 7,40 (m, 1 H), 7,16 - 7,26 (m, 2 H), 7,08 (d, $J=8,6$ Hz, 2 H), 6,81 (d, $J=8,6$ Hz, 2 H), 5,59 (d, $J=8,6$ Hz, 0,33 H), 4,98 (d, $J=11,9$ Hz, 0,67 H), 4,25 (d, $J=9,3$ Hz, 0,67 H), 4,17 (d, $J=9,9$ Hz, 0,33 H), 3,92 - 4,06 (m, 4 H), 3,46 - 3,64 (m, 3 H), 3,06 - 3,28 (m, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 1,49 - 1,68 (m, 2 H), 1,36 (t, $J=6,9$ Hz, 3 H), 0,93 (t, $J=7,5$ Hz, 1 H), 0,87 (t, $J=7,5$ Hz, 2 H). MS (ES+) $[M+H]^+ = 478$.

6.7. Ejemplo 7: Síntesis de oxima de (2R,3S,4S,5S)-5-[4-Cloro-3-

(4-etoxi-bencil)-fenil]-2,3,4,5-tetrahidroxi-pentanal

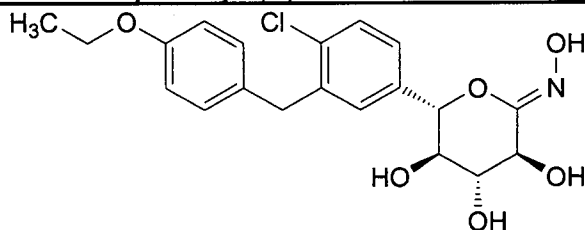


El compuesto del Ejemplo 2 (50 mg, 0,13 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (26 mg, 0,38 mmol) se disolvieron en piridina (0,65 ml) y se agitó durante 3 horas. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHSO_4 acuoso 1M, H_2O , NaHCO_3 saturado acuoso, y salmuera (con retroextracción), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y concentró al vacío. El residuo se suspendió en H_2O y se liofilizó para dar oxima de (2R,3S,4S,5S)-5-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-2,3,4,5-tetrahidroxi-pentanal (46 mg, 0,11 mmol, 88%) como una mezcla de 5:1 de isómeros de oxima.

Isómero mayor ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,31 - 7,36 (m, 2 H), 7,23 - 7,30 (m, 2 H), 7,10 (d, $J=8,8$ Hz, 2 H), 6,80 (d, $J=8,6$ Hz, 2 H), 4,63 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H), 4,28 (t, $J=6,8$ Hz, 1 H), 3,96 - 4,03 (m, 4 H), 3,90 - 3,94 (m, 1

H), 3,59 (dd, $J=8,0, 1,6$ Hz, 1 H), 1,36 (t, $J=6,9$ Hz, 3 H); MS (ES+) $[M+H]^+ = 410$.

6.8. Ejemplo 8: Síntesis de oxima de (3S,4R,5R,6S)-6-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidro-piran-2-ona



A. Preparación de (3S,4R,5S,6S)-4,5-diacetoxi-6-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-2-hidroxi-tetrahidro-piran-3-iléster de ácido acético. El tetraacetato del Ejemplo 5, paso A (200 mg, 0,36 mmol) se trató con bencilamina (39 μ l, 0,36 mmol) en DMF (1,8 ml) por 2 horas. La reacción se diluyó con Et₂O, se lavó con NaHSO₄ acuoso 1M, H₂O, NaHCO₃ saturado acuoso, y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (12 g SiO₂, 0-50% EtOAc:Hex.) para dar (3S,4R,5S,6S)-4,5-diacetoxi-6-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-2-hidroxi-tetrahidro-piran-3-iléster de ácido acético (142 mg, 0,27 mmol, 77%) como una relación 3:1 de anómeros.

¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 7,33 - 7,40 (m, 1 H), 7,18 - 7,23 (m, 1 H), 7,09 - 7,14 (m, 1 H), 7,06 (d, $J=8,6$ Hz, 2 H), 6,82 (d, $J=8,6$ Hz, 2 H), 5,59 - 5,66 (m, 0,75 H), 5,56 (t, $J=3,7$ Hz, 0,75 H), 5,34 (t, $J=9,6$ Hz, 0,25 H), 4,90 - 5,11 (m, 2,75 H), 4,86 (t, $J=8,2$ Hz, 0,25 H), 4,39 (d, $J=9,9$ Hz, 0,25 H), 3,93 - 4,10 (m, 4 H), 3,36 (d, $J=8,6$ Hz, 0,25 H), 2,81 (dd, $J=3,8, 1,3$ Hz, 0,75 H), 2,12 (s, 0,75 H), 2,12 (s, 2,25 H), 2,02 (s, 0,75 H), 2,01 (s, 2,25 H), 1,73 (s, 2,25 H), 1,72 (s, 0,75 H), 1,41 (t, $J=7,1$ Hz, 3 H); MS (ES+) $[M+NH_4]^+ = 538$.

B. Preparación de (3S,4R,5S,6S)-4,5-diacetoxi-6-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-2-[(Z)-hidroxiimino]-tetrahidro-piran-3-iléster de ácido acético. El compuesto del paso A (142 mg, 0,27 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (57 mg, 0,82 mmol) se disolvieron en piridina (1,4 ml). La reacción se agitó durante 6 horas, se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHSO₄ acuoso 1M, H₂O, NaHCO₃ saturado acuoso, y salmuera (con retroextracción), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró al vacío. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂, se enfrió a -78°C, y se trató con DBU (49 µL, 0,33 mmol) seguido por N-clorosuccinimida (44 mg, 0,33 mmol). La reacción se agitó durante 20 minutos a -78°C, luego se dejó tomar la temperatura ambiente a lo largo de 15 minutos. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O y salmuera (con retroextracción), se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (12 g SiO₂, 0-50% EtOAc:Hex.) para dar (3S,4R,5S,6S)-4,5-diacetoxi-6-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-2-[(Z)-hidroxiimino]-tetrahidro-piran-3-iléster de ácido acético (97 mg, 0,18 mmol, 67%).

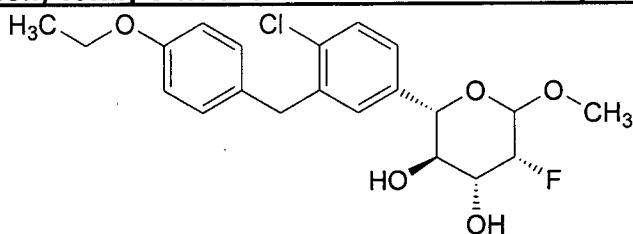
¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 7,42 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 7,30 (dd, *J*=8,2, 2,1 Hz, 1 H), 7,18 (d, *J*=2,3 Hz, 1 H), 7,07 (d, *J*=8,6 Hz, 2 H), 6,83 (d, *J*=8,6 Hz, 2 H), 6,64 (s, 1 H), 5,53 (d, *J*=4,5 Hz, 1 H), 5,28 (dd, *J*=5,8, 4,5 Hz, 1 H), 5,16 - 5,22 (m, 1 H), 5,10 - 5,15 (m, 1 H), 3,98 - 4,10 (m, 4 H), 2,19 (s, 3 H), 2,07 (s, 3 H), 1,78 (s, 3 H), 1,41 (t, *J*=7,1 Hz, 3 H); MS (ES+) [M+H]⁺ = 534.

C. Preparación de oxima de (3S,4R,5R,6S)-6-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidro-piran-2-ona. El compuesto del paso B (97 mg, 0,18 mmol) se trató con 7,0 M NH₃ en MeOH (1,8 ml) por 1 hora. La reacción se concentró bajo vacío, y el residuo se purificó por cromatografía flash (12 g

SiO₂, 0-12% MeOH:CH₂Cl₂), se suspendió en H₂O, y se liofilizó para dar oxima de (3S,4R,5R,6S)-6-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidropiran-2-ona (57 mg, 0,14 mmol, 77%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,36 - 7,44 (m, 2 H), 7,31 - 7,35 (m, 1 H), 7,12 (d, *J*=8,8 Hz, 2 H), 6,80 (d, *J*=8,8 Hz, 2 H), 4,91 - 4,95 (m, 1 H), 4,14 (d, *J*=5,6 Hz, 1 H), 4,03 - 4,10 (m, 2 H), 3,99 (q, *J*=7,1 Hz, 2 H), 3,73 - 3,78 (m, 1 H), 3,55 (dd, *J*=9,9, 6,6 Hz, 1 H), 1,36 (t, *J*=7,1 Hz, 3 H); MS (ES+) [M+H]⁺ = 408.

6.9. Ejemplo 9: Síntesis de (2S,3R,4R,5R)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxibencil)-fenil]-5-fluoro-6-metoxi-tetrahidropiran-3,4-diol



A. Preparación de Diacetato de (2S,3R,4S)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-3,4-dihidro-2H-piran-3,4-diilo. a un recipiente cargado con 282 mg de tetraacetato del Ejemplo 5, paso A (0,5 mmol), se agregó 1,25 ml de HBr (33% en HOAc). La reacción se agitó durante una hora, se diluyó con 50 ml diclorometano y se detuvo volcándola en agua helada. La capa orgánica se separó y se lavó con NaHCO₃ saturado acuoso y salmuera. Después de secar sobre sulfato de magnesio, los solventes se concentraron al vacío. El residuo crudo se recolectó en 0,5 ml diclorometano y se agregó a una suspensión de sulfato de cobre (II) (20 mg, 0,125 mmol), Polvo de Zn (82 mg, 1,25 mmol), y acetato de sodio (984 mg, 12 mmol) en 2,5 ml ácido acético/agua (3:2 v:v). Esta mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente por 4h, después de lo cual la reacción se volvió a cargar con 20 mg sulfato de cobre (II) y 82 mg

Polvo de Zn y se agitó durante otras 18h. La mezcla se detuvo con agua, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se eliminó al vacío. La cromatografía flash dio diacetato de (2S,3R,4S)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-3,4-dihidro-2H-piran-3,4-diilo (32 mg, 16% de rendimiento).

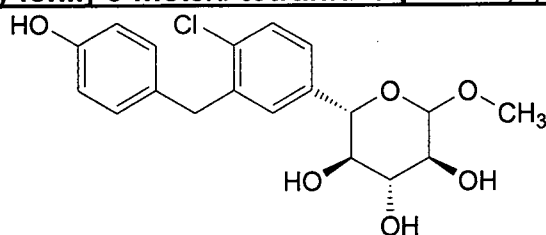
^1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d) δ ppm 7,36 (d, $J=8,08$ Hz, 1 H), 7,20 (dd, $J=8,08$, 2,27 Hz, 1 H), 7,16 (d, $J=2,27$ Hz, 1 H), 7,08 (d, $J=8,59$ Hz, 2 H), 6,82 (d, $J=8,59$ Hz, 2 H), 6,57 (dd, $J=6,06$, 1,52 Hz, 1 H), 5,54 (ddd, $J=7,07$, 2,53, 1,52 Hz, 1 H), 5,32 (dd, $J=9,60$, 7,07 Hz, 1 H), 4,83 - 4,88 (m, 1 H), 4,01 (q, $J=6,82$ Hz, 2 H), 3,96 - 4,10 (m, 2 H), 1,96 (s, 3 H), 1,77 (s, 3 H), 1,40 (t, $J=6,82$ Hz, 3 H). MS (ES+) $[M + \text{NH}_4]^+ = 462$.

B. Preparación de (2S,3R,4R,5R,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil)-5-fluoro-6-metoxi-tetrahidro-2H-piran-3,4-diol. Se agregó Selectfluor™ (45 mg, 0,128 mmol) a una solución de compuesto del paso A (38 mg, 0,0853 mmol) en 0,4 mL acetonitrilo:metanol (1:1 v:v). La reacción se agitó a temperatura ambiente y se monitoreó su finalización por LCMS. La reacción se detuvo con 2 mL de NH_4Cl saturado acuoso y se extrajo con éter dietílico (2 x 5 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. La cromatografía flash (5 to 10% acetato de etilo/hexanos) dio el producto fluorado. Luego se agregó carbonato de potasio (5 mg) a una solución de este producto aislado en 0,5 mL de metanol. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después de lo cual se detuvo con 2 mL agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 4 mL). La capa orgánica se filtró sobre una almohadilla de sílice y se concentró para obtener 6,3 mg de (2S,3R,4R,5R,6R)-

2-(4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil)-5-fluoro-6-metoxi-tetrahidro-2H-piran-3,4-diol como un aceite límpido.

^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*, 3:2 α : β relación enantiomérica, 2:1 relación flúor axial:ecuatorial, los isómeros resultantes de la estructura de flúor ecuatorial menor se indican en cursiva) δ ppm 7,41 (dd, $J=8,34$, 2,78 Hz, 1 H), 7,20 - 7,33 (m, 2 H), 7,11 (d, $J=8,59$ Hz, 2 H), 6,83 (d, $J=8,59$ Hz, 2 H), 4,92 - 5,02 (m, 1 H), 4,30 - 4,52 (m, 1 H), 3,96 - 4,27 (m, 6 H), 3,74 (t, $J=9,09$ Hz, 0,66 H α), 3,57/3,56 (s, 3 H), 3,49 (t, $J=9,09$ Hz, 0,33 H β), 3,42/3,41 (s, 3 H). MS (ES+) $[\text{M} + \text{NH}_4]^+ = 428$.

6.10. Ejemplo 10: Síntesis de (2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-(4-hidroxi-bencil)-fenil]-6-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol



A. Preparación de [4-(5-bromo-2-cloro-bencil)-fenoxi]-tert-butil-dimetil-silano. Este compuesto se preparó como se describe en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos publicación nro. 2006/0251728 de Himmelsbach *et al.*, publicada el 9 de noviembre de 2006.

B. (S)-{3-[4-(tert-butil-dimetil-silanilo)-bencil]-4-cloro-fenil}-[(3aS,5S,6R,6aS)-6-(tert-butil-dimetil-silanilo)-2,2-dimetil-tetrahidro-furo[2,3-d][1,3]dioxol-5-il]-metanol. Una solución de 0,85 g (2,07 mmol) del compuesto del paso A en 4,14 ml éter dietílico se enfrió a -78°C bajo una atmósfera inerte. A esto se agregó 2,66 ml de tert-butil-litio (1,55 M en hexanos, 4,14 mmol) con una jeringa durante 5 minutos. La reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos. Se agregó una solución de 0,5 g (1,65 mmol) compuesto del Ejemplo

1, paso B en 1,65 ml de éter dietílico. Esta mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos seguido por 1,5 h a 0°C . La reacción cruda se filtró sobre una almohadilla de gel de sílice con exceso de dietiléter, que a continuación se eliminó al vacío. El producto obtenido es aproximadamente una relación de 1,2:1 de los diastereómeros y un alcohol secundario recién formado. Los diastereómeros se separaron fácilmente por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de 4 a 8% acetato de etilo/hexanos). Rendimiento: 40% (deseado), 58% (diastereómero no deseado).

^1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d) δ ppm 7,17 (d, $J=8,34$ Hz, 1 H), 7,07 - 7,11 (m, 1 H), 7,03 (d, $J=1,77$ Hz, 1 H), 6,85 (d, $J=8,59$ Hz, 2 H), 6,56 (d, $J=8,34$ Hz, 2 H), 5,80 (d, $J=3,79$ Hz, 1 H), 4,70 (d, $J=4,80$ Hz, 1 H), 4,20 (d, $J=3,79$ Hz, 1 H), 4,07 (dd, $J=4,80, 3,03$ Hz, 1 H), 3,97 (d, $J=3,03$ Hz, 1 H), 3,85 (d, $J=3,03$ Hz, 2 H), 3,16 (br. s., 1 H), 1,27 (s, 3 H), 1,13 (s, 3 H), 0,80 (s, 9 H), 0,73 (s, 9 H), 0,00 (s, 6 H), -0,06 (s, 3 H), -0,18 (s, 3 H).

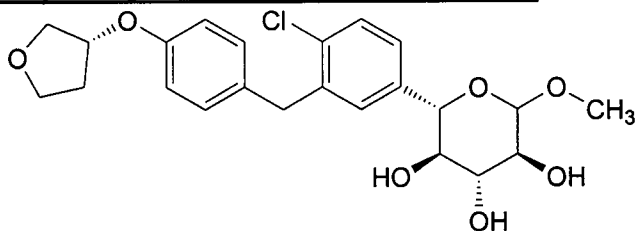
C. Preparación de (2S,3R,4R,5S)-2-[4-cloro-3-(4-hidroxi-bencil)-fenil]-6-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol. Se agregó cloruro de acetilo (0,17 ml) to 7 ml de metanol y se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Esta solución se transfirió a un vial cargado con 0,446 g compuesto del paso B, que luego se selló y se calentó a 80°C durante 1 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se detuvo con 50 ml bicarbonato de sodio acuoso. Esta capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se *lavarón* con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente de 0 al 20% metanol/diclorometano)

para obtener una mezcla de aproximadamente 1:1 de anómeros α : β .

Rendimiento: 65%.

^1H RMN (400 MHz, Acetona) δ ppm 8,12 (br. s., 1 H), 7,33 - 7,40 (m, 2 H), 7,29 (dd, $J=8,08$, 1,77 Hz, 1 H), 7,06 (d, $J=8,34$ Hz, 3 H), 6,75 (d, $J=8,34$ Hz, 2 H), 4,73 (d, $J=3,54$ Hz, 0,5 H α), 4,41 (d, $J=9,60$ Hz, 0,5 H α), 4,33 (d, $J=7,58$ Hz, 0,5 H β), 4,19 (d, $J=9,35$ Hz, 0,5 H β), 4,01 (t, $J=3,28$ Hz, 2 H), 3,72 (t, $J=9,09$ Hz, 0,5 H), 3,44 - 3,55 (m, 1 H), 3,41 (s, 1,5 H β), 3,35 (s, 1,5 H α), 3,27 - 3,37 (m, 1,5 H). MS (ES+) $[\text{M} + \text{NH}_4]^+ = 398$.

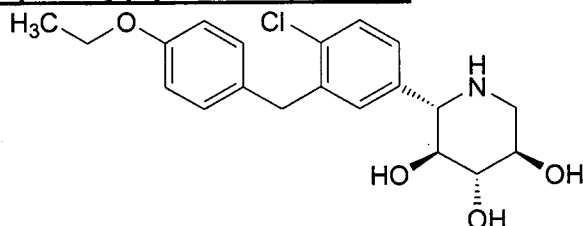
6.11. Ejemplo 11: Síntesis de (2S,3R,4S,5R)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxibencil)-fenil]-tetrahidro-piran-3,4,5-triol



Se agregó (S)-(tetrahidro-furan-3-il) éster de ácido toluen-4-sulfónico (31 mg, 0,126 mmol) a una suspensión de compuesto del Ejemplo 10, paso C (16 mg, 0,042 mmol) y carbonato de cesio (46 mg, 0,126 mmol) en 0,22 ml *N,N*-dimetilformamida. El recipiente de reacción se selló y se calentó a 80°C durante 15h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la reacción cruda mezcla se detuvo con 2 ml salmuera y se extrajo con acetato de etilo (3 x 2 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfito de sodio y se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (gradiente del 0 al 10% metanol/diclorometano gradient) provided (2S,3R,4S,5R)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxibencil)-fenil]-tetrahidro-piran-3,4,5-triol as a clear, viscous oil, which upon concentration en diclorometano was obtained como un sólido blanco (10 mg, 55% de rendimiento).

^1H RMN (400 MHz, Acetona) δ ppm 7,35 - 7,41 (m, 2 H), 7,30 (dd, $J=8,34$, 2,02 Hz, 1 H), 7,16 (d, $J=7,58$ Hz, 2 H), 6,83 (d, $J=8,59$ Hz, 2 H), 4,93 - 5,01 (m, 1 H), 4,74 (d, $J=3,79$ Hz, 0,5 H_α), 4,42 (d, $J=9,60$ Hz, 0,5 H_α), 4,33 (d, $J=7,58$ Hz, 0,5 H_β), 4,20 (d, $J=9,60$ Hz, 0,5 H_β), 4,05 (t, $J=2,53$ Hz, 2 H), 4,05 (d, $J=5,31$ Hz, 2 H), 3,93 (dd, $J=10,11$, 4,80 Hz, 1 H), 3,75 - 3,89 (m, 2 H), 3,72 (t, $J=9,09$ Hz, 1 H), 3,50 (t, $J=9,09$ Hz, 1 H), 3,41 (s, 1,5 H_β), 3,35 (s, 1,5 H_α), 3,29 - 3,34 (m, 3 H), 2,16 - 2,27 (m, 1 H), 1,97 - 2,04 (m, 1 H). MS (ES+) $[\text{M} + \text{NH}_4]^+ = 468$.

6.12. Ejemplo 12: Síntesis de (2S,3S,4S,5R)-2-[4-Cloro-3-(4-hidroxibencil)-fenil]-piperidin-3,4,5-triol



A. Preparación de ((3aS,5S,6R,6aS)-5-{azido-[(S)-4-cloro-3-(4-etoxibencil)-fenil]-metil}-2,2-dimetil-tetrahidro-furo[2,3-d][1,3]dioxol-6-iloxi)-tert-butil-dimetil-silano. A una solución de el epímero C5 de alcohol del Ejemplo 1, paso D (682 mg, 1,24 mmol) y PPh_3 (489 mg, 1,87 mmol) en THF (6,2 ml) se agregó DIAD (366 μl , 1,87 mmol) seguido por azida de difenil fosforilo (DPPA, 323 μl , 1,49 mmol). La reacción se agitó durante 1,5 horas, se detuvo con NH_4Cl saturado acuoso, se diluyó con Et_2O , se lavó con H_2O y salmuera (con retroextracción), se secó sobre MgSO_4 , y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (40 g SiO_2 , 0-8% $\text{EtOAc}:\text{Hex.}$) para dar ((3aS,5S,6R,6aS)-5-{azido-[(S)-4-cloro-3-(4-etoxibencil)-fenil]-metil}-2,2-dimetil-tetrahidro-furo[2,3-d][1,3]dioxol-6-iloxi)-tert-butil-dimetil-silano (636 mg, 1,11 mmol, 89%) como un aceite amarillo.

^1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d) δ ppm 7,40 (d, $J=8,08$ Hz, 1 H), 7,16 - 7,20 (m, 1 H), 7,15 (d, $J=2,02$ Hz, 1 H), 7,10 (d, $J=8,59$ Hz, 2 H), 6,80 - 6,85 (m, 2 H), 5,79 (d, $J=3,54$ Hz, 1 H), 4,58 (d, $J=9,85$ Hz, 1 H), 4,36 (d, $J=3,54$ Hz, 1 H), 4,30 (d, $J=2,53$ Hz, 1 H), 4,14 (dd, $J=9,98$, 2,65 Hz, 1 H), 3,98 - 4,10 (m, 4 H), 1,38 - 1,43 (m, 6 H), 1,29 (s, 3 H), 0,96 (s, 9 H), 0,20 (s, 6 H); MS (ES+) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+ = 591$.

B. Preparación de (2R,3S,4S,5S)-5-{azido-[(S)-4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-metil}-tetrahidro-furan-2,3,4-triol. Se agregó coruro de acetilo (0,175 ml, 2,45 mmol) a MeOH (7 ml). La solución se agitó 15 minutos, luego se agregó a la azida del paso A (392 mg, 0,68 mmol). La reacción se agitó durante 16 horas, luego se concentró bajo vacío, se evaporó rotativamente 2 veces con MeOH, y se colocó en el alto vacío para dar un sólido blanco. El sólido se trató con 1:1 AcOH:H₂O (7 ml) a 100°C durante 2,5 horas. La reacción se concentró bajo vacío, se evaporó rotativamente 2 veces con tolueno, y se colocó en el alto vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (40 g SiO₂, 0-6% MeOH:CH₂Cl₂) para dar (2R,3S,4S,5S)-5-{azido-[(S)-4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-metil}-tetrahidro-furan-2,3,4-triol (223 mg, 0,53 mmol, 78%) como una mezcla de anómeros.

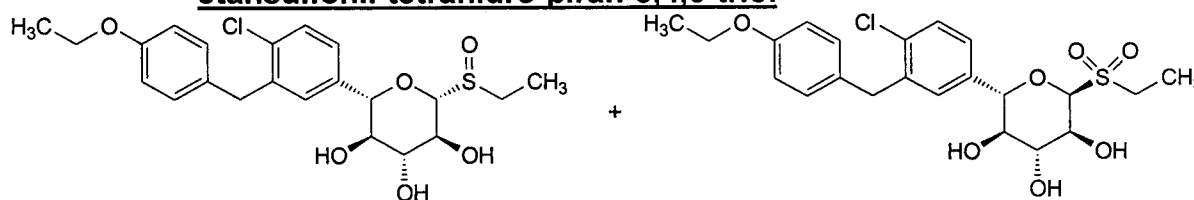
^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,39 (dd, $J=8,46$, 3,41 Hz, 1 H), 7,24 - 7,30 (m, 2 H), 7,09 (d, $J=8,84$ Hz, 2 H), 6,81 (dd, $J=8,59$, 1,77 Hz, 2 H), 5,33 (d, $J=3,54$ Hz, 0,5 H), 4,98 (s, 0,5 H), 4,84 (d, $J=10,17$ Hz, 0,5 H), 4,66 (d, $J=9,09$ Hz, 0,5 H), 4,10 - 4,23 (m, 2 H), 3,97 - 4,05 (m, 4,5 H), 3,89 (dd, $J=3,66$, 1,89 Hz, 0,5 H), 1,36 (t, $J=6,95$ Hz, 3 H); MS (ES+) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+ = 437$.

C. Preparación de (2S,3S,4S,5R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-piperidin-3,4,5-triol. El compuesto del paso B (216 mg, 0,52 mmol) se

hidrogenó bajo presión atmosférica H_2 sobre PtO_2 (6 mg, 0,026 mmol) en MeOH (5 ml) con AcOH (0,25 ml) durante 6 horas. La reacción se filtró, se concentró bajo vacío, se diluyó con EtOAc, se lavó con 10% aq. K_2CO_3 y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y concentró al vacío. Una porción del material (aproximadamente 55 mg) se purificó por HPLC preparativa (Columna Sunfire C18 30x100 mm, 20-70% MeCN: H_2O (10 mM NH_4OAc), 15 minutos, 45 ml/min) y se liofilizó para dar (2S,3S,4S,5R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-piperidin-3,4,5-triol (27 mg, 0,071 mmol) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,35 (d, $J=8,08$ Hz, 1 H), 7,29 (d, $J=2,02$ Hz, 1 H), 7,21 - 7,25 (m, 1 H), 7,10 (d, $J=8,34$ Hz, 2 H), 6,79 (d, $J=8,59$ Hz, 2 H), 4,02 (s, 2 H), 3,99 (q, $J=7,07$ Hz, 2 H), 3,57 (ddd, $J=10,55, 8,65, 5,05$ Hz, 1 H), 3,33 - 3,40 (m, 2 H), 3,25 - 3,29 (m, 1 H), 3,12 (dd, $J=12,00, 5,18$ Hz, 1 H), 2,56 (dd, $J=11,87, 10,86$ Hz, 1 H), 1,35 (t, $J=6,95$ Hz, 3 H); MS (ES+) $[M+H]^+ = 378$.

6.13. Ejemplo 13: Síntesis de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-etansulfinil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol y (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-etansulfonil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol



A. Preparación de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-etilsulfanil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol. A una solución de bromuro del Ejemplo 5, paso B (291 mg, 0,50 mmol) en EtOH (5 ml) a $0^\circ C$ se agregó NaSEt (84 mg,

1,0 mmol). La reacción se agitó 30 minutos, luego se diluyó con EtOAc, se lavó con NaOH diluido acuoso y con salmuera (con retroextracción), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (40 g SiO₂, 0-7% MeOH:CH₂Cl₂), se suspendió en H₂O, y se liofilizó para dar (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-etilsulfanil-tetrahidropiran-3,4,5-triol (126 mg, 0,29 mmol, 58%) como un polvo blanco.

¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 7,39 (d, *J*=8,08 Hz, 1 H), 7,18 - 7,26 (m, 2 H), 7,10 (d, *J*=8,59 Hz, 2 H), 6,80 - 6,85 (m, 2 H), 4,46 (d, *J*=9,60 Hz, 1 H), 4,17 (d, *J*=9,35 Hz, 1 H), 3,98 - 4,11 (m, 4 H), 3,67 - 3,73 (m, 1 H), 3,49 - 3,57 (m, 2 H), 2,79 (d, *J*=2,27 Hz, 1 H), 2,67 - 2,77 (m, 2 H), 2,53 (d, *J*=1,77 Hz, 1 H), 2,04 (d, *J*=2,78 Hz, 1 H), 1,41 (t, *J*=6,95 Hz, 3 H), 1,29 (t, *J*=7,45 Hz, 3 H); MS (ES+) [M+NH₄]⁺ = 456.

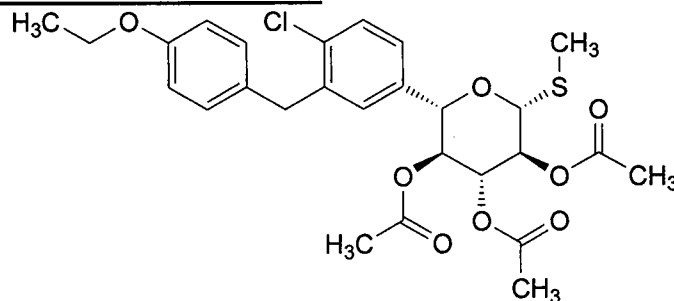
B. Preparación de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-etansulfanil-tetrahidropiran-3,4,5-triol y (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-etansulfonil-tetrahidropiran-3,4,5-triol. A una solución de compuesto del paso A (10 mg, 0,023 mmol) en AcOH (0,5 ml) se agregó H₂O₂ (solución 35%p en H₂O, 3 mg, 0,092 mmol, 9 µl). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de concentrarse bajo vacío. La purificación de la mezcla por cromatografía en gel de sílice (5% MeOH/CH₂Cl₂) dio (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-etansulfanil-tetrahidropiran-3,4,5-triol (como mezcla de diastereómeros a azufre) (2 mg, 19%) y (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-etansulfonil-tetrahidropiran-3,4,5-triol (5mg, 46%) ambos como sólidos blancos.

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-etansulfanil-tetrahidropiran-3,4,5-triol: ¹H RMN (400 MHz, metanol) δ ppm 7,37 (m, 3 H),

7,31 (m, 1 H), 7,24 (m, 2 H), 7,10 (m, 4 H) 6,81 (m, 4 H), 4,46 (d, $J = 9,9$ Hz, 1 H), 4,28 (d, $J = 9,6$ Hz, 1 H), 4,25 (d, $J = 9,6$ Hz, 1 H), 4,19 (d, $J = 9,9$ Hz, 1 H), 4,03 (m, 4 H), 4,00 (m, 4 H), 3,85 (t, $J = 9,6$ Hz, 1 H), 3,76 (t, $J = 9,6$ Hz, 1 H), 3,57 (m, 2 H), 3,37 (m, 2 H), 3,09 (m, 1 H), 2,99 (m, 1 H), 2,91 (m, 1 H), 2,80 (m, 1 H), 1,31 (m, 12 H); MS (ES+) $[M+H]^+ = 455$.

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-etansulfonil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol: ^1H RMN (400 MHz, metanol) δ ppm 7,28 (m, 1 H), 7,16 (m, 2 H), 6,99 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 6,71 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 4,46 (d, $J = 9,6$ Hz, 1 H), 4,19 (d, $J = 9,4$ Hz, 1 H), 3,90 (m, 4 H), 3,81 (t, $J = 9,3$ Hz, 1 H), 3,46 (t, $J = 9,1$ Hz, 1 H), 3,24 (t, $J = 9,1$ Hz, 1 H), 2,98 (m, 2 H), 1,26 (t, $J = 6,8$ Hz, 3 H), 1,18 (t, $J = 7,6$ Hz, 3 H); MS (ES+) $[M+NH_4]^+ = 488$.

6.14. Ejemplo 14: Síntesis de (2R,3S,4R,5S,6S)-4,5-diacetoxi-6-[4-cloro-3-(4 etoxi-bencil)-fenil]-2-metilsulfanil-tetrahidro-piran-3-iléster de ácido acético



A. Preparación de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-metilsulfanil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol. A una solución de bromuro del Ejemplo 5, paso B (347 mg, 0,60 mmol.) en EtOH (6 ml) a 0°C se agregó NaSMe (70 mg, 0,72 mmol.). La reacción se agitó 30 minutos, luego se diluyó con EtOAc, se lavó con NaOH diluido acuoso y con salmuera (con retroextracción), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (40 g SiO_2 , 0-7% MeOH: CH_2Cl_2), se suspendió en H_2O , y

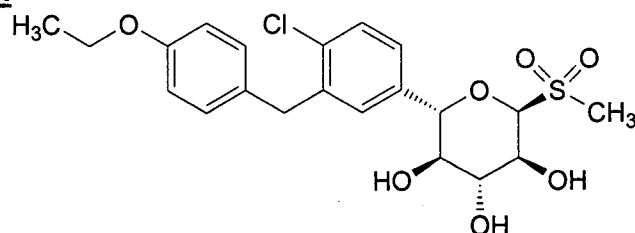
se liofilizó para dar (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-metilsulfanil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol (212 mg, 0,43 mmol., 72%) como un polvo blanco.

^1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d) δ ppm 7,39 (d, $J=8,34$ Hz, 1 H), 7,22 (dd, $J=8,08$, 2,27 Hz, 1 H), 7,17 (d, $J=2,02$ Hz, 1 H), 7,10 (d, $J=8,59$ Hz, 2 H), 6,83 (d, $J=8,84$ Hz, 2 H), 4,38 (d, $J=9,60$ Hz, 1 H), 4,19 (d, $J=9,35$ Hz, 1 H), 3,98 - 4,11 (m, 4 H), 3,67 - 3,73 (m, 1 H), 3,48 - 3,59 (m, 2 H), 2,80 (d, $J=2,27$ Hz, 1 H), 2,53 (d, $J=2,02$ Hz, 1 H), 2,19 (s, 3 H), 2,04 (d, $J=2,78$ Hz, 1 H), 1,41 (t, $J=6,95$ Hz, 3 H); MS (ES+) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+ = 442$.

B. Preparación de (2R,3S,4R,5S,6S)-4,5-diacetoxi-6-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-2-metilsulfanil-tetrahidro-piran-3-iléster de ácido acético. Se trató triol del paso A (45 mg, 0,11 mmol.) con anhídrido acético (60 μl , 0,64 mmol.) en piridina (0,5 ml) por 16 horas. La reacción se diluyó con Et_2O , se lavó con NaHSO_4 acuoso 1M, H_2O , NaHCO_3 saturado acuoso, y salmuera (con retroextracción), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (4 g SiO_2 , 0-25% EtOAc/Hex), se suspendió en H_2O , y se liofilizó to ácido acético (2R,3S,4R,5S,6S)-4,5-diacetoxi-6-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-2-metilsulfanil-tetrahidro-piran-3-iléster (46 mg, 0,087 mmol., 79%) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d) δ ppm 7,36 (d, $J=8,08$ Hz, 1 H), 7,18 (dd, $J=8,21$, 2,15 Hz, 1 H), 7,02 - 7,10 (m, 3 H), 6,83 (d, $J=8,59$ Hz, 2 H), 5,27 - 5,34 (m, 1 H), 5,19 (t, $J=9,60$ Hz, 1 H), 5,04 (t, $J=9,60$ Hz, 1 H), 4,50 (d, $J=9,85$ Hz, 1 H), 4,37 (d, $J=9,85$ Hz, 1 H), 3,95 - 4,08 (m, 4 H), 2,16 (s, 3 H), 2,10 (s, 3 H), 2,00 (s, 3 H), 1,72 (s, 3 H), 1,41 (t, $J=7,07$ Hz, 3 H); MS (ES+) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+ = 568$.

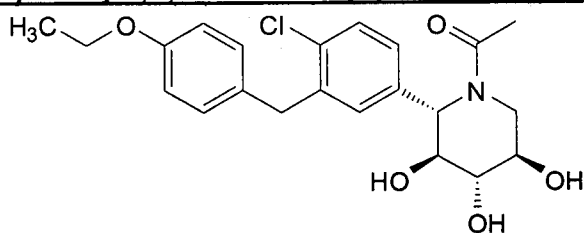
6.15. Ejemplo 15: Síntesis de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-metanosulfonil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol



A una solución de el compuesto del Ejemplo 14, paso A (41mg, 0,097 mmol) en AcOH (0,5 ml) se agregó H₂O₂ (solución 35%p en H₂O, 20 mg, 0,58 mmol, 57 µl). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas antes de concentrarse bajo vacío. La purificación de la mezcla por cromatografía en gel de sílice (5% MeOH/CH₂Cl₂) dio (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-metanosulfonil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol (20mg, 45%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, metanol) δ ppm 7,28 (m, 1 H), 7,27 (m, 2 H), 7,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 6,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 4,53 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 4,30 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 4,00 (m, 4 H), 3,88 (t, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 3,55 (t, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 3,35 (t, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 2,92 (s, 3 H), 1,36 (t, *J* = 6,8 Hz, 3 H); MS (ES⁺) [*M* + NH₄]⁺ = 474.

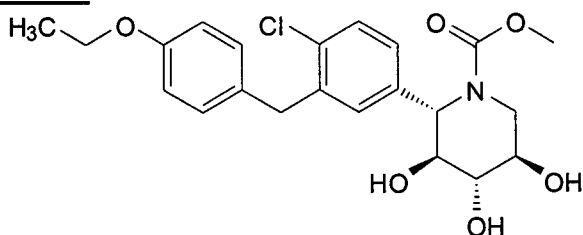
6.16. Ejemplo 16: Síntesis de 1-{(2S,3S,4S,5R)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-piperidin-1-il}-etanona



Preparación de 1-((2S,3S,4S,5R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-piperidin-1-il)-etanona. A una solución del compuesto crudo del Ejemplo 12, paso C (38 mg, 0,1 mmol.) en MeOH (1 mL) se agregó anhídrido acético (19 μ L, 0,2 mmol.). La reacción se agitó durante 4 horas, se agregó more anhídrido acético (10 μ L, 0,1 mmol), y se continuó agitando durante la noche. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado acuoso y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (12 g SiO₂, 0-8% MeOH:CH₂Cl₂), se suspendió en H₂O, y se liofilizó para dar 1-((2S,3S,4S,5R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-piperidin-1-il)-etanona (14 mg, 0,033 mmol., 33% for 2 pasos) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,33 (d, $J=8,34$ Hz, 1 H), 7,18 (dd, $J=8,46, 2,15$ Hz, 1 H), 7,11 (d, $J=1,77$ Hz, 1 H), 7,07 (d, $J=8,84$ Hz, 2 H), 6,81 (d, $J=8,84$ Hz, 2 H), 3,96 - 4,03 (m, 4 H), 3,83 - 3,89 (m, 1 H), 3,73 - 3,77 (m, 1 H), 3,55 - 3,59 (m, 1 H), 2,09 (br. s., 3 H), 1,36 (t, $J=6,95$ Hz, 3 H); MS (ES+) $[M+H]^+ = 420$.

6.17. Ejemplo 17: Síntesis de metiléster de ácido (2S,3S,4S,5R)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-piperidin-1-carboxílico

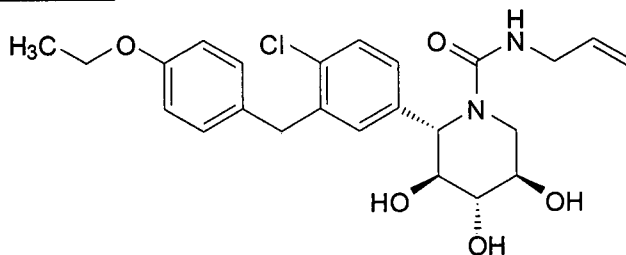


A una solución del compuesto crudo del Ejemplo 12, paso C (38 mg, 0,1 mmol.) y NaHCO₃ (42 mg, 0,5 mmol.) en 1:1:1 EtOAc:EtOH:H₂O (1,5 mL) a 0 °C se agregó cloroformato de metilo (23 μ L, 0,3 mmol.). La reacción se agitó

durante 1 hora, luego se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O y salmuera (con retroextracción), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (4 g SiO₂, 0-10% MeOH:CH₂Cl₂, se suspendió en H₂O, y se liofilizó para dar metiléster del ácido (2S,3S,4S,5R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-piperidin-1-carboxílico (12 mg, 0,026 mmol., 26% for 2 pasos) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,32 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H), 7,15 (dd, *J*=8,34, 2,02 Hz, 1 H), 7,10 (d, *J*=2,27 Hz, 1 H), 7,04 - 7,09 (m, 2 H), 6,81 (d, *J*=8,59 Hz, 2 H), 4,80 (d, *J*=6,06 Hz, 1 H), 4,00 (q, *J*=7,07 Hz, 5 H), 3,81 - 3,86 (m, 1 H), 3,70 - 3,73 (m, 1 H), 3,60 (s, 3 H), 3,54 - 3,59 (m, 1 H), 3,46 (dd, *J*=14,40, 3,28 Hz, 1 H), 1,36 (t, *J*=6,95 Hz, 3 H); MS (ES+) [M+H]⁺ = 436.

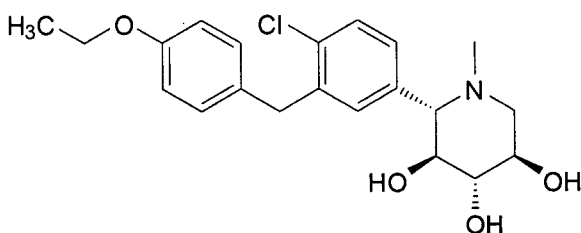
6.18. Ejemplo 18: Síntesis de alilamida de ácido (2S,3S,4S,5R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-piperidin-1-carboxílico



A una solución del compuesto crudo del Ejemplo 12, paso C (38 mg, 0,1 mmol.) en 1:1 EtOH:EtOAc (1 mL) se agregó ali isocianato (18 μL, 0,2 mmol.). La reacción se agitó durante 1 hora, luego se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (4 g SiO₂, 0-10% MeOH:CH₂Cl₂, se suspendió en H₂O, y se liofilizó para dar alilamida de ácido (2S,3S,4S,5R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-piperidin-1-carboxílico (14 mg, 0,030 mmol., 30% for 2 pasos) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,32 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H), 7,16 - 7,20 (m, 2 H), 7,07 (d, $J=8,8$ Hz, 2 H), 6,80 (d, $J=8,8$ Hz, 2 H), 5,68 - 5,79 (m, $J=17,2$, 10,2, 5,3, 5,2 Hz, 1 H), 4,92 - 5,00 (m, 2 H), 4,77 (d, $J=6,3$ Hz, 1 H), 3,94 - 4,05 (m, 4 H), 3,86 (dd, $J=14,0$, 3,4 Hz, 1 H), 3,69 - 3,81 (m, 3 H), 3,59 - 3,68 (m, 1 H), 3,56 (dd, $J=7,3$, 5,1 Hz, 1 H), 3,47 (dd, $J=13,9$, 3,5 Hz, 1 H), 1,36 (t, $J=6,9$ Hz, 3 H); MS (ES+) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 461$.

6.19. Ejemplo 19: Síntesis de (2S,3S,4S,5R)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-1-metil-piperidin-3,4,5-triol

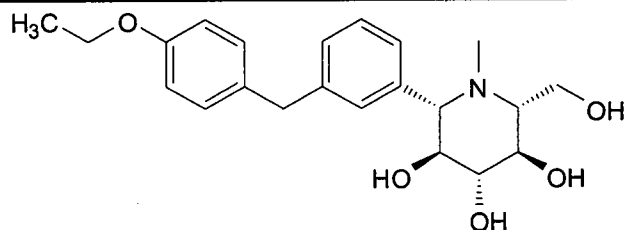


A una solución de el compuesto del Ejemplo 12, paso C (50 mg, 0,13 mmol.) y K_2CO_3 (55 mg, 0,40 mmol.) en DMF (0,65 mL) se agregó yoduro de metilo (10 μL , 0,16 mmol.). La reacción se agitó durante 3 horas, luego se diluyó con EtOAc, se lavó con H_2O y salmuera (con retroextracción), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (12 g SiO_2 , 2-12% $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$), se suspendió en H_2O , y se liofilizó para dar (2S,3S,4S,5R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-1-metil-piperidin-3,4,5-triol (16 mg, 0,040 mmol., 31%) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,35 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H), 7,20 - 7,24 (m, 1 H), 7,17 (dd, $J=8,2$, 1,9 Hz, 1 H), 7,09 (d, $J=8,6$ Hz, 2 H), 6,80 (d, $J=8,6$ Hz, 2 H), 4,03 (s, 2 H), 3,99 (q, $J=7,1$ Hz, 2 H), 3,64 (ddd, $J=10,5$, 9,2, 4,8 Hz, 1 H), 3,33 - 3,37 (m, 1 H), 3,21 (t, $J=9,0$ Hz, 1 H), 3,03 (dd, $J=11,1$, 4,8 Hz, 1 H),

2,74 (d, $J=9,3$ Hz, 1 H), 2,15 (t, $J=10,9$ Hz, 1 H), 1,95 (s, 3 H), 1,36 (t, $J=6,9$ Hz, 3 H); MS (ES+) $[M+H]^+ = 392$.

6.20. Ejemplo 20: Síntesis de (2S,3S,4R,5R,6R)-2-[3-(4-Etoxibencil)-fenil]-6-hidroximetil-1-metil-piperidin-3,4,5-triol



A. Preparación de (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil) tetrahidro-2H-piron-2-ona. Se disolvió tetra-O-bencil-D-glucopiranososa (2,07 g, 3,8 mmol) en DMSO (10,1 mL). A esto mezcla se agregó anhídrido acético (7,0 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se agregó hielo y se agitó durante 1 h. La mezcla se extrajo con éter(3x20 mL). El extracto se lavó con agua (2x10 mL), bicarbonato de sodio acuoso (2x10 mL), salmuera, se secó (sulfato de sodio) y se concentró bajo vacío. La Cromatografía flash en columna de gel de sílice con 0-25% etilacetato/Hexano dio 1,712 g de (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil) tetrahidro-2H-piron-2-ona (83%).

B. Preparación de (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)tetrahidro-2H-piran-2-ol. Se agregó por goteo n-Butil-litio (2,5N en hexano) (1,263 mL, 3,16 mmol) a una solución de compuesto del Ejemplo 1, paso C (1,028 g, 3,16 mmol) en THF anhidro (15 mL) a -78°C . Después de agitar durante 30 min a -78°C , se agregó una solución de compuesto del paso A (1,7 g, 3,16 mmol) en THF anhidro (10 mL) por goteo y se agitó durante 1 h mientras se dejaba calentar a temperatura ambiente. Se

agregó cloruro de amonio acuoso (10 mL) a la mezcla de reacción, El THF se eliminó bajo vacío, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó (sulfato de sodio) y se concentró bajo vacío. La mezcla cruda se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice con 0-20% acetato de etilo/Hexano para dar 712 mg de (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)tetrahidro-2H-piran-2-ol (29%). $M+H_2O = 802,1$

C. Preparación de (2R,3R,4S)-2,3,4,6-tetrakis(benciloxi)-1-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)hexano-1,5-diona. A una solución agitada de Reactivo de Dess-Martin (500 mg, exceso) en CH_2Cl_2 (10 mL) se agregó compuesto del paso B (500 mg, 0,6 mmol) en diclorometano anhidro (10 mL) y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se neutralizó con hidróxido de sodio 1N (3 mL), se extrajo con diclorometano (2x10 mL), las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo 487 mg. ($M+H_2O = 800,1$)

D. Preparación de (3R,4R,5S)-3,4,5-tris(benciloxi)-2-(benciloximetil)-6-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)piperidina. Una solución de compuesto del paso C (400 mg, 0,5 mmol), amoníaco 7 N en MeOH (1,0 mL) y tamices moleculares 4 Å recién activados (250 mg) en diclorometano (20 mL) se refluxaron durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, luego se agregó cianoborohidruro de sodio (160 mg, 2,55 mmol) y se refluxó durante otras 2 h. La mezcla de reacción se filtró, se diluyó con diclorometano (20 mL), se lavó con agua, salmuera, se secó (sulfato de sodio), y se concentró bajo presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice (50 to 100% acetonitrilo

con gradiente de 0,1 % acetato de amonio/agua) dio (3R,4R,5S)-3,4,5-tris(benciloxi)-2-(benciloximetil)-6-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)piperidina (136 mg, 34%).

^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 1,41 (t, $J=7,07$ Hz, 3 H) 2,98 (ddd, $J=9,40, 8,50, 2,53$ Hz, 1 H) 3,40 (t, $J=9,22$ Hz, 1 H) 3,41 (t, $J=8,59$ Hz, 1 H) 3,43 (t, $J=9,09$ Hz, 1 H) 3,56 (d, $J=9,35$ Hz, 1 H) 3,68 (t, $J=8,84$ Hz, 1 H) 3,79 (dd, $J=8,97, 2,65$ Hz, 1 H) 3,84 (d, $J=10,36$ Hz, 1 H) 3,97 (d, $J=13,60$ Hz, 1 H) 3,99 (q, $J=7,07$ Hz, 2 H) 4,10 (d, $J=15,30$ Hz, 1 H) 4,43 (d, $J=10,36$ Hz, 1 H) 4,48 (d, $J=2,53$ Hz, 2 H) 4,56 (d, $J=10,86$ Hz, 1 H) 4,88 (d, $J=10,86$ Hz, 1 H) 4,89 (d, $J=11,12$ Hz, 1 H) 4,93 (d, $J=10,86$ Hz, 1 H) 6,77 (d, $J=8,59$ Hz, 2 H) 6,88 (dd, $J=7,71, 1,64$ Hz, 2 H) 7,07 (d, $J=8,59$ Hz, 2 H) 7,16 - 7,38 (m, 21 H); MS (ES+) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 768,2$.

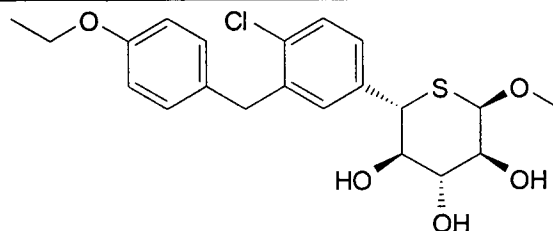
E. Preparación de (3R,4R,5S)-3,4,5-tris(benciloxi)-2-(benciloximetil)-6-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-1-metilpiperidina. Se disolvió compuesto del paso D (50 mg, 0,065 mmol) en acetonitrilo (1 mL) y se trató con carbonato de potasio (18 mg, 0,13 mmol) durante 30 minutos. A esta mezcla se agregó iodometano (20 μL , 0,32 mmol) y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 mL), se lavó con agua, salmuera, se secó (sulfato de sodio), y se concentró bajo vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (50 to 100% acetonitrilo con gradiente de 0,1 % acetato de amonio/agua) dio (3R,4R,5S)-3,4,5-tris(benciloxi)-2-(benciloximetil)-6-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-1-metilpiperidina (29 mg, 56 %). $\text{MH}^+ 782,1$.

F. Preparación de (2S,3S,4R,5R,6R)-2-[3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-hidroxi-metil-1-metil-piperidin-3,4,5-triol. Se trató compuesto del paso E (50 mg) en metanol y ácido acético (25 μL) 5% Pd-C húmedo (10 mg) bajo atmósfera

de H₂ durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice (acetonitrilo al 10 a 100% con gradiente de 0,1 % acetato de amonio/agua) dio (2S,3S,4R,5R,6R)-2-[3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-hidroximetil-1-metil-piperidin-3,4,5-triol (6 mg, 70%).

¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 1,40 (t, *J*=6,95 Hz, 3 H) 2,02 (s, 3 H) 2,05 (br. s., 3 H) 2,15 (d, *J*=8,84 Hz, 1 H) 3,01 (d, *J*=4,55 Hz, 2 H) 3,50 (d, *J*=5,05 Hz, 2 H) 3,77 (br. s., 2 H) 3,85 (d, *J*=8,59 Hz, 2 H) 3,91 (br. s., 2 H) 3,99 (q, *J*=7,24 Hz, 2 H) 6,81 (d, *J*=8,59 Hz, 2 H) 7,06 (d, *J*=8,59 Hz, 2 H) 7,09 (br. s., 1 H) 7,18 (br. s., 2 H) 7,24 (d, *J*=7,58 Hz, 1 H); MS (ES+) [M+H]⁺ =387,0.

6.21. Ejemplo 21: Síntesis de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-6-metoxitetrahidro-2H-thiopirán-3,4,5-triol



A. Preparación de benzotioato de (S-(1S)-((3aS,6S,6aS)-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il)(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil) metilo. Se agregó dietilazodicarboxilato (150 μL, 0,914 mmol) a una solución de trifenilfosfina (240 mg, 0,914 mmol) en 1,0 mL de THF a temperatura ambiente. Después de una hora, el epímero C5 del Ejemplo 1, paso D (167 mg, 0,305 mmol) se agregó en 0,5 mL THF con una jeringa y a continuación por la adición de ácido tiobenzoico (110 μL, 0,914 mmol) con una jeringa. Esta solución anaranjada se agitó durante 22 horas a temperatura ambiente. Después de eliminar los solventes al vacío, el residuo se purificó por

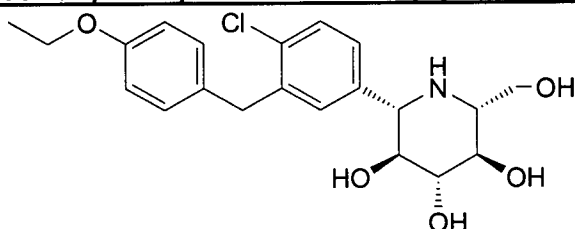
cromatografía flash (gradiente de 0 a 10% acetato de etilo/hexanos) para obtener el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (104 mg, 50% de rendimiento). MS (ES+) $[M + NH_4]^+ = 566$.

B. Preparación de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-6-metoxitetrahidro-2H-thiopiran-3,4,5-triol. Metóxido de sodio (0,3 mL de una solución 4,3M en metanol) se agregó a una solución del compuesto del paso A (104 mg, 0,152 mmol) en 6 mL metanol. Después de 30 minutos, la reacción se diluyó con 20 mL acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera (20 mL each). La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y los solventes se eliminaron al vacío. El residuo se purificó rápidamente por cromatografía flash (5% acetato de etilo/hexanos) y el producto se utilizó directamente para impedir la formación de disulfuro.

Se agregó una gota de cloruro de acetilo a 1 mL de metanol y se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Esta solución ácida se agregó al tiol libre precedente y se calentó durante 42 horas a 80 °C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se eliminó al vacío. El residuo crudo se purificó por HPLC preparativa (columna de C18 de 30 x 250mm, 5–75% acetonitrilo:agua (10 mM acetato de amonio), 15 minutos, 45 mL/min) para obtener el compuesto del título (anómero alfa, $t = 13,82$ minutos, 8,7 mg, 13% de rendimiento para 2 pasos).

^1H RMN (400 MHz, acetona- d_6) δ ppm 7,33 (m, 2 H), 7,25 (dd, $J=2,27$, 8,34 Hz, 1 H), 7,13 (d, $J=8,59$ Hz, 2 H), 6,82 (d, $J=8,59$ Hz, 2 H), 4,48 (d, $J=3,03$ Hz, 1 H), 4,02 (s, 2 H), 3,99 (q, $J=7,07$ Hz, 2 H), 3,91 (d, $J=10,36$ Hz, 1 H), 3,80-3,85 (m, 2 H), 3,68 (dd, $J=8,37$, 9,35 Hz, 1 H), 3,42 (s, 3 H), 1,33 (t, $J=7,07$ Hz, 3 H). MS (ES+) $[M + NH_4]^+ = 424$.

6.22. Ejemplo 22: Síntesis de (2S,3S,4R,5R,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-hidroximetil-piperidin-3,4,5-triol



A. Preparación de (2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-tris-aliloxi-2-aliloximetil-6-metoxi-tetrahidro-pirano. A una solución de α -D-metilglucosida (3 g, 15,45 mmol) en DMF (50 ml) se agregó NaH (60% dispersion en mineral oil, 3,34 g, 0,14 mol). Durante esta adición, se formó una suspensión espesa y se agregó una cantidad adicional de DMF (15 ml) para recuperar la solución. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla se enfrió a 0 °C y se agregó lentamente alilbromuro (17 g, 0,14 mol, 12 ml). La mezcla luego se dejó calentar hasta tomar la temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. MeOH se agregó cuidadosamente a la mezcla color marrón claro para neutralizar el exceso de NaH y luego la mezcla se concentró. El residuo se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con H_2O , se secó (MgSO_4) y se concentró para obtener un aceite amarillo. La purificación por cromatografía en gel de sílice (20% EtOAc/hexanos) dio (2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-tris-aliloxi-2-aliloximetil-6-metoxi-tetrahidro-pirano (4,06 g, 11,47 mmol, 74%) en forma de aceite incoloro. TLC: R_f = 0,20, 20% EtOAc/hexanos.

B. Preparación de (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris-aliloxi-6-aliloximetil-tetrahidro-piran-2-ol. Se calentó una solución de compuesto del paso A (10g, 0,028 mol) en AcOH (400 ml) a 90°C. Se agregó TfOH (solución 2 N en H_2O , 16,69 g, 0,112 mol, 56 ml) y la mezcla se agitó a 90°C por 75 minutos. La solución se enfrió y se diluyó con CH_2Cl_2 , se lavó con H_2O (x3), NaHCO_3 sat.,

se secó (MgSO_4) y se concentró para dar un sólido amarillo. La purificación por cromatografía en gel de sílice (20%-40% EtOAc/hexanos) dio (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris-aliloxi-6-aliloximetil-tetrahydro-piran-2-ol como una mezcla de anómeros (5,85 g, 17,2 mmol, 61%) como un sólido blanco. TLC: $R_f = 0,40$, 40% EtOAc/hexanos.

C. Preparación de (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris-aliloxi-6-aliloximetil-tetrahydro-piran-2-ona. Se disolvió cloruro de oxalilo (2,75 g, 21,7 mmol, 1,89 ml) en CH_2Cl_2 (90 ml) y la mezcla se enfrió a -78°C . Se agregó DMSO (3,39 g, 43,4 mmol, 3,08 ml) como una solución en CH_2Cl_2 (60 ml). La mezcla se agitó a -78°C durante 15 minutos y luego el compuesto del paso B (6,70 g, 19,7 mmol) se agregó as una solución en CH_2Cl_2 (150 ml). La mezcla de reacción se agitó durante otros 15 minutos a -78°C y se agregó Et_3N (9,97 g, 98,5 mmol, 13,7 ml). La mezcla se agitó a -78°C durante otros 5 minutos y luego se dejó tomar la temperatura ambiente a lo largo de 30 minutos. La reacción se detuvo con H_2O y la capa orgánica se separó, se lavó dos veces con H_2O , se secó y se concentró para dar un aceite amarillo pálido. La purificación por cromatografía en gel de sílice (15% EtOAc/hexanos) dio (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris-aliloxi-6-aliloximetil-tetrahydro-piran-2-ona (2,49 g, 7,37 mmol, 37%) en forma de aceite incoloro. TLC: $R_f = 0,40$, 20% EtOAc/hexanos.

D. Preparación de (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris-aliloxi-6-aliloximetil-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-tetrahydro-piran-2-ol. El compuesto del Ejemplo 1, Paso C (2,37 g, 7,31 mmol) se disolvió en THF (25 ml) y se enfrió a -78°C . Se agregó *n*-BuLi (solución 2,5 N en hexanos, 0,47 g, 7,31 mmol, 2,92 ml) por goteo y la solución se agitó durante 15 minutos. Se agregó compuesto del paso C (2,47 g, 7,31 mmol) como solución en THF (25 ml) y la mezcla de

reacción se agitó a -78°C durante otros 15 minutos antes de dejar que tome la temperatura ambiente a lo largo de 30 minutos. La reacción se detuvo con NH_4Cl sat. y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con Et_2O y los orgánicos combinados se secaron y se concentró para dar un aceite amarillo. La purificación por cromatografía en gel de sílice (10%-20% EtOAc /hexanos) dio (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris-aliloxi-6-aliloximetil-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-tetrahydro-piran-2-ol (0,95 g, 1,63 mmol, 22%) en forma de aceite incoloro. MS (ES+) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+ = 602$.

E. Preparación de (2R,3R,4S)-2,3,4,6-tetrakis-aliloxi-1-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-hexano-1,5-diona. A una solución de compuesto del paso D (0,93 g, 1,59 mmol) en CH_2Cl_2 (25 ml) se agregó periodinano Dess-Martin (0,68 g, 1,59 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora y luego se agregó una segunda porción de periodinano Dess-Martin (1 equiv.). Se continuó agitando durante otra hora y luego la reacción se detuvo con NaOH 1N (~4 ml). Se agregó H_2O y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 , se secó y se concentró para dar un sólido ceroso amarillo. La purificación por cromatografía en gel de sílice (15%-20% EtOAc /hexanos) dio (2R,3R,4S)-2,3,4,6-tetrakis-aliloxi-1-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-hexano-1,5-diona (0,60 g, 1,03 mmol, 65%) como un sólido blanco. MS (ES+) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+ = 600$.

F. Preparación de (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-tris-aliloxi-2-aliloximetil-6-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-piperidina. A una solución de compuesto del paso E (0,60 g, 1,03 mmol) en MeOH (12 ml) se agregó 4 Å MS seguido por formato de amonio (0,13 g, 2,06 mmol). Luego se agregó NaBH_3CN (0,14 g, 2,3 mmol) en una porción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora 30

minutos. La mezcla de reacción luego se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en gel de sílice (10%-20% EtOAc/hexanos) dio (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-tris-aliloxi-2-aliloximetil-6-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-piperidina (155 mg, 0,27 mmol, 27%). MS (ES+) $[M+H]^+ = 568$.

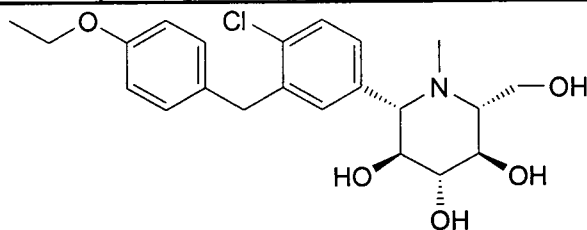
G. Preparación de (2S,3S,4R,5R,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-tris-[(E)-propenil]oxi-6-[(E)-propenil]oximetil-piperidina. Se agitó $Ir(COD)[PCH_3Ph_2]PF_6$ (8 mg, 30 mol%) en THF (0,3 ml) bajo una atmósfera de H_2 hasta que el color cambió de rojo a amarillo pálido (~5 minutos). Luego se agregó compuesto del paso F (19 mg, 0,033 mol) en THF (0,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 45 minutos y luego se concentró. La purificación por cromatografía en gel de sílice (20% EtOAc/hexanos) dio (2S,3S,4R,5R,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-tris-[(E)-propenil]oxi-6-[(E)-propenil]oximetil-piperidina (15 mg, 0,026 mmol, 80%) en forma de aceite incoloro. MS (ES+) $[M+H]^+ = 568$.

H. Preparación de (2S,3S,4R,5R,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-hidroximetil-piperidin-3,4,5-triol. Se disolvió compuesto del paso G (15 mg, 0,026 mmol) en una solución de THF/AcOH/1NHCl (0,2 ml:0,3 ml:0,15 ml) y se calentó a 70°C durante 30 minutos. La mezcla se concentró para dar un aceite amarillo pálido. La purificación por HPLC preparativa (sunfire C18, 30x100 mm, 5 μ m, 10%-100% B durante 15 minutos) dio (2S,3S,4R,5R,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-hidroximetil-piperidin-3,4,5-triol (5 mg, 0,012 mmol, 46%) como un sólido blanco. MS (ES+) $[M+H]^+ = 408$.

^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,36 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,12 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,81 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 4,05 (m, 2H), 4,00 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H),

3,92 (dd, $J = 3,0\text{Hz}$ y $10,8\text{Hz}$, 1H), 3,58 (dd, $J = 7,6\text{Hz}$ y $11,1\text{Hz}$, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,26-3,36 (m, 3H), 2,70 (m, 1H), 1,37 (t, $J = 7,1\text{Hz}$, 3H).

6.23. Ejemplo 23: Síntesis de (2S,3S,4R,5R,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-hidroximetil-1-metil-piperidin-3,4,5-triol



A. Preparación de (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-tris-aliloxi-2-aliloximetil-6-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-1-metil-piperidina. A una solución de compuesto del Ejemplo 22, Paso F (135 mg, 0,24 mmol) en MeCN se agregó K_2CO_3 (164 mg, 1,19 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos y luego se agregó MeI (676 mg, 4,76 mmol). Se continuó agitando a temperatura ambiente por 8 horas, luego la mezcla se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en gel de sílice (10% EtOAc/hexanos) dio (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-tris-aliloxi-2-aliloximetil-6-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-1-metil-piperidina (90mg, 0,15mmol, 65%) en forma de aceite incoloro. MS (ES+) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 582$.

B. Preparación de (2S,3S,4R,5R,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-1-metil-3,4,5-tris-(((E)-propenil)oxi)-6-(((E)-propenil)oximetil)-piperidina. Se agitó $\text{Ir}(\text{COD})[\text{PCH}_3\text{Ph}_2]\text{PF}_6$ (27 mg, 30 mol%) en THF (1 ml) bajo una atmósfera de H_2 hasta que el color cambió de rojo a amarillo pálido (~5 minutos). Luego se agregó compuesto del paso A (62 mg, 0,11 mol) en THF (1,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 45 minutos y luego se concentró. La purificación por cromatografía en gel de sílice (20% EtOAc/hexanos) dio (2S,3S,4R,5R,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-1-metil-3,4,5-tris-(((E)-

propenil)oxi]-6-[[((E)-propenil)oximetil]-piperidina (62 mg, 0,11 mmol, 100%) en forma de aceite incoloro. MS (ES+) [M+H]⁺ = 582.

C. Preparación de (2S,3S,4R,5R,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-hidroximetil-1-metil-piperidin-3,4,5-triol. Se disolvió compuesto del paso B (54 mg, 0,093 mmol) en una solución de THF/AcOH/1NHCl (0,5 ml:0,6 ml:0,30 ml) y se calentó a 70°C durante 30 minutos. La mezcla se concentró para dar un aceite amarillo pálido . La purificación por HPLC preparativa (sunfire C18, 30x100 mm, 5 µm, 10%-100% B a lo largo de 15 minutos) dio (2S,3S,4R,5R,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-hidroximetil-1-metil-piperidin-3,4,5-triol (22 mg, 0,052 mmol, 56%) como un sólido blanco. MS (ES+) [M+H]⁺ = 422.

¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,31 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,07 (d, J = 8,8Hz, 2H), 6,77 (d, J = 8,8Hz, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,96 (q, J = 7,1Hz, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,52 (dd, J = 9,4Hz y 9,4Hz, 1H), 3,23-3,32 (m, 3H), 2,88(d, J = 8,8Hz, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,34 (t, J = 7,1Hz, 3H).

6.24. Compuestos adicionales

Usando los procedimientos descritos en la presente y los métodos conocidos en el arte, se prepararon los compuestos adicionales que se enumeran en la Tabla 1. Los inhibidores de SGLT2 más potentes se marcan con un asterisco.

Tabla 1

Compuesto	Fórmula molecular	MS (M+H) ⁺
(2S,3R,4R,5S)-2-[3-(4-Etoxi-bencil)-fenil]-6-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol*	C ₂₁ H ₂₆ O ₆	374

(2S,3R,4R,5S,6S)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-(2-hidroxi-etoxi)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol*	$C_{22}H_{27}ClO_7$	438,1
(3S,4R,5R,6S)-2-Benciloxi-6-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-tetrahidro-piran-3,4,5-triol*	$C_{27}H_{29}ClO_6$	484,1
(2S,3R,4R,5S)-2-(4'-Etoxi-bifenil-3-il)-6-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol*	$C_{20}H_{24}O_6$	378 (M+NH ₃) ⁺
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol*	$C_{22}H_{24}ClF_3O_6$	476,1
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-(2-metoxi-etoxi)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol*	$C_{23}H_{29}ClO_7$	452,1
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-(2-dimetilamino-etoxi)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol*	$C_{24}H_{32}ClNO_6$	466,1
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-propilsulfanil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol*	$C_{23}H_{29}ClO_5S$	452
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-imidazol-1-il-tetrahidro-piran-3,4,5-triol	$C_{23}H_{25}ClN_2O_5$	445,1
metiléster de ácido {(3S,4R,5R,6S)-6-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidro-piran-2-iloxi}- acético *	$C_{23}H_{27}ClO_8$	466,1
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-(4-metil-piperidin-1-il)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol	$C_{26}H_{34}ClNO_5$	475,1
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-(5-metil-thiazol-2-ilamino)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol	$C_{24}H_{27}ClN_2O_5S$	491
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-fenoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol*	$C_{26}H_{27}ClO_6$	470,1

N-((2S,3S,4R,5R,6S)-6-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidro-piran-2-il)-N-metil-acetamida	$C_{23}H_{28}ClNO_6$	450
(2S,3S,4R,5S,6S)-4,5-diacetoxi-6-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-2-metoxi-tetrahidro-piran-3-iléster de ácido acético	$C_{27}H_{31}ClO_9$	552 (M+NH ₃) ⁺
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-fenoxi)-fenil]-6-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol	$C_{20}H_{23}ClO_7$	428 (M+NH ₃) ⁺
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-fenil]-6-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol*	$C_{19}H_{21}ClO_6S$	430 (M+NH ₃) ⁺
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-(4-metoxi-bencenosulfonil)-fenil]-6-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol	$C_{19}H_{21}ClO_7S$	429
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-(3-hidroxi-propoxi)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol*	$C_{23}H_{29}ClO_7$	452,2
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-(2-hidroxi-etilsulfanil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol*	$C_{22}H_{27}ClO_6S$	472 (M+NH ₃) ⁺
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-(2-mercapto-etoxi)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol*	$C_{22}H_{27}ClO_6S$	456,3
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-(2,3-dihidroxi-propoxi)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol*	$C_{23}H_{29}ClO_8$	468,2
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-[4-(2-metoxi-etoxi)-bencil]-fenil]-6-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol*	$C_{22}H_{27}ClO_7$	456 (M+NH ₃) ⁺
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-etilsulfanil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol*	$C_{22}H_{27}ClO_5S$	456 (M+NH ₃) ⁺

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-metilsulfanil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol*	$C_{21}H_{25}ClO_5S$	442 (M+NH ₃) ⁺
[2-Cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-trihidroxi-6-metoxi-tetrahidro-piran-2-il)-fenil]-(4-etoxi-fenil)-metanona*	$C_{21}H_{23}ClO_7$	423
(2S,3R,4R,5S,6S)-2-{4-Cloro-3-[(4-etoxi-fenil)-hidroxi-metil]-fenil}-6-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol*	$C_{21}H_{25}ClO_7$	407
(2S,3R,4R,5S)-2-[3-(4-Etoxi-bencil)-4-metil-fenil]-6-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol*	$C_{22}H_{28}O_6$	406 (M+NH ₃) ⁺
(2S,3R,4R,5S)-2-{4-Cloro-3-[4-(2-metilsulfanil-etoxi)-bencil]-fenil}-6-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol*	$C_{22}H_{27}ClO_6S$	472 (M+NH ₃) ⁺
(2S,3R,4R,5S)-2-{4-Cloro-3-[4-(piridin-4-iloxi)-bencil]-fenil}-6-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol*	$C_{24}H_{24}ClNO_6$	458
(2S,3R,4R,5S,6S)-2-(4-Cloro-3-{(4-etoxi-fenil)-[(Z)-propilimino]-metil}-fenil)-6-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol	$C_{24}H_{30}ClNO_6$	464
(2S,3R,4R,5S)-2-{4-Cloro-3-[4-(thiazol-2-iloxi)-bencil]-fenil}-6-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol*	$C_{22}H_{22}ClNO_6S$	464
(2S,3R,4R,5S)-2-{4-Cloro-3-[4-(pirimidin-5-iloxi)-bencil]-fenil}-6-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol*	$C_{23}H_{23}ClN_2O_6$	459
(2S,3R,4R,5S)-2-{4-Cloro-3-[4-(2,6-dimetoxi-pirimidin-4-iloxi)-bencil]-fenil}-6-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol*	$C_{25}H_{27}ClN_2O_8$	519

2-((2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahydro-piran-2-ilsulfanil)-acetamida*	$C_{22}H_{26}ClNO_6S$	468,1
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-(furan-2-ilmetilsulfanil)-tetrahydro-piran-3,4,5-triol*	$C_{25}H_{27}ClO_6S$	490,1
(2S,3R,4R,5S,6S)-2-{4-Cloro-3-[(4-etoxi-fenil)-imino-metil]-fenil}-6-metoxi-tetrahydro-piran-3,4,5-triol	$C_{21}H_{24}ClNO_6$	422
(2S,3R,4R,5S,6S)-2-{3-[(4-Etoxi-fenil)-hidroxi-metil]-fenil}-6-metoxi-tetrahydro-piran-3,4,5-triol	$C_{21}H_{26}O_7$	390
benciléster del ácido (2S,3S,4S,5R)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-piperidin-1-carboxílico	$C_{28}H_{30}ClNO_6$	511
alilamida de ácido (2S,3S,4S,5R)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-piperidin-1-carboxílico *	$C_{24}H_{29}ClN_2O_5$	461
N-(2-((2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahydro-piran-2-ilsulfanil)-etil)-acetamida*	$C_{24}H_{30}ClNO_6S$	496,1
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-(2,2,2-trifluoro-etilsulfanil)-tetrahydro-piran-3,4,5-triol*	$C_{22}H_{24}ClF_3O_5S$	492,1
(2S,3R,4R,5S,6S)-2-{4-Cloro-3-[1-(4-etoxi-fenil)-1-hidroxi-etil]-fenil}-6-metoxi-tetrahydro-piran-3,4,5-triol	$C_{22}H_{27}ClO_7$	438

O-{4-[2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-trihidroxi-6-metoxi-tetrahidro-piran-2-il)-bencil]-fenil} ester*de ácido dimetil-tiocarbámico	$C_{22}H_{26}ClNO_6S$	468
(2S,3R,4R,5S,6S)-2-{3-[1-(4-Etoxi-fenil)-etil]-fenil}-6-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol	$C_{22}H_{28}O_6$	406 (M+NH ₃) ⁺
(2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidro-piran-2-iléster de ácido Dietil-ditiocarbámico	$C_{25}H_{32}ClNO_5S_2$	526,2
(2S,3R,4R,5S,6S)-2-(4-Cloro-3-{4-[(R)-(tetrahidro-furan-3-il)oxi]-bencil}-fenil)-6-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol*	$C_{23}H_{27}ClO_7$	468 (M+NH ₃) ⁺
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-etansulfinil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol*	$C_{22}H_{27}ClO_6S$	455
(2S,3R,4R,5S)-2-{4-Cloro-3-[4-((S)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-bencil]-fenil}-6-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol*	$C_{24}H_{30}ClNO_6$	522 (M-H+Ac)
(2S,3R,4R,5S)-2-{4-Cloro-3-[4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-bencil]-fenil}-6-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol*	$C_{24}H_{29}ClO_7$	523 (M-H+Ac)
(2S,3R,4R,5S)-2-(4-Cloro-3-{4-hidroxi-3-[1-(2-metilamino-etil)-alil]-bencil}-fenil)-6-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol	$C_{25}H_{32}ClNO_6$	478
(2S,3R,4R,5S)-2-{4-Cloro-3-[4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-bencil]-fenil}-6-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol*	$C_{25}H_{32}ClNO_6$	478

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-metanosulfinil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol*	$C_{21}H_{25}ClO_6S$	441
(2S,3S,4S,5R)-1-Bencil-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-piperidin-3,4,5-triol*	$C_{27}H_{30}ClNO_4$	468
(2S,3R,4R,5S)-2-{3-[4-(2-Benciloxi-etoxi)-bencil]-4-cloro-fenil}-6-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol*	$C_{28}H_{31}ClO_7$	532 (M+NH ₃) ⁺
(2S,3R,4R,5S)-2-{3-[4-(2-Hidroxi-etoxi)-bencil]-fenil}-6-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol*	$C_{21}H_{26}O_7$	408 (M+NH ₃) ⁺
(2S,3R,4R,5S)-2-{4-Cloro-3-[4-(2-hidroxi-etoxi)-bencil]-fenil}-6-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol*	$C_{21}H_{25}ClO_7$	442 (M+NH ₃) ⁺
2-[(2S,3S,4S,5R)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-piperidin-1-il]-acetamida*	$C_{22}H_{27}ClN_2O_5$	435
(2S,3S,4S,5R)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-1-isobutil-piperidin-3,4,5-triol*	$C_{24}H_{32}ClNO_4$	492 (M-H+Ac)
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-(2-metil-tetrahidro-furan-3-ilsulfanil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol*	$C_{25}H_{31}ClO_6S$	512 (M+NH ₃) ⁺
Ácido (R)-2-Amino-3-[(2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidro-piran-2-ilsulfanil]-propiónico*	$C_{23}H_{28}ClNO_7S$	498
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-ciclopentilsulfanil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol*	$C_{25}H_{31}ClO_5S$	496 (M+NH ₃) ⁺
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-ciclohexilsulfanil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol	$C_{26}H_{33}ClO_5S$	510 (M+NH ₃) ⁺

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-(3-metil-butilsulfanil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol*	C ₂₅ H ₃₃ ClO ₅ S	498 (M+NH ₃) ⁺
(2S,3R,4R,5S)-2-[3-(4-Etoxi-bencil)-fenil]-6-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol*	C ₂₇ H ₃₁ ClO ₉	552 (M+NH ₃) ⁺
1-((2S,3S,4S,5R)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-piperidin-1-il)-etanona*	C ₂₂ H ₂₆ ClNO ₅	420
benciléster de ácido (2S,3S,4S,5R)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-piperidin-1-carboxílico	C ₂₈ H ₃₀ ClNO ₆	529 [M+NH ₄] ⁺
(2S,3S,4S,5R)-1-Bencil-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-piperidin-3,4,5-triol*	C ₂₇ H ₃₀ ClNO ₄	468
2-((2S,3S,4S,5R)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-piperidin-1-il)-acetamida*	C ₂₂ H ₂₇ ClN ₂ O ₅	435
(2S,3S,4S,5R)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-1-isobutil-piperidin-3,4,5-triol*	C ₂₄ H ₃₂ ClNO ₄	492 [M+Ac] ⁻
(3S,4R,5R)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-hidroximetil-piperidin-3,4,5-triol*	C ₂₁ H ₂₆ ClNO ₅	408

6.25. **Ensayo *in vitro* de inhibición de SGLT2 humano**

Se clonó cotransportador de tipo 2 de sodio/glucosa humano (SGLT2; número de acceso P31639; GI:400337) en un vector pIRESpuro2 para la expresión en mamíferos (construcción HA-SGLT2-pIRESpuro2).

Se transfectaron células HEK293 con el HA-SGLT2 humano-vector pIRESpuro2 y se seleccionó la línea celular estable en volumen en presencia de 0,5 µg/ml de puomicina. Se mantuvieron células humanas con HA-SGLT2

en medio DMEM que contenía 10% de FBS, 1% de GPS y 0,5 µg/ml de puromicina.

Las células HEK293 que expresaban el HA-SGLT2 humano se sembraron en placas de 384 cavidades (30,000 células/cavidad) en medio DMEM que contenía 10% de FBS, 1% de GPS y 0,5 µg/ml de puromicina, luego se incubaron durante toda la noche a 37°C, 5% de CO₂. Luego, las células se lavaron con solución amortiguadora de pH de absorción (NaCl 140 mM, KCl 2 mM, CaCl₂ 1 mM, MgCl₂ 1 mM, HEPES 10 mM, Tris 5 mM, 1 mg/ml de albúmina de suero bovino (BSA), pH 7,3). A las células se les agregaron veinte microlitros de solución amortiguadora de pH de absorción con compuestos de prueba o sin ellos. Luego, a las células se les agregaron 20 microlitros de solución amortiguadora de pH de absorción que contenía ¹⁴C-AMG (100 nCi). Las placas con células se incubaron a 37°C, 5% de CO₂ durante 1-2 horas. Luego de lavar las células con solución amortiguadora de pH de absorción, se agregó fluido de centelleo (40 microlitros/cavidad) y se midió la absorción de ¹⁴C-AMG por conteo de radioactividad usando un contador de centelleo (TopCoulter NXT; Packard Instruments).

6.26. Ensayo *in vitro* de inhibición de SGLT1 humano

Se clonó el cotransportador de tipo 1 de sodio/glucosa humano (SGLT1; número de acceso NP_000334; GI: 4507031) en vector pIRESpuro2 para la expresión en mamíferos (construcción: HA-SGLT1-pIRESpuro2).

Se transfectaron células HEK293 con el HA-SGLT1 humano-vector pIRESpuro2 y se seleccionó la línea celular estable en volumen en presencia de 0,5 µg/ml de puromicina. Las células humanas con HA-SGLT1 se mantuvieron en medio DMEM que contenía 10% de FBS, 1% de GPS y 0,5

µg/ml de puromicina.

Las células HEK293 que expresaban el HA-SGLT1 humano se sembraron en placas de 384 cavidades (30,000 células/cavidad) en medio DMEM que contenía 10% de FBS, 1% de GPS y 0,5 µg/ml de puromicina, luego se incubaron durante toda la noche a 37°C, 5% de CO₂. Luego, las células se lavaron con solución amortiguadora de pH de absorción (NaCl 140 mM, KCl 2 mM, CaCl₂ 1 mM, MgCl₂ 1 mM, HEPES 10 mM, Tris 5 mM, 1 mg/ml de albúmina de suero bovino (BSA), pH 7,3). A las células se les agregaron veinte microlitros de solución amortiguadora de pH de absorción con compuestos de prueba o sin ellos. Luego, a las células también se les agregaron 20 microlitros de solución amortiguadora de pH de absorción que contenía ¹⁴C-AMG (100 nCi). Las placas con células se incubaron a 37°C, 5% de CO₂ durante 1-2 horas. Luego de lavar las células con solución amortiguadora de pH de absorción, se agregó fluido de centelleo (40 microlitros/cavidad) y se midió la absorción de ¹⁴C-AMG por conteo de radioactividad usando un contador de centelleo (TopCoulter NXT; Packard Instruments).

6.27. Valores calculados de IC₅₀

La IC₅₀ de un compuesto con respecto a un determinado objetivo se obtiene por ajuste de los datos relevantes, usando el algoritmo de Levenburg Marquardt, a la ecuación:

$$y = A + ((B-A)/(1+((C/x)^D)))$$

donde A es el mínimo y el valor B es el máximo y el valor C es la IC₅₀; y D es la pendiente. El cálculo de la IC₅₀ se lleva a cabo usando el software XLFit4 (ID Business Solutions Inc., Bridgewater, NJ 08807) para Microsoft Excel (la

anterior ecuación es el modelo 205 de dicho software).

6.28. Efecto *in vivo* de los compuestos

Los efectos farmacológicos de los compuestos de la invención se determinaron usando seis ratones machos albinos c57 tratados con droga y seis tratados con vehículo ayunados con una dieta con un alto contenido graso del 45% y alojados individualmente en una jaula metabólica de Nalgene. A los ratones se les suministró agua potable y pasta de dieta con alto contenido graso (2 partes de dieta a 1 parte de agua) a voluntad.

Los compuestos se suministraron de dos maneras. En la primera, los ratones se alimentaron de manera forzada con droga o vehículo el día 1 con un volumen de dosis de 5 ml/kg. El volumen de orina completo se recogió durante las siguientes 24 horas en el colector de orina de la jaula metabólica de plástico. Diariamente se realizaron mediciones de peso corporal del ratón, consumo de agua, consumo de alimento (tomando en consideración la evaporación de agua de la pasta), y volumen de orina. La orina se recogió diariamente, se centrifugó, y se evaluó la concentración de glucosa usando un Cobas Autoanalyzer. El resultado final de miligramos de glucosa excretada por día se calculó a partir del volumen total de orina y la concentración de glucosa en orina.

En el segundo método, los compuestos se suministraron en la dieta. Esto se llevó a cabo mezclando el compuesto de prueba en la pasta de la dieta con alto contenido graso a la concentración apropiada, tomando en consideración la línea de base de peso corporal y la línea de base del consumo de alimento. La pasta que contenía la droga se volvió a suministrar en exceso cada día. La cantidad de compuesto suministrado por día se confirmó

calculando el peso corporal y el consumo de alimento del animal.

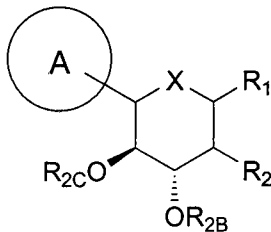
La Figura 1 muestra el efecto de cuatro compuestos de la invención (A, B, C y D), cuando se dosificaron en forma oral una vez a 30 mg/kg, sobre la cantidad de glucosa excretada durante las 24 horas luego de la dosificación. Para comparación, los animales de control excretaron aproximadamente 1 mg de glucosa durante las 24 horas.

Todas las publicaciones (*por ejemplo*, patentes y solicitudes de patente) que se citaron anteriormente se incorporan aquí como referencia en su totalidad.

REIVINDICACIONES

Se reivindica lo siguiente:

1. Un compuesto de la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en donde:

A es arilo, cicloalquilo, o heterociclo opcionalmente sustituido;

X es O, S o NR₃;

cuando X es O, R₁ es OR_{1A}, SR_{1A}, SOR_{1A}, SO₂R_{1A} o N(R_{1A})₂;

cuando X es S, R₁ es hidrógeno, OR_{1A}, SR_{1A}, SOR_{1A}, o SO₂R_{1A};

cuando X es NR₃, R₁ es OR_{1A}, SR_{1A}, SOR_{1A}, SO₂R_{1A}, o R_{1A};

cada R_{1A} es en forma independiente hidrógeno o alquilo, arilo o heterociclo opcionalmente sustituido;

R₂ es flúor o OR_{2A};

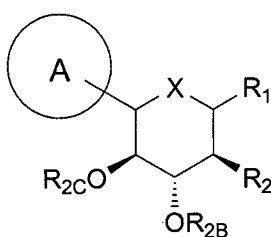
cada uno de R_{2A}, R_{2B}, y R_{2C} es en forma independiente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, C(O)alquilo, C(O)arilo o arilo;

R₃ es hidrógeno, C(O)R_{3A}, CO₂R_{3A}, CON(R_{3B})₂, o alquilo, arilo o heterociclo opcionalmente sustituido;

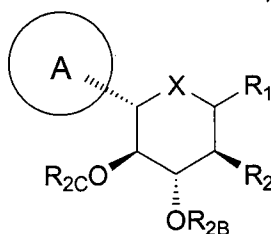
cada R_{3A} es en forma independiente alquilo o arilo opcionalmente sustituido; y

cada R_{3B} es en forma independiente hidrógeno o alquilo o arilo opcionalmente sustituido.

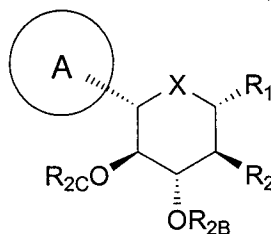
2. El compuesto de la reivindicación 1, que es de la fórmula:



3. El compuesto de la reivindicación 2, que es de la fórmula:



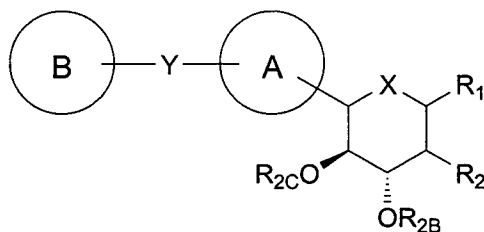
4. El compuesto de la reivindicación 3, que es de la fórmula:



5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde A es arilo o heterociclo de 6 miembros opcionalmente sustituido.
6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde A es heterociclo de 5 miembros opcionalmente sustituido.
7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde A es un heterociclo bicíclico fusionado opcionalmente sustituido.
8. El compuesto de la reivindicación 1, en donde X es O.
9. El compuesto de la reivindicación 1, en donde X es S.
10. El compuesto de la reivindicación 1, en donde X es NR_3 .
11. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R_1 es OR_{1A} .
12. El compuesto de la reivindicación 11, en donde R_{1A} es hidrógeno.

13. El compuesto de la reivindicación 11, en donde R_{1A} es alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilo inferior opcionalmente sustituido).
14. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R_1 es SR_{1A} .
15. El compuesto de la reivindicación 14, en donde R_{1A} es hidrógeno.
16. El compuesto de la reivindicación 14, en donde R_{1A} es alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilo inferior opcionalmente sustituido).
17. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R_1 es SOR_{1A} .
18. El compuesto de la reivindicación 17, en donde R_{1A} es hidrógeno.
19. El compuesto de la reivindicación 17, en donde R_{1A} es alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilo inferior opcionalmente sustituido).
20. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R_1 es SO_2R_{1A} .
21. El compuesto de la reivindicación 20, en donde R_{1A} es hidrógeno.
22. El compuesto de la reivindicación 20, en donde R_{1A} es alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilo inferior opcionalmente sustituido).
23. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R_1 es $N(R_{1A})_2$.
24. El compuesto de la reivindicación 23, en donde al menos un R_{1A} es hidrógeno.
25. El compuesto de la reivindicación 23, en donde al menos un R_{1A} es alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilo inferior opcionalmente sustituido).
26. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R_1 es hidrógeno.

27. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R_1 es R_{1A} .
28. El compuesto de la reivindicación 27, en donde R_{1A} es hidrógeno.
29. El compuesto de la reivindicación 27, en donde R_{1A} es alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilo inferior opcionalmente sustituido).
30. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R_2 es flúor.
31. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R_2 es OR_{2A} .
32. El compuesto de la reivindicación 31, en donde R_{2A} es hidrógeno.
33. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R_{2B} es hidrógeno.
34. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R_{2C} es hidrógeno.
35. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R_3 es hidrógeno.
36. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R_3 es alquilo inferior opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo opcionalmente sustituido).
37. Un compuesto de la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en donde:

- A es arilo, cicloalquilo, o heterociclo opcionalmente sustituido;
- B es arilo, cicloalquilo, o heterociclo opcionalmente sustituido;
- X es O, S o NR_3 ;
- Y es O, S, SO, SO_2 , NR_4 , $(C(R_5)_2)_p$, $(C(R_5)_2)_q-C(O)-(C(R_5)_2)_q$, $(C(R_5)_2)_q-C(O)O-(C(R_5)_2)_q$, $(C(R_5)_2)_q-OC(O)-(C(R_5)_2)_q$, $(C(R_5)_2)_q-C(O)NR_4-(C(R_5)_2)_q$, $(C(R_5)_2)_q-NR_4C(O)-(C(R_5)_2)_q$, o $(C(R_5)_2)_q-NR_4C(O)NR_4-(C(R_5)_2)_q$;
- cuando X es O, R_1 es OR_{1A} , SR_{1A} , SOR_{1A} , SO_2R_{1A} o $N(R_{1A})_2$;

cuando X es S, R_1 es hidrógeno, OR_{1A} , SR_{1A} , SOR_{1A} , o SO_2R_{1A} ;

cuando X es NR_3 , R_1 es OR_{1A} , SR_{1A} , SOR_{1A} , SO_2R_{1A} , o R_{1A} ;

cada R_{1A} es en forma independiente hidrógeno o alquilo, arilo o heterociclo opcionalmente sustituido;

R_2 es flúor o OR_{2A} ;

cada uno de R_{2A} , R_{2B} , y R_{2C} es en forma independiente hidrógeno, alquilo, $C(O)$ alquilo, $C(O)$ arilo, o arilo opcionalmente sustituido;

R_3 es hidrógeno, $C(O)R_{3A}$, CO_2R_{3A} , $CON(R_{3B})_2$, o alquilo, arilo o heterociclo opcionalmente sustituido;

cada R_{3A} es en forma independiente alquilo o arilo opcionalmente sustituido;

cada R_{3B} es en forma independiente hidrógeno o alquilo o arilo opcionalmente sustituido;

cada R_4 es en forma independiente hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

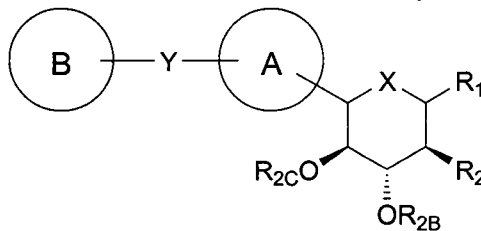
cada R_5 es en forma independiente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, ciano, OR_{5A} , SR_{5A} , o alquilo opcionalmente sustituido;

cada R_{5A} es en forma independiente alquilo opcionalmente sustituido;

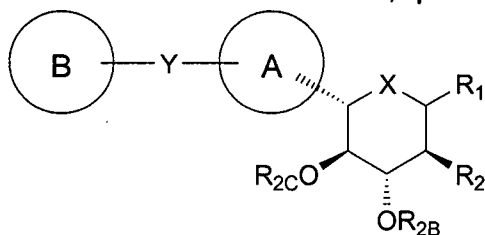
p es 0-3; y

cada q es en forma independiente 0-2.

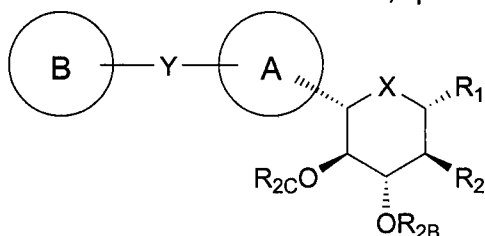
38. El compuesto de la reivindicación 37, que es de la fórmula:



39. El compuesto de la reivindicación 38, que es de la fórmula:



40. El compuesto de la reivindicación 39, que es de la fórmula:



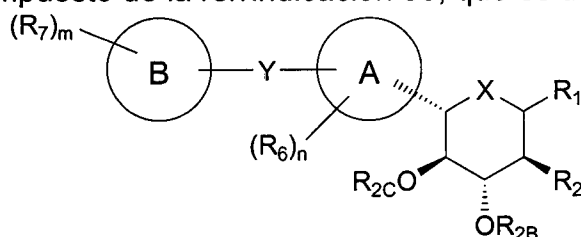
41. El compuesto de la reivindicación 40, en donde A es arilo o heterociclo de 6 miembros opcionalmente sustituido.
42. El compuesto de la reivindicación 40, en donde A es heterocilo de 5 miembros opcionalmente sustituido.
43. El compuesto de la reivindicación 40, en donde A es un heterocilo bicíclico fusionado opcionalmente sustituido.
44. El compuesto de la reivindicación 40, en donde B es arilo o heterociclo de 6 miembros opcionalmente sustituido.
45. El compuesto de la reivindicación 40, en donde B es heterocilo de 5 miembros opcionalmente sustituido.
46. El compuesto de la reivindicación 40, en donde B es un heterocilo bicíclico fusionado opcionalmente sustituido.
47. El compuesto de la reivindicación 40, en donde X es O.
48. El compuesto de la reivindicación 40, en donde X es S.
49. El compuesto de la reivindicación 40, en donde X es NR_3 .
50. El compuesto de la reivindicación 40, en donde Y es $(\text{C}(\text{R}_4)_2)_p$.

51. El compuesto de la reivindicación 50, en donde p es 1.
52. El compuesto de la reivindicación 40, en donde Y es $(C(R_5)_2)_q-C(O)-(C(R_5)_2)_q$.
53. El compuesto de la reivindicación 52, en donde cada q es en forma independiente 0 o 1.
54. El compuesto de la reivindicación 40, en donde R_1 es OR_{1A} .
55. El compuesto de la reivindicación 54, en donde R_{1A} es hidrógeno.
56. El compuesto de la reivindicación 54, en donde R_{1A} es alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilo inferior opcionalmente sustituido).
57. El compuesto de la reivindicación 40, en donde R_1 es SR_{1A} .
58. El compuesto de la reivindicación 57, en donde R_{1A} es hidrógeno.
59. El compuesto de la reivindicación 57, en donde R_{1A} es alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilo inferior opcionalmente sustituido).
60. El compuesto de la reivindicación 40, en donde R_1 es SOR_{1A} .
61. El compuesto de la reivindicación 60, en donde R_{1A} es hidrógeno.
62. El compuesto de la reivindicación 60, en donde R_{1A} es alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilo inferior opcionalmente sustituido).
63. El compuesto de la reivindicación 40, en donde R_1 es SO_2R_{1A} .
64. El compuesto de la reivindicación 63, en donde R_{1A} es hidrógeno.
65. El compuesto de la reivindicación 63, en donde R_{1A} es alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilo inferior opcionalmente sustituido).

66. El compuesto de la reivindicación 40, en donde R_1 es $N(R_{1A})_2$.
67. El compuesto de la reivindicación 66, en donde al menos un R_{1A} es hidrógeno.
68. El compuesto de la reivindicación 66, en donde al menos un R_{1A} es alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilo inferior opcionalmente sustituido).
69. El compuesto de la reivindicación 40, en donde R_1 es hidrógeno.
70. El compuesto de la reivindicación 40, en donde R_1 es R_{1A} .
71. El compuesto de la reivindicación 70, en donde R_{1A} es hidrógeno.
72. El compuesto de la reivindicación 70, en donde R_{1A} es alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilo inferior opcionalmente sustituido).
73. El compuesto de la reivindicación 40, en donde R_2 es flúor.
74. El compuesto de la reivindicación 40, en donde R_2 es OR_{2A} .
75. El compuesto de la reivindicación 74, en donde R_{2A} es hidrógeno.
76. El compuesto de la reivindicación 40, en donde R_{2B} es hidrógeno.
77. El compuesto de la reivindicación 40, en donde R_{2C} es hidrógeno.
78. El compuesto de la reivindicación 40, en donde R_3 es hidrógeno.
79. El compuesto de la reivindicación 40, en donde R_3 es alquilo inferior opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo opcionalmente sustituido).
80. El compuesto de la reivindicación 40, en donde R_4 es hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido.

81. El compuesto de la reivindicación 40, en donde cada R_5 es hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, CF_3).

82. El compuesto de la reivindicación 39, que es de la fórmula:



en donde:

cada R_6 es en forma independiente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, ciano, nitro, $C\equiv CR_{6A}$, OR_{6A} , SR_{6A} , SOR_{6A} , SO_2R_{6A} , $C(O)R_{6A}$, CO_2R_{6A} , CO_2H , $CON(R_{6A})(R_{6A})$, $CONH(R_{6A})$, $CONH_2$, $NHC(O)R_{6A}$, $NHSO_2R_{6A}$, o alquilo, arilo o heterociclo opcionalmente sustituido;

cada R_{6A} es en forma independiente alquilo, arilo o heterociclo opcionalmente sustituido;

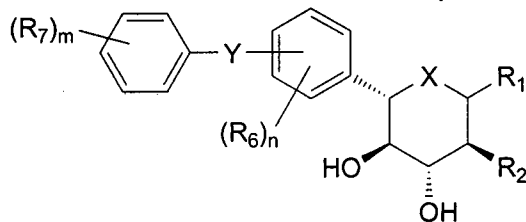
cada R_7 es en forma independiente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, ciano, nitro, $C\equiv CR_{7A}$, OR_{7A} , SR_{7A} , SOR_{7A} , SO_2R_{7A} , $C(O)R_{7A}$, CO_2R_{7A} , CO_2H , $CON(R_{7A})(R_{7A})$, $CONH(R_{7A})$, $CONH_2$, $NHC(O)R_{7A}$, $NHSO_2R_{7A}$, o alquilo, arilo o heterociclo opcionalmente sustituido;

cada R_{7A} es en forma independiente alquilo, arilo o heterociclo opcionalmente sustituido;

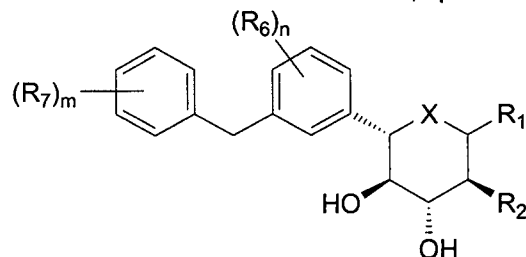
m es 1-3; y

n es 1-3.

83. El compuesto de la reivindicación 82, que es de la fórmula:



84. El compuesto de la reivindicación 83, que es de la fórmula:



85. El compuesto de la reivindicación 84, en donde X es O.
86. El compuesto de la reivindicación 84, en donde X es S.
87. El compuesto de la reivindicación 84, en donde X es NR_3 .
88. El compuesto de la reivindicación 84, en donde R_1 es OR_{1A} .
89. El compuesto de la reivindicación 84, en donde R_{1A} es hidrógeno.
90. El compuesto de la reivindicación 84, en donde R_{1A} es alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilo inferior opcionalmente sustituido).
91. El compuesto de la reivindicación 84, en donde R_1 es SR_{1A} .
92. El compuesto de la reivindicación 91, en donde R_{1A} es hidrógeno.
93. El compuesto de la reivindicación 91, en donde R_{1A} es alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilo inferior opcionalmente sustituido).
94. El compuesto de la reivindicación 84, en donde R_1 es SOR_{1A} .
95. El compuesto de la reivindicación 94, en donde R_{1A} es hidrógeno.

96. El compuesto de la reivindicación 94, en donde R_{1A} es alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilo inferior opcionalmente sustituido).

97. El compuesto de la reivindicación 84, en donde R_1 es SO_2R_{1A} .

98. El compuesto de la reivindicación 97, en donde R_{1A} es hidrógeno.

99. El compuesto de la reivindicación 97, en donde R_{1A} es alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilo inferior opcionalmente sustituido).

100. El compuesto de la reivindicación 84, en donde al menos un R_1 es $N(R_{1A})_2$.

101. El compuesto de la reivindicación 100, en donde al menos un R_{1A} es hidrógeno.

102. El compuesto de la reivindicación 100, en donde R_{1A} es alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilo inferior opcionalmente sustituido).

103. El compuesto de la reivindicación 84, en donde R_1 es hidrógeno.

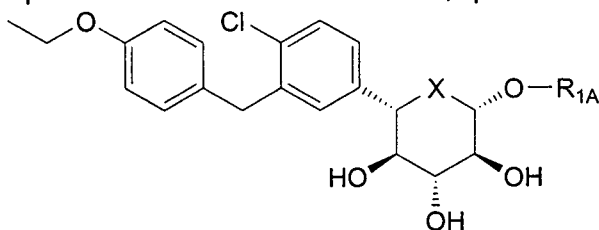
104. El compuesto de la reivindicación 84, en donde R_1 es R_{1A} .

105. El compuesto de la reivindicación 104, en donde R_{1A} es hidrógeno.

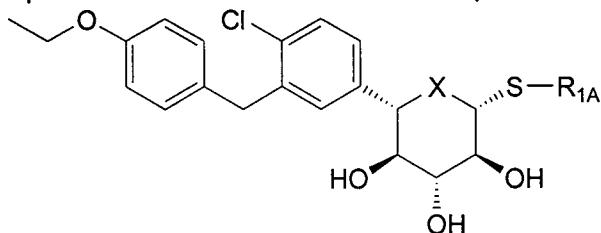
106. El compuesto de la reivindicación 104, en donde R_{1A} es alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilo inferior opcionalmente sustituido).

107. El compuesto de la reivindicación 84, en donde R_6 es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, OR_{6A} o alquilo inferior opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, etilo o isopropilo opcionalmente halogenado).

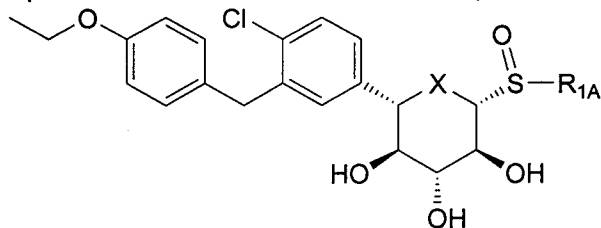
108. El compuesto de la reivindicación 107, en donde R_6 es hidrógeno.
109. El compuesto de la reivindicación 107, en donde R_6 es halógeno (por ejemplo, cloro).
110. El compuesto de la reivindicación 107, en donde R_6 es hidroxilo.
111. El compuesto de la reivindicación 107, en donde R_6 es OR_{6A} (por ejemplo, metoxi, etoxi).
112. El compuesto de la reivindicación 107, en donde R_6 es metilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, CF_3).
113. El compuesto de la reivindicación 84, en donde R_7 es hidrógeno, $C\equiv CR_{7A}$, OR_{7A} o alquilo inferior opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, etilo o isopropilo opcionalmente halogenado).
114. El compuesto de la reivindicación 113, en donde R_7 es hidrógeno.
115. El compuesto de la reivindicación 113, en donde R_7 es $C\equiv CR_{7A}$.
116. El compuesto de la reivindicación 115, en donde R_{7A} es arilo monocíclico o heterociclo opcionalmente sustituido (por ejemplo, con alquilo inferior o halógeno).
117. El compuesto de la reivindicación 113, en donde R_7 es OR_{7A} (por ejemplo, metoxi, etoxi).
118. El compuesto de la reivindicación 113, en donde R_7 es acetilenilo o metilo o etilo opcionalmente sustituido.
119. El compuesto de la reivindicación 84, que es de la fórmula:



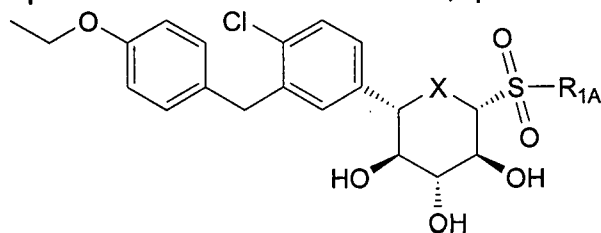
120. El compuesto de la reivindicación 84, que es de la fórmula:



121. El compuesto de la reivindicación 84, que es de la fórmula:



122. El compuesto de la reivindicación 84, que es de la fórmula:

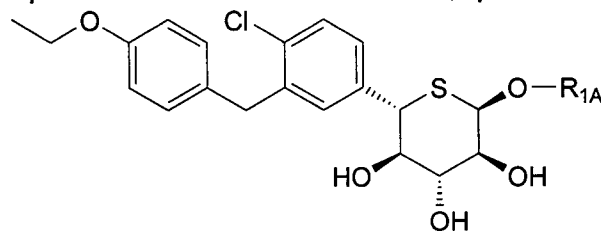


123. El compuesto de una de las reivindicaciones 119-122, en donde X es O.

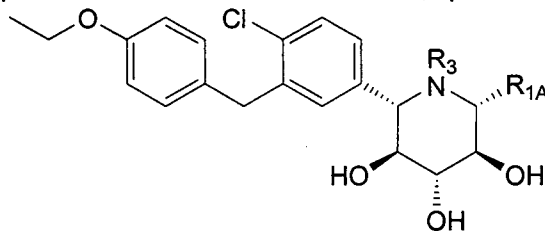
124. El compuesto de una de las reivindicaciones 119-122, en donde X es S.

125. El compuesto de una de las reivindicaciones 119-122, en donde X es NR₃.

126. El compuesto de la reivindicación 84, que es de la fórmula:

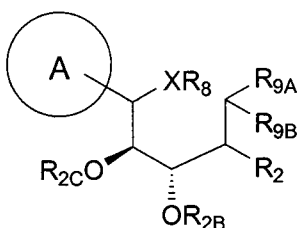


127. El compuesto de la reivindicación 84, que es de la fórmula:



128. El compuesto de una de las reivindicaciones 119-122, 126 o 127, en donde R_{1A} es hidrógeno o metilo o etilo opcionalmente sustituido.

129. Un compuesto de la fórmula:



II

o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en donde:

A es arilo, cicloalquilo, o heterociclo opcionalmente sustituido;

X es O o NR_3 ;

R_2 es flúor o OR_{2A} ;

cada uno de R_{2A} , R_{2B} , y R_{2C} es en forma independiente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, $C(O)$ alquilo, $C(O)$ arilo o arilo;

R_3 es hidrógeno o alquilo, arilo o heterociclo opcionalmente sustituido;

R_8 es hidrógeno o $C(O)R_{8A}$;

R_{8A} es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi o arilo;

R_{9A} y R_{9B} son cada uno en forma independiente OR_{9C} o SR_{9C} , o se toman juntos para dar O, S o NR_{9C} ; y

cada R_{9C} es en forma independiente alquilo, arilo o heterociclo opcionalmente sustituido.

130. El compuesto de la reivindicación 129, en donde A es arilo o heterociclo de 6 miembros opcionalmente sustituido.
131. El compuesto de la reivindicación 129, en donde A es heterocilo de 5 miembros opcionalmente sustituido.
132. El compuesto de la reivindicación 129, en donde A es un heterocilo bicíclico fusionado opcionalmente sustituido.
133. El compuesto de la reivindicación 129, en donde R_2 es flúor.
134. El compuesto de la reivindicación 129, en donde R_2 es OR_{2A} .
135. El compuesto de la reivindicación 134, en donde R_{2A} es hidrógeno.
136. El compuesto de la reivindicación 129, en donde R_{2B} es hidrógeno.
137. El compuesto de la reivindicación 129, en donde R_{2C} es hidrógeno.
138. El compuesto de la reivindicación 129, en donde R_3 es hidrógeno.
139. El compuesto de la reivindicación 129, en donde R_3 es alquilo inferior opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo opcionalmente sustituido).
140. El compuesto de la reivindicación 129, en donde R_8 es hidrógeno.
141. El compuesto de la reivindicación 129, en donde R_8 es $C(O)R_{8A}$.
142. El compuesto de la reivindicación 141, en donde R_{8A} es hidrógeno.
143. El compuesto de la reivindicación 141, en donde R_{8A} es alquilo o alcoxi.
144. El compuesto de la reivindicación 129, en donde R_{9A} y R_{9B} se toman juntos para dar O, S o NR_{9C} .

El compuesto de la reivindicación 144, en donde R_{9c} alquilo opcionalmente sustituido.

145. Un método para tratar, gestionar o prevenir una enfermedad o trastorno en un paciente, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de un compuesto de una de las reivindicaciones 1, 33 ó 129, donde la enfermedad o trastorno es aterosclerosis, enfermedad cardiovascular, diabetes (Tipo 1 ó 2), hiperglucemia, hipertensión, un trastorno debido a lípidos, obesidad, o Síndrome X.

146. El método de la reivindicación 151, CARACTERIZADO PORQUE la enfermedad o trastorno es diabetes de tipo 2.

147. Un método para inhibir actividad de SGLT2, la cual comprende contactar SGLT2 con una cantidad efectiva de un compuesto de una de las reivindicaciones 1, 33 o 129.

148. Un método para reducir la glucosa de sangre en un paciente, el cual comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de una de las reivindicaciones 1, 33 o 129.

149. Un método para aumentar la excreción de glucosa en la orina de un paciente, el cual comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de un compuesto de una de las reivindicaciones 1, 33 o 129.

150. Un método para restaurar la sensibilidad de insulina en un paciente, el cual comprende administrar a un paciente en necesidad de la misma una cantidad efectiva de un compuesto de una de las reivindicaciones 1, 33 o 129.

151. Un método para tratar, manejar o prevenir una enfermedad o desorden en un paciente, el cual comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente o profilácticamente efectiva de un compuesto de una de las reivindicaciones 1, 33 o 129, en donde la enfermedad o desorden es aterosclerosis, enfermedad cardiovascular, diabetes (tipo 1 o 2), hiperglicemia, hipertensión, un desorden lípido, obesidad, o Síndrome X.

152. El método de la reivindicación 151, en donde la enfermedad o desorden es diabetes tipo 2.

123

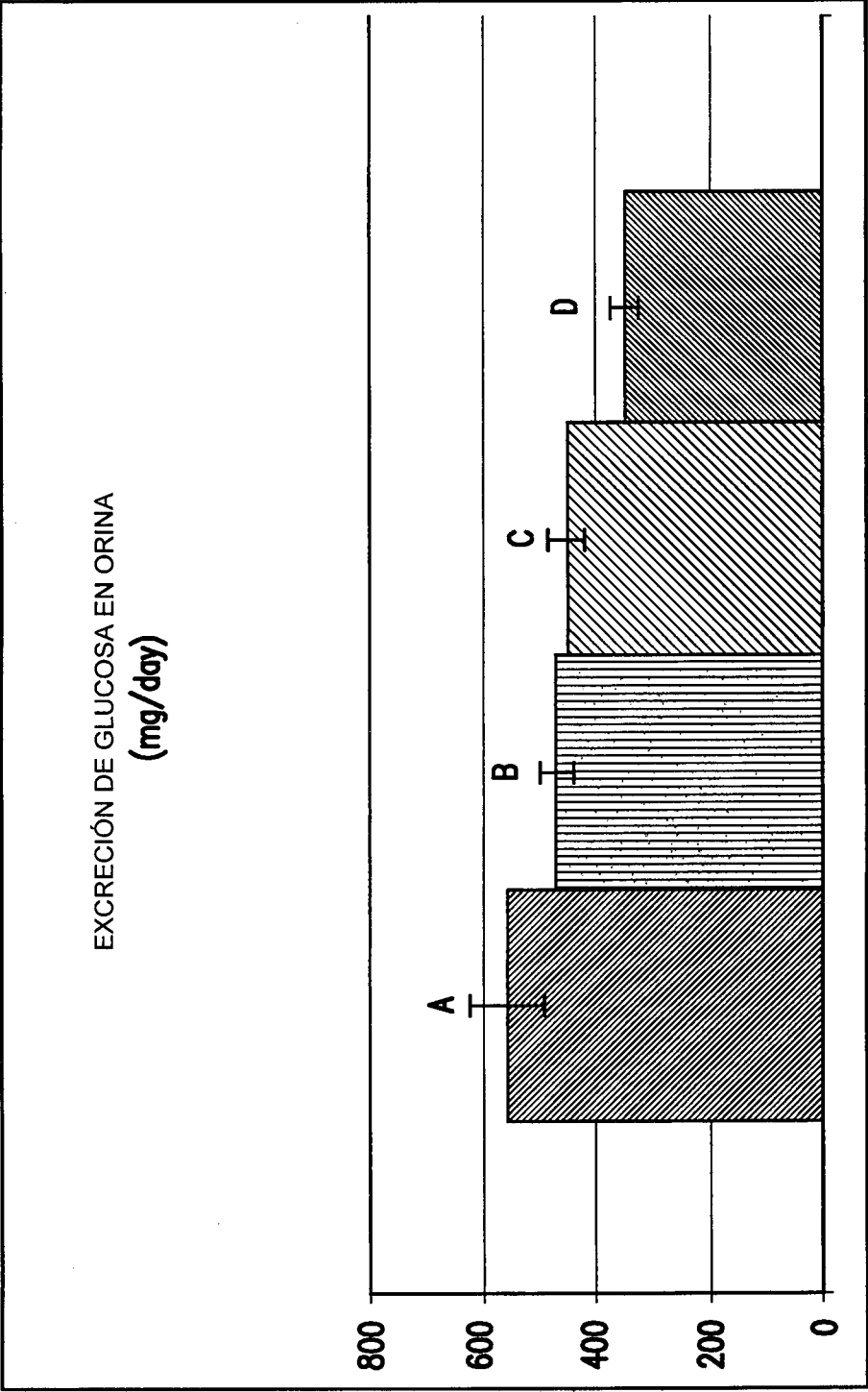


FIG. 1

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
10 April 2008 (10.04.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/042688 A2

(51) International Patent Classification:

C07D 211/46 (2006.01) A61K 31/35 (2006.01)
C07D 309/10 (2006.01) A61K 31/38 (2006.01)
C07D 335/02 (2006.01) A61K 31/435 (2006.01)
C07D 407/12 (2006.01) A61P 13/00 (2006.01)

Jersey 08619 (US). **KIMBALL, S. David** [US/US]; 13 Charred Oak Lane, East Windsor, New Jersey 08520 (US). **MABON, Ross** [GB/US]; 104 Heritage Boulevard, Apt. 1, Princeton, New Jersey 08540 (US). **RAWLINS, David B.** [US/US]; 219 Vernon Road, Morrisville, Pennsylvania 19067 (US).

(21) International Application Number:

PCT/US2007/079654

(74) Agent: **BACHRACH, Max**; Lexicon Pharmaceuticals, Inc., 8800 Technology Forest Place, The Woodlands, TX 77381 (US).

(22) International Filing Date:

27 September 2007 (27.09.2007)

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/848,156 29 September 2006 (29.09.2006) US
60/905,714 8 March 2007 (08.03.2007) US
60/948,780 10 July 2007 (10.07.2007) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **LEXICON PHARMACEUTICALS, INC.** [US/US]; 8800 Technology Forest Place, The Woodlands, TX 77381 (US).

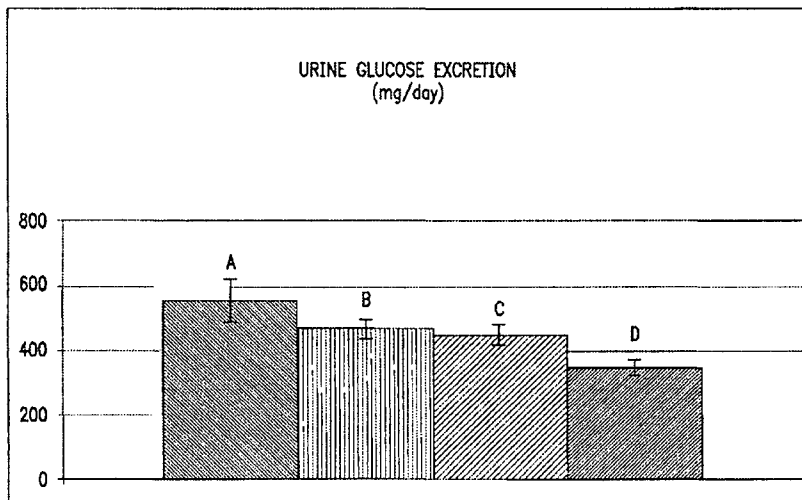
(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **HARRISON, Bryce A.** [US/US]; 102 Norcross Circle, Hamilton, New

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL,

[Continued on next page]

(54) Title: INHIBITORS OF SODIUM GLUCOSE CO-TRANSPORTER 2 AND METHODS OF THEIR USE



(57) Abstract: Compounds and pharmaceutical compositions comprising them are disclosed that may be useful for the treatment of diseases and disorders such as diabetes and obesity.

WO 2008/042688 A2

125
702



PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— *without international search report and to be republished
upon receipt of that report*

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
10 April 2008 (10.04.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/042688 A3

(51) International Patent Classification:

C07D 211/46 (2006.01) A61K 31/35 (2006.01)
C07D 309/10 (2006.01) A61K 31/38 (2006.01)
C07D 335/02 (2006.01) A61K 31/435 (2006.01)
C07D 407/12 (2006.01) A61P 13/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2007/079654

(22) International Filing Date:

27 September 2007 (27.09.2007)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/848,156 29 September 2006 (29.09.2006) US
60/905,714 8 March 2007 (08.03.2007) US
60/948,780 10 July 2007 (10.07.2007) US

(71) Applicant (for all designated States except US): LEX-
ICON PHARMACEUTICALS, INC. [US/US]; 8800
Technology Forest Place, The Woodlands, TX 77381 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): HARRISON,
Bryce A. [US/US]; 102 Norcross Circle, Hamilton, New
Jersey 08619 (US). KIMBALL, S. David [US/US]; 13
Charred Oak Lane, East Windsor, New Jersey 08520 (US).
MABON, Ross [GB/US]; 104 Heritage Boulevard, Apt.
1, Princeton, New Jersey 08540 (US). RAWLINS, David
B. [US/US]; 219 Vernon Road, Morrisville, Pennsylvania
19067 (US).

(74) Agent: BACHRACH, Max; Lexicon Pharmaceuticals,
Inc., 8800 Technology Forest Place, The Woodlands, TX
77381 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL,
PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA,
ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

(88) Date of publication of the international search report:
12 June 2008

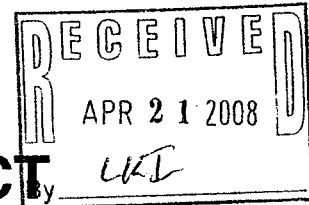
WO 2008/042688 A3

(54) Title: PHLORIZIN ANALOGS AS INHIBITORS OF SODIUM GLUCOSE CO-TRANSPORTER 2

(57) Abstract: Compounds and pharmaceutical compositions comprising them are disclosed that may be useful for the treatment of diseases and disorders such as diabetes and obesity.

127
709

PATENT COOPERATION TREATY



From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
LEXICON PHARMACEUTICALS, INC.
Attn. Bachrach, Max
8800 Technology Forest Place
The Woodlands, TX 77381
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing (day/month/year) 11/04/2008	
Applicant's or agent's file reference LEX-0834-PCT LEX-1000-WO-PCT	FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below
International application No. PCT/US2007/079654	International filing date (day/month/year) 27/09/2007
Applicant LEXICON PHARMACEUTICALS, INC.	

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.
3. ☐ **With regard to the protest** against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
- ☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

Shortly after the expiration of **18 months** from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within **19 months** from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase **until 30 months** from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, **within 20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority  European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Petronella Elsackers 
--	---

128
770

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Annexes B1 and B2).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, paragraph 296).

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference LEX-0834-PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2007/079654	International filing date (day/month/year) 27/09/2007	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 29/09/2006
Applicant LEXICON PHARMACEUTICALS, INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

PHLORIZIN ANALOGS AS INHIBITORS OF SODIUM GLUCOSE CO-TRANSPORTER 2

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract

730
112

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2007/079654

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D211/46 C07D309/10 C07D335/02 C07D407/12 A61K31/35
A61K31/38 A61K31/435 A61P3/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	HANDLON: "Sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors as potential antidiabetic agents" EXPERT OPIN. THER. PATENTS, vol. 15, no. 11, 2005, pages 1531-1540, XP002465936 cited in the application the whole document	1-128, 146-152
A	DE 10 2004 039096 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]) 23 February 2006 (2006-02-23) the whole document	1-128, 146-152
A	US 2006/189548 A1 (HIMMELSBACH FRANK [DE] ET AL) 24 August 2006 (2006-08-24) cited in the application the whole document	1-128, 146-152

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 January 2008

Date of mailing of the international search report

11/04/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fritz, Martin

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/079654

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search reportcovers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-128;146-152 (part)

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/SA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-128;146-152(part)

Compounds I, sub-groups and pharmaceutical compositions thereof; methods of treatment involving the use of these compounds

2. claims: 129-145;146-152(part)

Compounds II, sub-groups and pharmaceutical compositions thereof; methods of treatment involving the use of these compounds

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/079654

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 102004039096 A1	23-02-2006	NONE	
US 2006189548 A1	24-08-2006	AR 056185 A1	26-09-2007
		CA 2595257 A1	31-08-2006
		WO 2006089872 A1	31-08-2006

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2007/079654

International filing date (day/month/year)
27.09.2007

Priority date (day/month/year)
29.09.2006

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D211/46 C07D309/10 C07D335/02 C07D407/12 A61K31/35 A61K31/38 A61K31/435 A61P3/00

Applicant
LEXICON PHARMACEUTICALS, INC.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☒ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3016

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Fritz, Martin

Telephone No. +31 70 340-3024



135
172

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2007/079654

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

a. type of material:

- ☐ a sequence listing
- ☐ table(s) related to the sequence listing

b. format of material:

- ☐ on paper
- ☐ in electronic form

c. time of filing/furnishing:

- ☐ contained in the international application as filed.
- ☐ filed together with the international application in electronic form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

136
178

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2007/079654

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

- ☐ the entire international application
- ☒ claims Nos. 1-82(part), 146-152(part); 147-152 with respect to industrial applicability

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 147-152 with respect to industrial applicability relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☒ the claims, or said claims Nos. 1-82(part), 146-152(part) are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

see separate sheet

- ☒ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos. 129-145; 146-152(part)

- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

- ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b).

- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

- ☐ See Supplemental Box for further details

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2007/079654

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☒ In response to the invitation (Form PCT/ISA/206) to pay additional fees, the applicant has, within the applicable time limit:
- ☐ paid additional fees
 - ☐ paid additional fees under protest and, where applicable, the protest fee
 - ☐ paid additional fees under protest but the applicable protest fee was not paid
 - ☒ not paid additional fees
2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose not to invite the applicant to pay additional fees.
3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rule 13.1, 13.2 and 13.3 is
- ☐ complied with
 - ☒ not complied with for the following reasons:
see separate sheet
4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:
- ☐ all parts.
 - ☒ the parts relating to claims Nos. 1-128,146-152(part)

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-128,146-152</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-128,146-152</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-128,146</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

138

720

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claims 147-152 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv)/67.1(iv) PCT.

Present claims 1-82 and 146-152 relate to an extremely large number of possible products and their use. Support and disclosure in the sense of Article 6 and 5 PCT is to be found however for only a very small proportion of the products claimed. The non-compliance with the substantive provisions is to such an extent, that the search was performed taking into consideration the non-compliance in restricting the extent of the search of these claims to those claimed products which appear to be supported and a generalisation of their structural formulae (PCT Guidelines 9.19 and 9.23), i.e.

the compounds as defined in claims 37, wherein both A and B designate an optionally substituted phenyl,

pharmaceutical compositions thereof and methods of treatment involving these compounds.

Claims or parts thereof relating to inventions in respect of which no International search Report has been established need not be subject of the Written Opinion of the International Searching Authority (Rule 43 bis.1(b) PCT in combination with Rule 66.1(e) PCT. Consequently an examination will be carried out on that part of the first invention as identified below for which a search was actually carried out.

Re Item IV

Lack of unity of invention

The separate inventions are:

1. Claims 1-128; 146-152 (part)

Compounds I, sub-groups and pharmaceutical compositions thereof; methods of treatment involving the use of these compounds.

2. Claims 129-145; 146-152 (part)

Compounds II, sub-groups and pharmaceutical compositions thereof; methods of treatment involving the use of these compounds.

Non-unity reasoning:

Closest prior art is D1 which relates to compounds that are suitable for inhibiting SGLT2 activity.

The problem underlying the present case was to provide further compounds displaying this pharmacological activity.

This problem was allegedly solved by two different classes of compounds, namely I (as defined in claims 1-128) and II (as defined in claims 129-145). The only common structural feature of these two classes of compounds is the cyclic moiety A which is, according to the definition in claims 1 and 129, an optionally substituted aryl, cycloalkyl or heterocycle.

Unity of invention in the sense of Rule 13 PCT requires a single general concept (Rule 13.1 PCT) PCT which is expressed by the presence of a common technical feature which is not known in the art (Rule 13.2 PCT).

As all of the compounds disclosed in D1 which are suitable as SGLT2 inhibitors comprise a cyclic moiety within the definition of A according to independent claims 1 and 129, the present application lacks unity and has, by consequence, to be regarded as comprising at least two different inventions (vide supra).

Considering the grouping of the compounds, due account has been taken of the search-work involved. Furthermore the grouping followed in as far as possible the grouping as suggested by the claims as filed in combination with the compounds actually exemplified in the description.

It should, however, be noted that the grouping has been done primarily for search purposes, and that it does not necessarily imply that all compounds within one subject are linked by a common inventive concept.

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

- D1: HANDLON: "Sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors as potential antidiabetic agents" EXPERT OPIN. THER. PATENTS, vol. 15, no. 11, 2005, pages 1531-1540, XP002465936 cited in the application
- D2: DE 10 2004 039096 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]) 23 February 2006 (2006-02-23)

Discussion of invention 1:

Claims 147-152 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv)/67.1(iv) PCT. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

The following comments with regard to novelty and inventive step of claims 1-82 and 146-152 only relate to the subject-matter thereof which was actually searched (Art. 17(2) PCT), vide supra

Closest prior art is, as has already been mentioned above, D1.

The problem underlying the present application was to provide further compounds that are suitable as SGLT2 inhibitors.

This problem appears to have been solved, as it is stated in the description that four

representatives of the compounds have been tested and found to display the alleged pharmacological activities.

The compounds I themselves can, according to the meaning of X, be sub-divided in two different classes of compounds:

- i. Compounds I wherein X designates an oxygen or sulphur
- ii. Compounds I wherein X designates NR^3

The compounds I according to the present case as well as the compounds cited in D1 are structurally comparable to the naturally occurring compound phlorizin (cpd. 1 as cited in D1).

It is known from D1, that the oxygen of the heterocyclic ring present in phlorizin may be replaced by sulphur without having a negative influence on the pharmacological activity of the starting material.

It is, however, neither in D1 nor in any other document of the prior art, suggested to replace the oxygen against another heteroatom such as nitrogen.

Consequently the compounds I wherein X designates NR^3 cannot be considered obvious for the skilled man.

The compounds I according to the present case wherein X designates oxygen or sulphur can be distinguished from phlorizin and the other compounds listed in D1 insofar, as they are, due to the definition of R^1 , no glycosides.

A structural variation at this position is suggested only in D2 (cf. definition of X in claim 1 of this document), however all compounds actually exemplified therein are glycosides, and R^1 as defined for the compounds I of the present case is different from X as defined in D2.

The compounds I according to the present case wherein X designates oxygen or sulphur can therefore also not be considered obvious for the skilled man.

An inventive step in the sense of Article 33(3) PCT can, however, not be acknowledged for the subject-matter of claims 1-128 and 146-152 the reasons therefor being as follows:

The Applicant is entitled to claim all obvious modifications of what was described (cf.

Guidelines C-III, 6.2); alternative variations have to be supported by a certain number of examples (s. Guidelines C-II, 4.9) so that the breadth of the main claim represents a reasonable generalisation of what has been exemplified, and it can be assumed, that every compound falling within its scope actually provides a solution to the problem underlying the invention.

Non-limiting terms like "optionally substituted" (not being followed by a list of specific substituents) as used throughout the claims of the present application are, however, speculative in the sense of Article 33(3) PCT: They include a great variety of structural possibilities not yet explored by the applicant, the effect of which cannot be foreseen having regard to the problem underlying the present invention.

Non-limiting terms as cited above include

- chemical groups which are structurally so remote from those of the examples that the activity of molecules comprising them cannot be predicted within the limits of qualitative structure-activity-relationship considerations
- mutagenic and/or toxic groups
- known pharmacophoric groups with the same or a completely different activity thus leading to hybrid molecules or bio-conjugates with unpredictable biological activities, i.e. it cannot be foreseen, whether all possible molecules within the scope claimed provide a solution to the problem at all.

The applicant could - in order to overcome this objection - submit all information available to substantiate that all claimed compounds are an non-obvious solution to the problem underlying the application (cf. Article 33(3) PCT in conjunction with Articles 5 and 6 PCT) or, alternatively, restrict the claims concerned appropriately.

Possible steps after receipt of the international search report (ISR) and written opinion of the International Searching Authority (WO-ISA)

General information

For all international applications filed on or after 01/01/2004 the competent ISA will establish an ISR. It is accompanied by the WO-ISA. Unlike the former written opinion of the IPEA (Rule 66.2 PCT), the WO-ISA is not meant to be responded to, but to be taken into consideration for further procedural steps. This document explains about the possibilities.

Amending claims under Art. 19 PCT

Within 2 months after the date of mailing of the ISR and the WO-ISA the applicant may file amended claims under Art. 19 PCT directly with the International Bureau of WIPO. The PCT reform of 2004 did not change this procedure. For further information please see Rule 46 PCT as well as form PCT/ISA/220 and the corresponding Notes to form PCT/ISA/220.

Filing a demand for international preliminary examination

In principle, the WO-ISA will be considered as the written opinion of the IPEA. This should, in many cases, make it unnecessary to file a demand for international preliminary examination. If the applicant nevertheless wishes to file a demand this must be done before expiry of 3 months after the date of mailing of the ISR/ WO-ISA or 22 months after priority date, whichever expires later (Rule 54bis PCT). Amendments under Art. 34 PCT can be filed with the IPEA as before, normally at the same time as filing the demand (Rule 66.1 (b) PCT).

If a demand for international preliminary examination is filed and no comments/amendments have been received the WO-ISA will be transformed by the IPEA into an IPRP (International Preliminary Report on Patentability) which would merely reflect the content of the WO-ISA. The demand can still be withdrawn (Art. 37 PCT).

Filing informal comments

After receipt of the ISR/WO-ISA the applicant may file informal comments on the WO-ISA directly with the International Bureau of WIPO. These will be communicated to the designated Offices together with the IPRP (International Preliminary Report on Patentability) at 30 months from the priority date. Please also refer to the next box.

End of the international phase

At the end of the international phase the International Bureau of WIPO will transform the WO-ISA or, if a demand was filed, the written opinion of the IPEA into the IPRP, which will then be transmitted together with possible informal comments to the designated Offices. The IPRP replaces the former IPER (international preliminary examination report).

Relevant PCT Rules and more information

Rule 43 PCT, Rule 43bis PCT, Rule 44 PCT, Rule 44bis PCT, PCT Newsletter 12/2003, OJ 11/2003, OJ 12/2003

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/ US

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:

The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty.

For International Preliminary Examining Authority use only			
Identification of IPEA		Date of receipt of DEMAND	
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION		Applicant's or agent's file reference LEX-1000-WO-PCT	
International application No. PCT/US2007/079654	International filing date (day/month/year) 27/09/2007	(Earliest) Priority date (day/month/year) 29/09/2006	
Title of invention PHLORIZIN ANALOGS AS INHIBITORS OF SODIUM GLUCOSE CO-TRANSPORTER 2			
Box No. II APPLICANT(S)			
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) LEXICON PHARMACEUTICALS, INC. 8800 Technology Forest Place The Woodlands, TX 77381 United States of America		Telephone No. (281) 863-3000	
		Facsimile No. (832) 442-5920	
		Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: US		State (that is, country) of residence: US	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) GOODWIN, Nicole C. 8 Howe Court Pennington, NJ 08534 United States of America			
State (that is, country) of nationality: US		State (that is, country) of residence: US	
☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.			

145
127

Sheet No. . . .

International application No.
PCT/US2007/079654

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

*If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.*Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

HARRISON, Bryce A.
102 Norcross Circle
Hamilton, NJ 08619
United States of America

State *(that is, country)* of nationality:
USState *(that is, country)* of residence:
USName and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

KIMBALL, S. David
13 Charred Oak Lane
East Windsor, NJ 08520
United States of America

State *(that is, country)* of nationality:
USState *(that is, country)* of residence:
USName and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

MABON, Ross
104 Heritage Boulevard, Apt. 1
Princeton, NJ 08540
United States of America

State *(that is, country)* of nationality:
GBState *(that is, country)* of residence:
USName and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

RAWLINS, David B.
219 Vernon Road
Morrisville, PA 19067
United States of America

State *(that is, country)* of nationality:
USState *(that is, country)* of residence:
US☐ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The following person is ☒ agent ☐ common representativeand ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation.
The address must include postal code and name of country.)*Bachrach, Max
Associate General Counsel, Patents
Lexicon Pharmaceuticals, Inc.
8800 Technology Forest Place
The Woodlands, TX 77381
United States of America

Telephone No.

(281) 863-3485

Facsimile No.

(832) 442-5920

Agent's registration No. with the Office

45,479

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION

Statement concerning amendments:*

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☐ the international application as originally filedthe description ☒ as originally filed☐ as amended under Article 34the claims ☐ as originally filed☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)☒ as amended under Article 34the drawings ☒ as originally filed☐ as amended under Article 342. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.3. ☐ Where the IPEA wishes to start the international preliminary examination at the same time as the international search in accordance with Rule 69.1(b), the applicant requests the IPEA to postpone the start of the international preliminary examination until the expiration of the applicable time limit under Rule 69.1(d).4. ☐ The applicant expressly wishes the international preliminary examination to start earlier than at the expiration of the applicable time limit under Rule 54bis.1(a).

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination:

☒ which is the language in which the international application was filed.☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.☐ which is the language of publication of the international application.☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.

Box No. V ELECTION OF STATES

The filing of this demand constitutes the election of all Contracting States which are designated and are bound by Chapter II of the PCT.

Sheet No. . . .

International application No.
PCT/US2007/079654

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | | |
|--|---|-----------|
| 1. translation of international application | : | sheets |
| 2. amendments under Article 34 | : | 14 sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | : | sheets |
| 5. letter | : | sheets |
| 6. other (specify) | : | sheets |

For International Preliminary
Examining Authority use only
received not received

☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|--|---|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listing in electronic form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☐ tables in electronic form related to a sequence listing |
| 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: | 8. ☐ other (specify): |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).

Max Bachrach
Associate General Counsel, Patents
Lexicon Pharmaceuticals, Inc.

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):

- | | |
|--|--|
| 3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply.
☐ The applicant has been informed accordingly. | 6. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of the time limit under Rule 54bis.1(a) and item 7 or 8, below, does not apply. |
| 4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the time limit of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5. | 7. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the time limit under Rule 54bis.1(a) as extended by virtue of Rule 80.5. |
| 5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82. | 8. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of the time limit under Rule 54bis.1(a), the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82. |

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

PCT

FEE CALCULATION SHEET

Annex to the Demand

<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;">International application No.</td> <td>PCT/US2007/079654</td> </tr> <tr> <td>Applicant's or agent's file reference</td> <td>LEX-1000-WO-PCT</td> </tr> </table>	International application No.	PCT/US2007/079654	Applicant's or agent's file reference	LEX-1000-WO-PCT	For International Preliminary Examining Authority use only								
International application No.	PCT/US2007/079654												
Applicant's or agent's file reference	LEX-1000-WO-PCT												
Applicant LEXICON PHARMACEUTICALS, INC.													
CALCULATION OF PRESCRIBED FEES <table style="width: 100%; margin-top: 20px;"> <tr> <td style="width: 60%;">1. Preliminary examination fee</td> <td style="width: 20%; text-align: right;">750.00</td> <td style="width: 20%; text-align: center;">P</td> </tr> <tr> <td>2. Handling fee (<i>Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the handling fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the amount to be entered at H is 25% of the handling fee.</i>)</td> <td style="text-align: right;">171.00</td> <td style="text-align: center;">H</td> </tr> <tr> <td>3. Total of prescribed fees Add the amounts entered at P and H and enter total in the TOTAL box</td> <td style="text-align: right;">921.00</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: right;">TOTAL</td> <td></td> </tr> </table>		1. Preliminary examination fee	750.00	P	2. Handling fee (<i>Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the handling fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the amount to be entered at H is 25% of the handling fee.</i>)	171.00	H	3. Total of prescribed fees Add the amounts entered at P and H and enter total in the TOTAL box	921.00			TOTAL	
1. Preliminary examination fee	750.00	P											
2. Handling fee (<i>Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the handling fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the amount to be entered at H is 25% of the handling fee.</i>)	171.00	H											
3. Total of prescribed fees Add the amounts entered at P and H and enter total in the TOTAL box	921.00												
	TOTAL												
MODE OF PAYMENT <i>(Not all modes of payment may be available at all IPEAs)</i> <table style="width: 100%; margin-top: 10px;"> <tr> <td>☒ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)</td> <td>☐ cash</td> </tr> <tr> <td>☐ cheque</td> <td>☐ revenue stamps</td> </tr> <tr> <td>☐ postal money order</td> <td>☐ coupons</td> </tr> <tr> <td>☐ bank draft</td> <td>☐ other (<i>specify</i>):</td> </tr> </table>		☒ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)	☐ cash	☐ cheque	☐ revenue stamps	☐ postal money order	☐ coupons	☐ bank draft	☐ other (<i>specify</i>):				
☒ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)	☐ cash												
☐ cheque	☐ revenue stamps												
☐ postal money order	☐ coupons												
☐ bank draft	☐ other (<i>specify</i>):												
AUTHORIZATION TO CHARGE (OR CREDIT) DEPOSIT ACCOUNT <i>(This mode of payment may not be available at all IPEAs)</i> <table style="width: 100%; margin-top: 10px;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> ☒ Authorization to charge the total fees indicated above. ☒ <i>(This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit)</i> Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above. </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> IPEA/ <u>US</u> Deposit Account No.: <u>50-0892</u> Date: <u>28 July 2008</u> Name: <u>Max Bachrach</u> Signature: <u><i>Max Bachrach</i></u> </td> </tr> </table>		☒ Authorization to charge the total fees indicated above. ☒ <i>(This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit)</i> Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.	IPEA/ <u>US</u> Deposit Account No.: <u>50-0892</u> Date: <u>28 July 2008</u> Name: <u>Max Bachrach</u> Signature: <u><i>Max Bachrach</i></u>										
☒ Authorization to charge the total fees indicated above. ☒ <i>(This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit)</i> Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.	IPEA/ <u>US</u> Deposit Account No.: <u>50-0892</u> Date: <u>28 July 2008</u> Name: <u>Max Bachrach</u> Signature: <u><i>Max Bachrach</i></u>												



No. 09-031839- -00000-0000

Fecha: 2009-03-27 16:02:59 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 149Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIAREQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD

☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐INCOMPLETA ☐DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐INCOMPLETA ☐ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐INCOMPLETA ☐

Claudia M. Nava Cortes
Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RODRIGUEZ D^e ALEMAN DILIA MARIA
Apoderado(a) y/o Representante de
LEXICON PHARMACEUTICALS, INC

REFERENCIA	Radicación No.	9 31839
	Solicitud internacional	PCT/US2007/079564
	Fecha inicio fase nacional	29/04/2009
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	- 5125

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.
2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

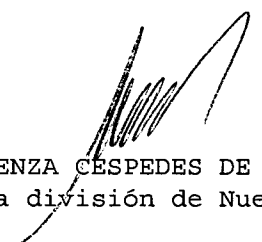
En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

Continúa en la página siguiente...

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.:9 31839



ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 08. MAYO 2009
adpall

153

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

P-2152

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Ref.: Expediente No. 09-031.839

Solicitud de Patente a nombre de

LEXICON PHARMACEUTICALS, INC.

Yo, DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **Lexicon Pharmaceuticals, Inc.**, domiciliada en The Woodlands, Texas, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, atentamente me permito presentar:

1. Copia del Reporte del Examen Preliminar Internacional con su correspondiente traducción al español.
2. Formulario de modificación de las reivindicaciones.

Señor Superintendente,



DILIA RODRIGUEZ D' ALEMAN
C.C. 41.654.882 de Bogotá
T.P. 20824 del C.S.J.

1