

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

1 Titulo de la Invención(200 caracteres o espacios máximos)

NUEVOS COMPUESTOS DE UREA

2 Datos del Solicitante

Nombre:	ELI LILLY AND COMPANY	Dirección Electrónica:	patents@olartemoure.com
Dirección:	Lilly Corporate Center Indianapolis, Indiana 46285	Domicilio/País de constitución:	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA - INDIANA - INDIANAPOLIS

Identificación:

☐ CEDULA DE CIUDADANIA	☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
☒ EMPRESA EXTRANJERA	☐ NIT
☐ PASAPORTE	

Número: 4099560-

3 Solicitantes

Apellidos - Nombres o Razón Social	Tipo	Identificación
1. ELI LILLY AND COMPANY	NN	4099560

4 Datos del Inventor

Nombre:	Todd FIELDS	Dirección Electrónica:	patents@olartemoure.com
----------------	-------------	-------------------------------	-------------------------

Dirección:		P.O. BOX 6288 Indianapolis, Indiana 46206-6288	Domicilio/País de constitución:	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA - INDIANA - INDIANAPOLIS
Identificación: ☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ NIT ☒ No Aplica				
Número:		-		
5	Inventor(es)			
Apellidos - Nombres		Domicilio		
1. FIELDS Todd		ESTADOS UNIDOS DE AMERICA		
6	Datos Inventor(es)			
País de Residencia		Departamento/Estado	Ciudad	Dirección
1. ESTADOS UNIDOS DE AMERICA		INDIANA	INDIANAPOLIS	P.O. BOX 6288 Indianapolis, Indiana 46206- 6288
7	Datos del Representante Legal / Apoderado			
Nombre:		CARLOS R. OLARTE GARCIA	Dirección Electrónica:	patents@olartemoure.com
Dirección:		patents@olartemoure.com	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.
Identificación:				

☒ CEDULA DE CIUDADANIA
☐ EMPRESA EXTRANJERA
☐ PASAPORTE

☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
☐ NIT

Número:

79782747-

Presentación de Poder

Año de Radicación

Número de Radicación

8

Datos Solicitud: PCT / WO

Número Solicitud:

PCT/US2014/062548

Fecha Solicitud:

28/10/2014

Número Publicacion:

WO2015/065956

Fecha Publicacion:

07/05/2015

9

Declaraciones de prioridad

☒ SI ☐ NO

	(33) País de origen	Codigo del país	(31) No. Solicitud	(32) Fecha
1.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	US	01/11/2013	61/898,494

10

Reivindicaciones

Número reivindicaciones:

10

Pago Reivindicaciones:

No

11

Reducción de tasas.

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

- ☐ Micro, pequeñas y medianas empresas
☐ Universidades públicas o privadas
☐ Entidades sin ánimo de lucro

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

12

Documentos Anexos

- ☒ Reivindicaciones
☒ Descripción
☐ Dibujos y/o Figuras
☒ Resumen
☐ Certificado Depósito Material Biológico
☐ Uso de Conocimiento tradicional

- ☐ Listado de secuencias
- ☐ Artes finales 12 x 12 cm
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☒ Otros Anexos

NUEVOS COMPUESTOS DE UREA

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a nuevos
5 compuestos de urea, a composiciones farmacéuticas que
comprenden los compuestos, a métodos para usar los compuestos
para tratar trastornos fisiológicos, y a intermediarios y
procesos útiles en la síntesis de los compuestos.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La presente invención está en el campo de
tratamiento de diabetes y otras enfermedades y trastornos
asociados con hiperglicemia. La diabetes es un grupo de
enfermedades que está caracterizado por niveles altos de
15 glucosa en sangre. Afecta aproximadamente a 25 millones de
personas en los Estados Unidos y es también la 7ma. causa
conducente de muerte en los Estados Unidos de conformidad con
la Hoja Informativa de Diabetes Nacional 2011 (Departamento
de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos, Centros
20 para el Control y Prevención de Enfermedades). Los
cotransportadores de glucosa acoplados al sodio (SGLT, por
sus siglas en inglés) son uno de los transportadores
conocidos por ser responsables de la absorción de
carbohidratos, tales como glucosa. Más específicamente, el
25 SGLT1 es responsable del transporte de glucosa a través de la

membrana del borde en cepillo del intestino delgado. La inhibición del SGLT1 puede resultar en absorción reducida de glucosa en el intestino delgado, de este modo proporcionando un procedimiento útil para tratar diabetes.

5 La Publicación de Solicitud de Patente
Estadounidense No. 2008/0139484 A1 describe compuestos
heterocíclicos que contienen nitrógeno 1-(β -D-
glicopiranosil)-3-sustituido que tienen actividad inhibidora
de y/o SGLT2 los cuales son además descritos por ser útiles
10 para la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada
con hiperglicemia, tal como diabetes. Además, la Patente
Estadounidense No. 7,851,617 describe derivados de indol los
cuales son inhibidores de SGLT y son además descritos por ser
útiles para el tratamiento o prevención de diabetes y
15 condiciones relacionadas.

20

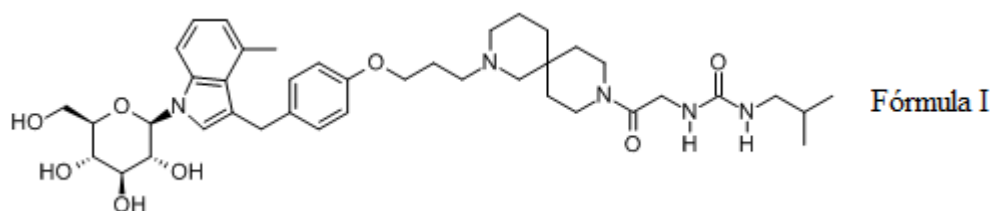
25

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Existe una necesidad de fármacos y tratamientos alternativos para diabetes. La presente invención proporciona ciertos nuevos inhibidores de SGLT1 los cuales pueden ser
5 adecuados para el tratamiento de diabetes.

Por consiguiente, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I:

10



o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

15

La presente invención también proporciona un método para tratar diabetes en un paciente que comprende administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. La presente invención además
20 proporciona un método para tratar diabetes tipo 1 en un paciente que comprende administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. Además, la presente invención proporciona un método para
25 tratar diabetes tipo 2 en un paciente que comprende

administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. La presente invención también proporciona un método para tratar tolerancia a la glucosa alterada (IGT, por sus siglas en inglés), glucosa en ayunas alterada (IFG, por sus siglas en inglés), o síndrome metabólico en un paciente que comprende administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

Además, esta invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable para uso en terapia, en particular para el tratamiento de diabetes. Además, esta invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de diabetes tipo 1. Además, esta invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de diabetes tipo 2. La invención además proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de tolerancia a la glucosa alterada (IGT), glucosa en ayunas alterada (IFG), o síndrome metabólico. Esta invención también proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para la manufactura de un

medicamento para el tratamiento de diabetes. Además, esta invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de diabetes

5 tipo 1. Esta invención también proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de diabetes tipo 2. La invención también proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I, o una sal

10 del mismo farmacéuticamente aceptable, para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de IGT, IFG, o síndrome metabólico.

La invención además proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, o una

15 sal del mismo farmacéuticamente aceptable, con uno o más portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Esta invención también abarca nuevos intermediarios y procesos para la síntesis del compuesto de Fórmula I.

20 Como se usa en la presente, los términos "tratar" o "trata", incluyen restringir, disminuir, detener, o invertir el progreso o severidad de un síntoma o trastorno existente.

Como se usa en la presente, el término "paciente" se refiere a un mamífero, tal como un ratón, cobayo, rata,

25 perro, o humano. Se entiende que el paciente preferido es un

humano.

Como se usa en la presente, el término "cantidad efectiva" se refiere a la cantidad o dosis de compuesto de la invención, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable la cual, después de la administración de dosis única o múltiple
5 al paciente, proporciona el efecto deseado en el paciente bajo diagnóstico o tratamiento.

Una cantidad efectiva puede ser fácilmente determinada por el especialista que atiende, como un experto
10 en la técnica, por el uso de técnicas conocidas y observando resultados obtenidos bajo circunstancias análogas. En la determinación de la cantidad efectiva para un paciente, un número de factores son considerados por el especialista que atiende, que incluyen, pero no se limitan a: las especies de
15 mamífero; su tamaño, edad y salud general; la enfermedad o trastorno específico involucrado; el grado de o involucramiento o la severidad de la enfermedad o trastornos; la respuesta individual del paciente; el compuesto particular administrado; el modo de administración; las características
20 de biodisponibilidad de la preparación administrada; el régimen de dosis seleccionado; el uso o medicamento concomitante; y otras circunstancias relevantes.

Los compuestos de Fórmula I son en general efectivos sobre un amplio intervalo de dosificación. Por
25 ejemplo, las dosificaciones por día normalmente caen dentro

del intervalo de aproximadamente 0.01 hasta aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal. En algunos casos los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado antes pueden ser más que adecuados, mientras que
5 en otros casos dosis todavía más grandes pueden ser empleadas sin causar algún efecto secundario nocivo, y por lo tanto el intervalo de dosificación anterior no está propuesto para limitar el alcance de la invención en cualquier forma.

Los compuestos de la invención son preferiblemente
10 formulados como composiciones farmacéuticas administradas por cualquier ruta la cual hace al compuesto biodisponible. Muy preferiblemente, tales composiciones son para administración oral. Tales composiciones farmacéuticas y procesos para preparar las mismas son bien conocidos en la técnica. (Véase,
15 por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (D.B. Troy, Editor, 21ra. Edición., Lippincott, Williams & Wilkins, 2006).

En un aspecto adicional de la invención, los presentes compuestos son administrados en combinación con uno
20 o más agentes terapéuticos, tales como agentes antidiabéticos. La administración en combinación incluye administración simultánea o secuencial. Además, la administración simultánea de la combinación puede ser como una dosis de combinación única o dosis separada de cada
25 agente terapéutico. Ejemplos de agentes antidiabéticos

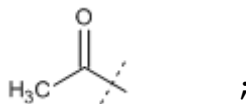
incluyen metformina; un inhibidor de DPPIV, tal como sitagliptina o linagliptina; una sulfonilurea, tal como glimepirida; una tiazolidindiona, tal como pioglitazona; una insulina basal, tal como glargina; una insulina de acción
5 rápida, tal como HUMALOG o NOVOLOG; un agonista de GLP-1, tal como exenátida o liraglutida; un inhibidor de SGLT2, tal como dapagliflozina o empagliflozina; un antagonista del receptor de glucagón, tal como LY2409021; y similares.

Los compuestos de Fórmula I son preparados como se
10 ilustra en las preparaciones, ejemplos, y esquemas de reacción siguientes. Los reactivos y materiales de partida son fácilmente disponibles para uno de habilidad ordinaria en la técnica. Todos los sustituyentes, a menos que se especifiquen de otro modo son como se definen previamente. Se
15 entiende que estos esquemas de reacción, preparaciones, y ejemplos, no están propuestos para ser limitantes al alcance de la invención en cualquier forma.

Ejemplos de resoluciones incluyen técnicas de cristalización selectiva o cromatografía quirál. (Véase, por
20 ejemplo, J. Jacques, et al., "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981, and E.L. Eliel and S.H. Wilen, "Stereochemistry of Organic Compounds", Wiley-Interscience, 1994). Debe ser claro además para uno de habilidad ordinaria en la técnica, que la separación y
25 aislamiento, por cromatografía, cromatografía quirál o

cristalización selectiva, de diastereómeros individuales o isómeros geométricos de Fórmula I o diastereómeros individuales o isómeros geométricos de intermediarios que conducen a la Fórmula I, puede ocurrir en cualquier punto
5 conveniente en la síntesis.

Como se usa en la presente, "δ" se refiere a campo bajo en partes por millón a partir de tetrametilsilano; "min" se refiere a minuto o minutos; "hrs" se refiere a horas; "THF" se refiere a tetrahidrofurano; "EtOAc" se
10 refiere a acetato de etilo; "MeOH" se refiere a metanol o alcohol metílico; "EtOH" se refiere a etanol o alcohol etílico; "TFA" se refiere a ácido trifluoroacético; "DPPA" se refiere a difenilfosforil azida; "HATU" se refiere a hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-
15 N,N,N',N'tetrametiluronio; "CDI" se refiere a 1,1'-carbonildiimidazol; "DDQ" se refiere a 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona, "Xphos" se refiere a 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo; "MTBE" se refiere a metil terc-tubiléter; "HPLC" se refiere a
20 cromatografía líquida de alta resolución; "Ac" se refiere a un sustituyente acetilo de la siguiente estructura:



Y el término "BOC" se refiere a un grupo protector
25 t-butiloxicarbonilo.

Las sales farmacéuticamente aceptables y metodología común para prepararlas son bien conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, Gould, P.L., "Salt selection for basic drugs," *International Journal of Pharmaceutics*, 33: 201-217 (1986); Bastin et al. "Salt Selection and Optimization Procedures for Pharmaceutical New Chemical Entities," *Organic Process Research and Development*, 4: 427-435 (2000); y S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 66, No. 1, Enero 1977. Un experto en la técnica de síntesis apreciará que los compuestos de Fórmula I como aminas son bases orgánicas, y que son fácilmente convertidos a, y aislados como sales farmacéuticamente aceptables usando técnicas y condiciones bien conocidas por uno de habilidad ordinaria en la técnica.

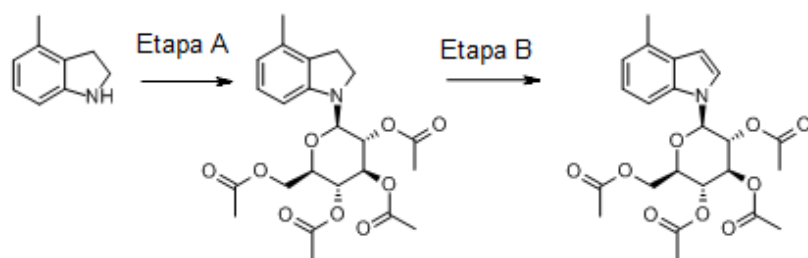
15

20

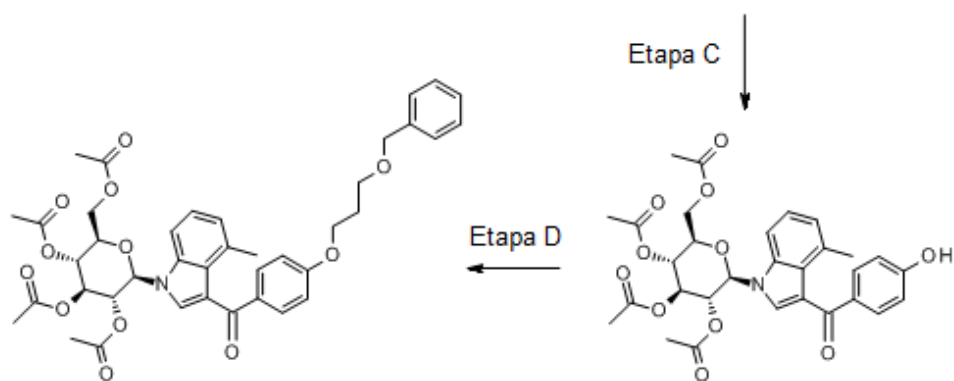
25

Esquema de reacción I

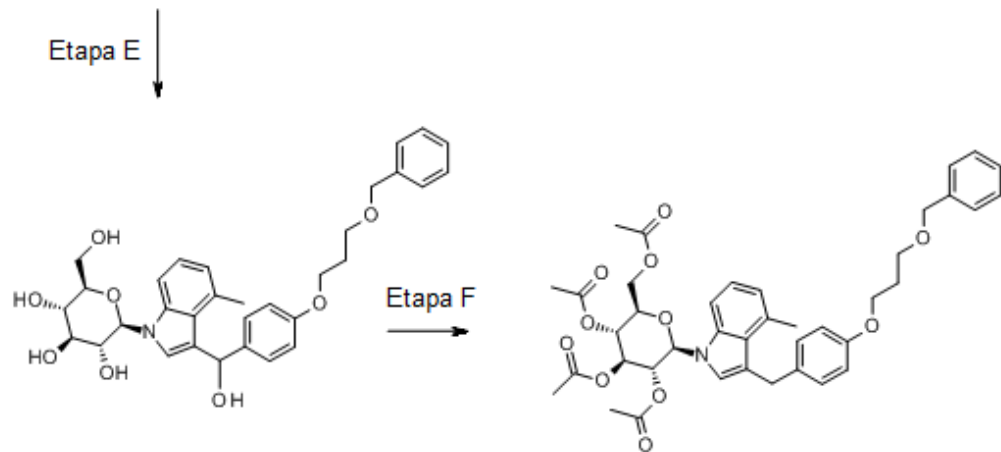
5



10



15

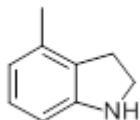


20

25

Preparación 1

4-metilindolina

5 Método A

Se cargó 4-metil-1H-indol (500 g; 1.0 equiv; 3.811 moles) y ácido acético (2000 mL) a un matraz de 20 L a temperatura ambiente. Se enfrió la solución a 0°C (temperatura interna) y después se agregó cianoborohidruro de sodio (359.2 g; 1.5 equiv; 5.71 moles) en 5 porciones iguales, mientras la mezcla de reacción no se deja calentar arriba de 10°C. Cuando la adición se completó, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a 0°C y se agregó hielo (5 Kg).

15 Se agregó una solución pre-enfriada (5°C) de hidróxido de sodio (4M) muy lentamente para lograr un pH de mezcla de reacción de 14. Se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo (2X10L). Se combinaron las capas orgánicas y se lavaron con agua (1 X 10 L) y salmuera (1 X 10 L). Se secó

20 sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (460 g, 90% de rendimiento): espectro de masa (m/z): 134 (M+1).

Método B

Se cargó ácido trifluoroacético (7.62 moles; 576.42 mL) a un matraz de 3 cuellos de 2000 mL, equipado con

25

termómetro, agitador magnético, línea de nitrógeno, y embudo de goteo. Se colocó el matraz en un baño de hielo/agua y se enfrió la mezcla a 13°C (temperatura interna). Se agregó 4-metil-1H-indol (762.33 mmoles; 94.25 mL; 100.00 g) durante 3 minutos no permitiendo a la temperatura de la mezcla de reacción exceder 25°C. La mezcla se agitó por aproximadamente 1 minuto después que la adición se completó, dejando la temperatura de la mezcla de reacción alcanzar 20°C, después se removi6 el matraz del baño de hielo y se agitó por 10 minutos a 20°C. Se agregó trietilsilano (876.68 mmoles; 140.47 mL; 101.94 g) por goteo a la reacción durante 41 minutos, dejando a la temperatura elevarse a 25°C, después se mantuvo la temperatura entre 25°C y 30°C por el uso de un baño de agua enfriada como se requiera. Cuando la adición se completó la mezcla de reacción se agitó por 80 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción a 10°C después se vertió en un mezcla de hielo (1000 g) ácido clorhídrico 5M (800 ml) y MTBE (2000 ml) con la agitación. Se observa que es importante apagar en un sistema bifásico para prevenir la formación de impurezas. Se separó la fase acuosa y los orgánicos se extrajeron con ácido clorhídrico (400 ml; 2 M), después ácido clorhídrico (2 x 200 ml; 2 M). Se combinaron los extractos acuosos y se enfriaron en agua helada. Se agregó 50% en p/p de NaOH para lograr pH>10 manteniendo la temperatura por debajo de 30°C. Se extrajo la mezcla acuosa con MTBE (1000

ml, después 200 ml). Se los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto del título (73 g; 68% de rendimiento): espectro de
5 masa (m/z): 134 ($M+1$).

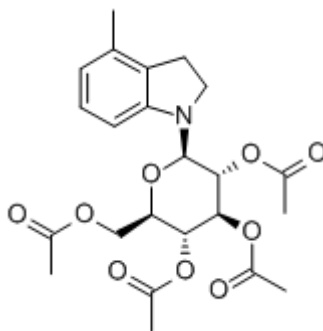
Método C

Se agregó una solución de 4-metil-1H-indol, (114.35 mmoles; 15.00 g) en tetrahidrofurano (75.00 mL) a una solución de monohidrato de ácido p-toluensulfónico (137.22
10 mmoles; 23.63 g) en agua (75.00 mL) con agitación a temperatura ambiente. Se agregó 5% de platino en carbono (Johnson Matthey Tipo 103; 1.50 g) bajo un blanco de dióxido de carbono. Se colocó la mezcla bajo una atmósfera de hidrógeno (4.2 bar) y se sacudió a temperatura ambiente
15 durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con hidróxido de sodio (2M solución acuosa; 148.65 mmoles; 74.33 mL) y se agitó con MTBE (150.00 mL). Se filtró la mezcla a través de tierra diatomácea y se lavó la almohadilla con MTBE (50 mL). Se separó lo filtrado y se extrajo lo acuoso con
20 MTBE (100 mL). Se combinaron los orgánicos, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto del título (14.80 g; 97.17% de rendimiento): espectro de masa (m/z): 134 ($M+1$).

Preparación 2

Acetato de [(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-(4-metilindolin-1-il)tetrahidropiran-2-il]metilo.

5



Método A

10 Esquema de reacción I, Etapa A: D-glucosa se humedeció (180.2 mmol) con agua (25 mL) y después se agregó 4-metilindolina, (180.2 mmoles) en etanol (200 mL). La mezcla se purgó con nitrógeno y se calentó a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante la noche. Después se enfrió a

15 temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. Al residuo resultante, se agregó diclorometano (200 mL), N,N-dimetilaminopiridina (9.0 mmol), y piridina (2.5 mol). La mezcla se enfrió en un baño de hielo y después se agregó anhídrido de ácido acético (1.1 mol) por goteo durante 30

20 minutos. La mezcla se concentró bajo presión reducida, el residuo se diluyó con acetato de etilo (500 mL), y la mezcla se lavó con ácido cítrico (solución acuosa saturada; 50 mL) en agua (500 mL). Se lavó con salmuera (500 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y concentró bajo presión

25 reducida. Se agregó etanol (500 mL) y se mezcló a 50 °C por

10 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después en hielo/agua. La mezcla resultante se filtró y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (32 g; 38.32% de rendimiento): espectro de masas (m/z): 464.2 (M+1).

Método B

Esquema de reacción 1, Etapa A: Se cargó a un matraz de tres cuellos de 20 L una solución de 4-metilindolina (1000 g; 7.51moles) en etanol: agua (8000 ml: 1000 ml) y D-glucosa (1480g; 8.25 moles). Se calentó la mezcla por 6 horas a 80°C. Se concentró la mezcla bajo presión reducida y se disolvió el residuo en piridina: diclorometano (8000ml: 8000ml). Se agregó dimetilaminopiridina (91.79 g; 0.75 moles) y se enfrió la mezcla de reacción a 10°C (temperatura interna). Se agregó anhídrido acético (9000 ml) por goteo. Cuando la adición se completó la mezcla de reacción se agitó por 1 hora a 45°C y después se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla bajo presión reducida. Se agregó acetato de etilo (20 L) y agua (10 L) al residuo. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (2 X 10 L). Se combinaron las capas orgánicas y se lavaron con una solución saturada de ácido cítrico (5 Kg) en agua. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró bajo presión reducida. Se cristalizó el

residuo de etanol para dar el compuesto del título (3205.5 g; 92.11% de rendimiento): espectro de masa (m/z): 464.2 (M+1).

Método C

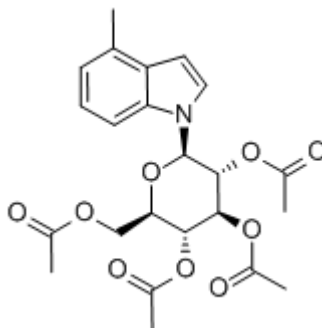
Esquema de reacción I, Etapa A: D-glucosa se
5 humedeció (517.30 mmoles; 93.20 g) con agua (66 mL) y después
se agregó 4-metilindolina, (65.62 g; 492.67 mmoles) en etanol
(394 mL). Se purgó la mezcla con nitrógeno y se calentó a
reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante la noche. Después
se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión
10 reducida. Al residuo resultante, se agregó diclorometano
(394mL), trietilamina (2.82 moles; 393.72 mL), y N,N-dimetil-
4-piridinamina, (24.63 mmoles; 3.01 g). Se enfrió la mezcla
en un baño de hielo y después se agregó anhídrido de ácido
acético (3.94 moles; 372.57 mL) por goteo durante 30 mins. Se
15 concentró la mezcla bajo presión reducida, se diluyó el
residuo con acetato de etilo (984 mL), y se lavó la mezcla
con ácido cítrico (solución acuosa saturada; 50 mL) en agua
(200 mL). Se separaron las capas y se extrajo lo acuoso con
acetato de etilo (600 mL después 300 mL). Se combinaron los
20 orgánicos, se lavaron con salmuera (600 mL), y se
concentraron bajo presión reducida. Se agregó etanol (656 mL)
y se mezcló a 50 °C por 10 minutos. Se enfrió la mezcla a
temperatura ambiente y después en hielo/agua. Se filtró la
mezcla resultante y se secó bajo presión reducida para dar el
25 compuesto del título (112.2 g; 49.14% de rendimiento):

espectro de masa (m/z): 464.2 ($M+1$).

Preparación 3

Acetato de [(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-(4-metilindol-1-il)tetrahidropiran-2-il]metilo.

5



10

Método A

Esquema de reacción I, Etapa B: Se cargó acetato de [(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-(4-metilindolin-1-il)tetrahidropiran-2-il]metilo (60.4 mmol) a un matraz de 500 mL. Se agregó 1,4 dioxano (250 mL) y la solución se enfrió a 10°C. Se agregó DDQ (63.4 mmol) en una porción. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con 1,4-dioxano (3X50 mL). Lo filtrado se concentró bajo presión reducida y se filtró a través de un obturador de gel de sílice (200g) enjuagando con 10% de EtOAc/diclorometano (300 mL). Se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (2 X 200 mL) después agua (200 mL). Se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (27.5 g;

25

98.6% de rendimiento): espectro de masas (m/z): 462.5 (M+1)

Método B

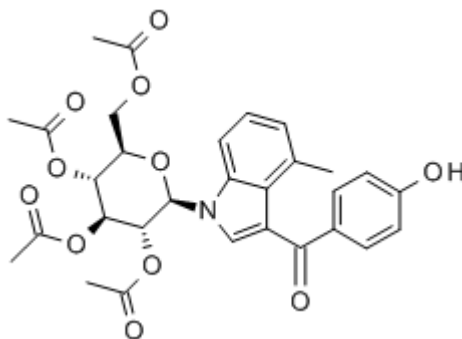
Esquema de reacción 1, Etapa B: Se cargó acetato de [(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-(4-metilindolin-1-il)tetrahidropiran-2-il]metilo (4200g; 9.08 moles) a un matraz de 20 L. Se agregó 1,4-dioxano (42000 mL) y se enfrió la solución a 10°C. Se agregó DDQ (2057g; 9.08moles) en 5 porciones iguales manteniendo la temperatura a 10°C. Después que la adición se completó, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 2 horas. Se filtró la mezcla de reacción y se lavó lo sólido con 1,4-dioxano (3 times). Se concentró lo filtrado bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 0%-20% de acetato de etilo en hexano. Se combinaron las fracciones puras con un lote separado de material preparado en una manera similar partiendo de 2500 g de acetato de [(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-(4-metilindolin-1-il)tetrahidropiran-2-il]metilo y se concentró bajo presión reducida. Se disolvió el residuo en acetato de etilo (50L) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (2 X 20L) después agua (1 X 10L). Se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró bajo presión reducida, y cristalizó de etanol (10L) para dar el compuesto del título (4.632 Kg; 69% de rendimiento): espectro de masa (m/z): 462.5 (M+1).

Método C

Esquema de reacción 1, Etapa B: Se disolvió acetato de [(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-(4-metilindolin-1-il)tetrahidropiran-2-il]metilo (112.2 g; 242.08 mmoles) en 1,4-dioxano (1.68 L) a temperatura ambiente. Se enfrió la mezcla en un baño de hielo/agua, después se agregó 4,5-dicloro-3,6-dioxo-ciclohexa-1,4-dien-1,2-dicarbonitrilo (244.50 mmoles; 55.50 g) en forma de porciones manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de 15 °C. Cuando la adición se completó, la mezcla se agitó por 5 minutos, después se removi6 del ba6o de hielo y se agitó por unos 5 minutos adicionales. Se filtr6 la mezcla y se lav6 lo s6lido con 1,4-dioxano (561.00 mL). Se concentr6 lo filtrado bajo presi6n reducida, despu6s se agreg6 etanol (561.00 mL) al residuo, y se agitó a 40 °C por 20 minutos. Se enfrió la mezcla en hielo agua por 15 minutos, se filtr6, y se lav6 lo s6lido obtenido con etanol frío (100 mL). Se sec6 lo s6lido bajo presi6n reducida para dar el compuesto del título (82.5 g; 73.9% de rendimiento): espectro de masa (m/z): 462.0 (M+1).

Preparaci6n 4

Acetato de [(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-[3-(4-bromobenzoil)-4-metil-indol-1-il]tetrahidropiran-2-il]metilo.



5

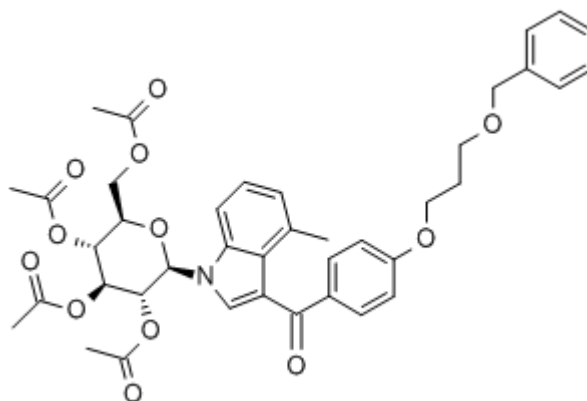
Esquema de reacción I, Etapa C: A un matraz de fondo redondo de 0.5 L agitado, purgado con nitrógeno, se cargó en orden: acetato de [(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-(4-metilindol-1-il)tetrahidropiran-2-il]metilo (29.5 mmol), diclorometano (100 mL), y cloruro de 4-bromobenzoilo (30.9 mmol). La mezcla se enfrió en un baño de agua helada y se agregó tricloruro de aluminio (88.4 mmol). Después de la agitación, con enfriamiento, por 1.5 horas, la mezcla de reacción se vertió sobre hielo y se diluyó con agua (100 mL) y cloroformo (100 mL). La fase orgánica se separó y lo acuoso se lavó con cloroformo (100 mL). Los orgánicos se combinaron y se lavaron con solución concentrada de bicarbonato de sodio (200 mL) y salmuera (200 mL). Se secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró. Se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (330g) eluyendo con 5-25% de EtOAc/cloroformo para dar el compuesto del título (7.9 g; 46.09% de rendimiento): espectro de masas (m/z): 582.4 (M+1), 580.4 (M-H).

25

Preparación 5

acetato de [(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-[3-[4-(3-benciloxipropoxi)benzoil]-4-metil-indol-1-il]tetrahidropiran-2-il]metilo

5



10

Esquema de reacción I, Etapa D: A un matraz de fondo redondo de 0.5 L agitado, purgado con nitrógeno, se cargó en orden: acetato de [(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-[3-(4-hidroxibenzoil)-4-metil-indol-1-il]tetrahidropiran-2-il]metilo (13.58 mmol), acetonitrilo (250 mL), y carbonato de potasio (67.92 mmol). A esta solución agitada, a temperatura ambiente, se agregó 3-bromopropoximetilbenceno (27.2 mmol) y se calentó a 60 °C por 16 horas bajo nitrógeno. Se diluyó con EtOAc (200 mL) y se

15 filtró. Lo filtrado se concentró y purificó por cromatografía instantánea (330g gel de sílice) eluyendo con 2-40% de EtOAc/cloroformo. El producto que contiene las fracciones se concentró para dar el compuesto del título (9.0 g. 90.79%):

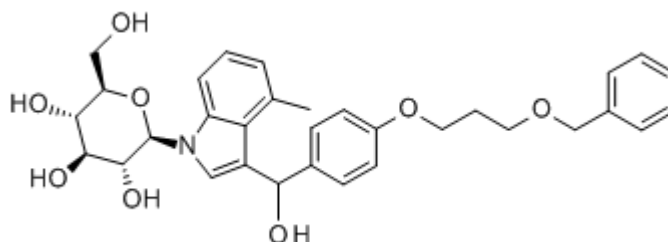
20 espectro de masas (m/z): 730.4 (M+H).

25

Preparación 6

(2R,3R,4S,5S,6R)-2-[3-[[4-(3-benciloxipropoxi)fenil]-hidroximetil]-4-metil-indol-1-il]-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-3,4,5-triol

5

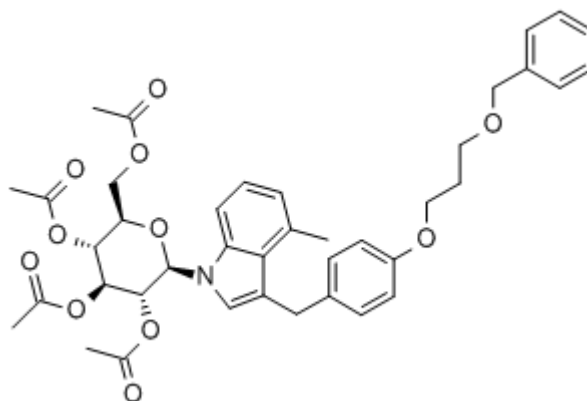


Esquema de reacción I, Etapa E: A un matraz de fondo redondo de 0.5 L agitado, purgado con nitrógeno, se cargó acetato de [(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-[3-[4-(3-benciloxipropoxi)benzoil]-4-metil-indol-1-il]tetrahidropiran-2-il]metilo (12.33 mmol), THF (50 mL), y etanol (100 mL). Se agregó tetrahidroborato de sodio (37.0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 6 horas. Se acidificó por adición por goteo de HCl 5N después se diluyó con agua (200 mL) y diclorometano (200 mL). Los orgánicos se separaron y lavaron con salmuera (200 mL). Se secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró para dar el compuesto del título como una mezcla de diasterómeros en pureza suficiente para ser usado sin purificación adicional en la siguiente etapa (7.2 g crudo) espectro de masas (m/z): 546.4 (M+1-18).

Preparación 7

acetato de [(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-[3-[[4-(3-benciloxipropoxi)fenil]metil]-4-metil-indol-1-il]tetrahidropiran-2-il]metilo

5



10

Esquema de reacción I, Etapa F: A un matraz de fondo redondo de 0.5 L bajo nitrógeno se cargó (2R,3R,4S,5S,6R)-2-[3-[[4-(3-benciloxipropoxi)fenil]-hidroximetil]-4-metil-indol-1-il]-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-3,4,5-triol (7.2 g. Crudo), después acetonitrilo (50 mL), y después diclorometano (100 mL). La mezcla se enfrió a 0°C. Se agregó trietilsilano (63.87 mmol) seguido por adición por goteo de eterato trifluoruro de boro (51.10 mmol). Cuando la adición se completó se agitó la mezcla de reacción en el baño de hielo por 5 minutos después se apagó por adición por goteo de solución de bicarbonato de sodio (20 mL). Se diluyó con agua (200 mL) y EtOAc (500 mL). Las capas se separaron, la fase orgánica se lavó con salmuera (200 mL), y se concentró bajo presión reducida. Se agregó piridina (50 mL), diclorometano (50 mL) y N,N-dimetilaminopiridina (0.41 mmol).

25

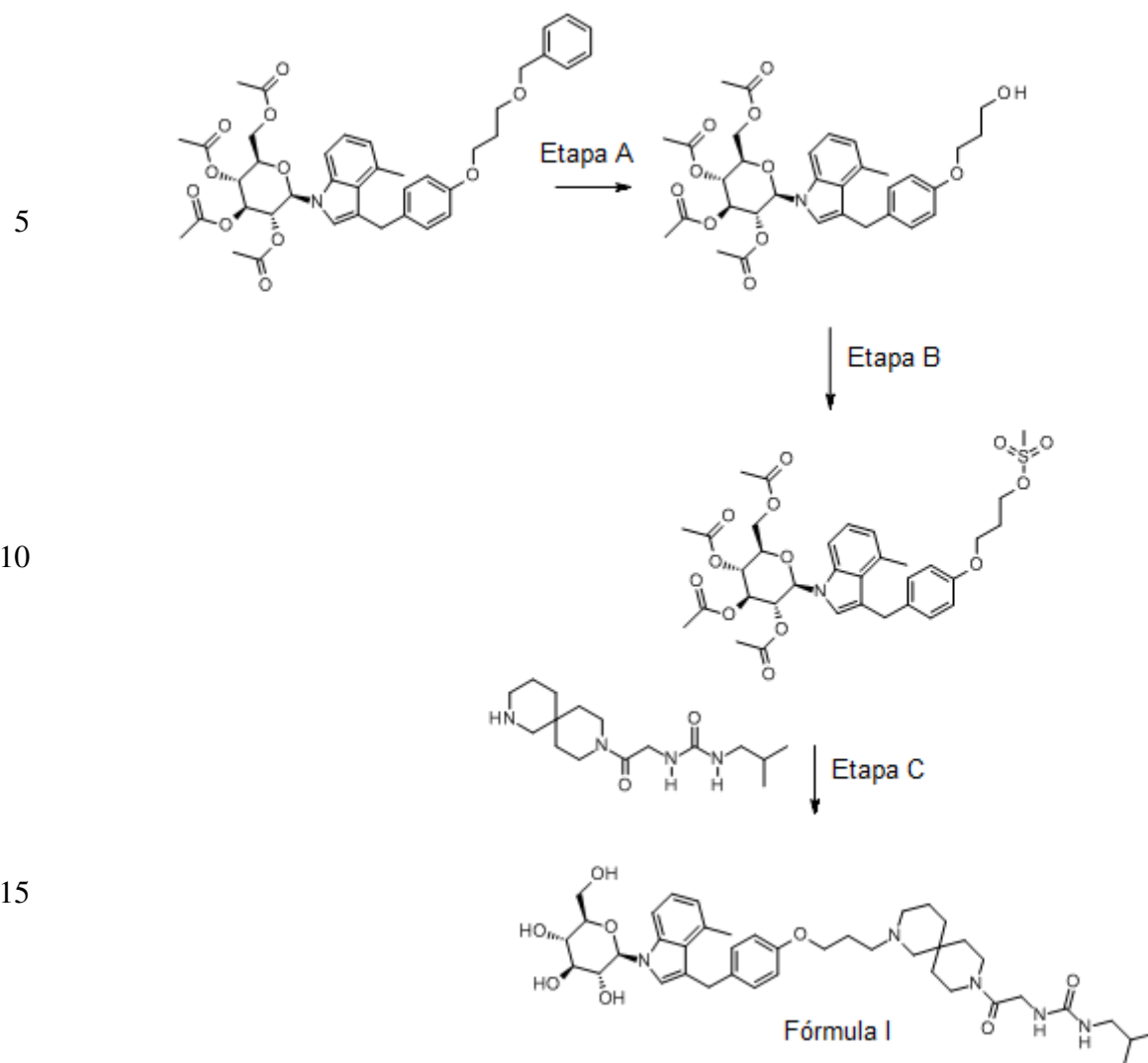
Se enfrió en un baño de hielo y se agregó anhídrido acético (127.74 mmol). Se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 16 horas. Se concentró bajo presión reducida después se agregó EtOAc (500 mL). Se lavó con una solución de ácido cítrico (200 mL) seguido por agua (200 mL) y salmuera (200 mL). Se secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró. Se purificó por cromatografía instantánea (330g gel de sílice) eluyendo con 5-5 - 20% de EtOAc/diclorometano para dar el compuesto del título (7.5g, 82.03%): espectro de masas (m/z): 716.3 (M+1).

15

20

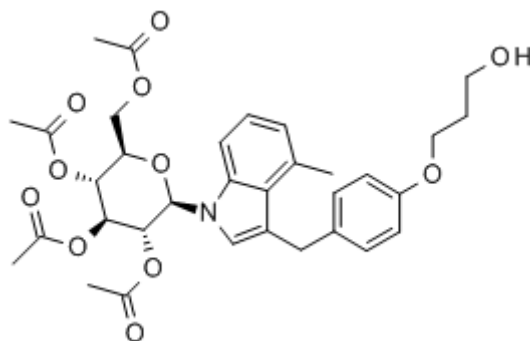
25

Esquema de reacción II



Preparación 8

20 acetato de [(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-[3-[[4-(3-hidroxipropoxi)fenil]metil]-4-metil-indol-1-il]tetrahidropiran-2-il]metilo



5

Esquema de reacción II, Etapa A: A un matraz de fondo redondo de 0.5 L se agregó acetato de [(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-[3-[[4-(3-benciloxipropoxi)fenil]metil]-4-metil-indol-1-il]tetrahidropiran-2-il]metilo (10.34 mmol) y acetato de etilo (80 mL). A esta solución se agregó 5% de Pd/C prehumedecido con acetato de etilo (20 mL). Mientras se agita, la mezcla se purga a vacío con hidrógeno (3X) después se agitó bajo hidrógeno por 16 horas. Se filtró a través de tierra diatomácea y se enjuagó con acetato de etilo (100 mL). Lo filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título en suficiente pureza para usar en la siguiente etapa (6.5g): espectro de masas (m/z): 626.4 (M+1).

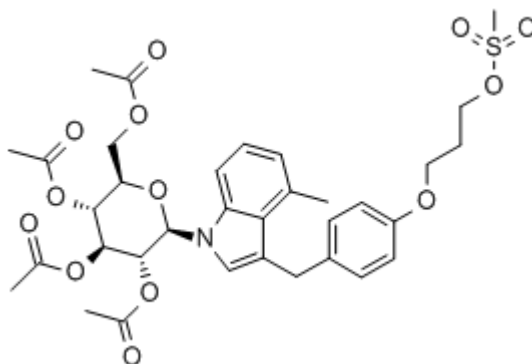
20

Preparación 9

acetato de [(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-[4-metil-3-[[4-(3-metilsulfoniloxipropoxi)fenil]metil]indol-1-il]tetrahidropiran-2-il]metilo

25

5

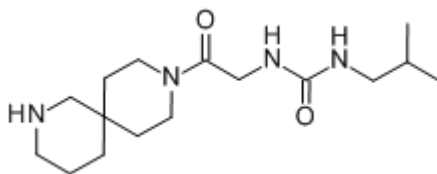


Esquema de reacción II, Etapa B: A un matraz de fondo redondo de 0.5 L se agregó acetato de [(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-[3-[4-(3-hidroxipropoxi)fenil]metil]-4-metil-indol-1-il]tetrahidropiran-2-il]metilo (6.5g, crudo), diclorometano (100 mL), y trietilamina (25.97 mmol). Se enfrió en un baño de hielo y se agregó cloruro de metansulfonilo (12.47 mmol) por goteo durante 10 minutos. Se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 1 hora. Se diluyó con diclorometano (100 mL) y se lavó con agua (200 mL) y salmuera (200 mL). Los orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y concentraron bajo vacío para dar el compuesto del título en suficiente pureza para usar en la siguiente etapa (7.2g):

espectro de masas (m/z): 704.4 (M+1).

Preparación 10a

1-[2-(4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-oxo-etil]-3-isobutil-urea



A un matraz de fondo redondo se agregó clorhidrato
 5 de 4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-carboxilato de terc-butilo
 (1.38 mmol), ácido 2-(isobutilcarbamoilamino)acético (1.15
 mmol), dimetilformamida (3.8 mL), trietilamina (1.72 mmol) y
 HATU (1.26 mmol. Se agitó a temperatura ambiente por 16
 horas, después se diluyó con agua (50 mL) y acetato de etilo
 10 (50 mL). La fase orgánica se lavó con cloruro de amonio
 concentrado (50 mL) y salmuera (50 mL). Los orgánicos se
 secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y concentraron
 bajo presión reducida. El intermediario se purificó por
 cromatografía instantánea (40g de cartucho de gel de sílice)
 15 eluyendo con 0-10% de metanol en acetato de etilo para
 proporcionar 9-[2-(isobutilcarbamoilamino)acetil]-4,9-
 diazaespiro[5.5]undecano-4-carboxilato de terc-butilo (0.38g,
 0.93 mmol): MS (m/z): 411.2 (M+H).

A una solución de 9-[2-
 20 (isobutilcarbamoilamino)acetil]-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-
 4-carboxilato de terc-butilo (0.38g, 0.93 mmol) en 1,4-
 dioxano (1.75 mL), se agregó HCl 4M en 1,4-dioxano (8.77
 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 5
 horas, después se concentró bajo presión reducida. El residuo
 25 se purificó disolviendo en metanol y se cargó en una columna

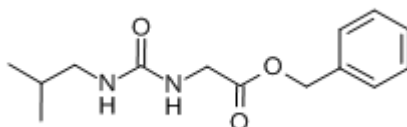
SCX (intercambio iónico). Se enjuagó la columna cargada con metanol (3X25 mL) después se lavó a chorro la columna con amoníaco 2N en metanol. Se combinaron y se concentraron los lavados de amoníaco para proporcionar el compuesto del título
 5 (0.25g, 0.81 mmol): MS (m/z): 311.0 (M+H).

Preparación 10b

Preparación alternativa de 1-[2-(4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-oxo-etil]-3-isobutil-urea.

Preparación de 2-(isobutilcarbamoilamino)acetato de bencilo.

10

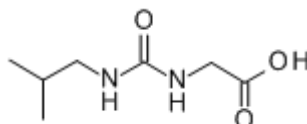


Se cargó ácido 3-metilbutanoico (106.36 g), tolueno (800 ml) y trietilamina (126.46 g) en un matraz de 3 cuellos
 15 (R1). Se calentó R1 a 90°C. Se agregó una solución de DPPA (289.3g) en tolueno (400 ml) lentamente (Precaución: N₂ liberado). Se agitó R1 a 90 °C por 30-60 minutos, después se enfrió a 20-30°C. En un matraz separado (R2) se cargó clorhidrato de 2-aminoacetato de bencilo (200 g),
 20 trietilamina (150.54 g), y tolueno (1000 ml) y se agitó a 20-30 °C por 1-2 horas. Se agregó la mezcla R1 en R2 por goteo lentamente mediante embudo de adición a 20-30 °C y se agitó por 1-2 horas. Lentamente se agregó la mezcla de reacción a agua (2000 ml) con agitación vigorosa. Lo orgánico se separó
 25 y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 1000 ml). Las

capas orgánicas se combinaron y se lavaron con ácido clorhídrico 1N (1000 ml), después 7% de NaHCO₃ ac. (1000 ml), después agua (1000 ml), después 15% de salmuera (1000 ml). Se concentró bajo presión reducida. El residuo se formó en
 5 suspensión con heptano (1000 ml) después el sólido se filtró. La torta de filtro se secó bajo presión reducida por debajo de 40 °C para dar 2-(isobutilcarbamoilamino)acetato de bencilo (218 g; 98.1% de ensayo; 81.5% de rendimiento).

Preparación de ácido 2-(isobutilcarbamoilamino)acético.

10



Se cargó 2-(isobutilcarbamoilamino)acetato de bencilo (200 g; 98.1% de ensayo), Pd/C seco (20 g; 10% en
 15 p/p), y alcohol isopropílico (2000 ml) en una autoclave. Se desgasificó bajo vacío y se purgó con hidrógeno tres veces. Se agitó a 60 °C bajo 50-60 psi de H₂ por 4 horas. La mezcla se enfrió a 20-30°C y se filtró a través de tierra diatomácea y lo filtrado se concentró bajo presión reducida a 45-50°C a
 20 1-2Vol. Se agregó acetonitrilo (1000 ml) y se concentró bajo presión reducida a 45-50°C a 2-3Vol. La mezcla se enfrió a 5-10 C °C y se filtró. La torta se secó bajo presión reducida a 45-50°C para dar ácido 2-(isobutilcarbamoilamino)acético (112 g; 95.2% de ensayo; 82.5% de rendimiento).

25

Preparación del compuesto del título final.

A un matraz de fondo redondo se agregó clorhidrato de 4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-carboxilato de terc-butilo (1.38 mmol), ácido 2-(isobutilcarbamoilamino)acético (1.15 mmol), dimetilformamida (3.8 mL), trietilamina (1.72 mmol), y HATU (1.26 mmol. Se agitó a temperatura ambiente por 16 horas, después se diluyó con agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). La fase orgánica se lavó con cloruro de amonio concentrado (50 mL) y salmuera (50 mL). Los orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y concentraron bajo presión reducida. El intermediario se purificó por cromatografía instantánea (40g de cartucho de gel de sílice) eluyendo con 0-10% de metanol en acetato de etilo para proporcionar 9-[2-(isobutilcarbamoilamino)acetil]-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-4-carboxilato de terc-butilo (0.38g, 0.93 mmol): MS (m/z): 411.2 (M+H).

A una solución de 9-[2-(isobutilcarbamoilamino)acetil]-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-4-carboxilato de terc-butilo (0.38g, 0.93 mmol) en 1,4-dioxano (1.75 mL), se agregó HCl 4M en 1,4-dioxano (8.77 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 5 horas, después se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó disolviendo en metanol y se cargó en una columna SCX (intercambio iónico). Se enjuagó la columna cargada con metanol (3X25 mL) después se lavó a chorro la columna con

amoníaco 2N en metanol. Se combinaron y se concentraron los lavados de amoníaco para proporcionar el compuesto del título final, 1-[2-(4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-oxo-etil]-3-isobutil-urea (0.25g, 0.81 mmol): MS (m/z): 311.0 (M+H).

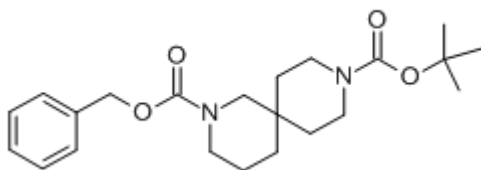
5

Preparación 10c

Preparación alternativa de 1-[2-(4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-oxo-etil]-3-isobutil-urea

Preparación de 4,9-diazaespiro[5.5]undecano-4,9-dicarboxilato de O4-bencil 09-terc-butilo

10



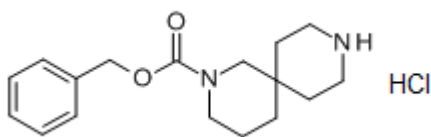
15

A un reactor de temperatura controlada de 20 L se cargó clorhidrato de 4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-carboxilato de terc-butilo (2.06 moles; 600.00 g) seguido por diclorometano (6.00 L), después se agregó trietilamina (4.33 moles; 604 mL). Se ajustó la chaqueta del reactor a 0°C. Cuando la temperatura de la mezcla de reacción alcanzó 5°C, se agregó cloroformiato de bencilo (2.10 moles; 311 mL) durante aproximadamente 20 minutos manteniendo la temperatura interna por debajo de 20°C. Cuando la adición se completó, la chaqueta se calentó a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua (4 L) y la mezcla se separó. Los orgánicos se concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto del

25

título (838 g; asumiendo 95.65% de pureza y 100% de rendimiento para los propósitos de cálculo en la siguiente reacción) espectro de masas (m/z): 411.2 (M+23).

Preparación de clorhidrato de 4,9-diazaespiro[5.5]undecano-4-
carboxilato de bencilo.

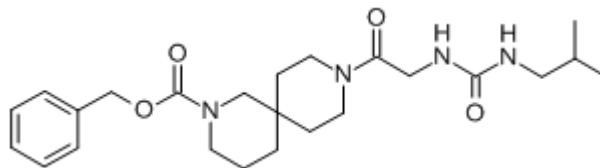


A un reactor de temperatura controlada de 20 L con
 10 chaqueta ajustada a 0°C, se agregó una solución de 4,9-
 diazaespiro[5.5]undecano-4,9-dicarboxilato de 04-bencil 09-
 tec-butilo (2.06 moles; 838.00 g; 95.65% de pureza) en 1,4-
 dioxano (19.63 moles; 1.68 L). Cuando la temperatura de la
 solución es 5°C, se agrega cloruro de hidrógeno (4M en 1,4-
 15 dioxano; 10.32 moles; 2.58 L) a tal velocidad que la
 temperatura no se eleva arriba de 20°C. Cuando la adición se
 completó, la solución se calentó a temperatura ambiente y se
 agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró
 bajo presión reducida para dar una pasta aguda espesa. Se
 20 agregó MTBE (3.35 L) y la mezcla se agitó por 30 minutos a
 40°C. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y lo
 precipitado se filtró. Lo precipitado se lavó con MTBE (838
 mL). Lo precipitado se dejó secar en el filtro y después se
 transfirió a un horno a vacío para secado adicional para dar
 25 el compuesto del título (638 g; 95% de rendimiento) espectro

de masas (m/z): 289 [M (base libre) +1].

Preparación de 9-[2-(isobutilcarbamoilamino)acetil]-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-4-carboxilato de bencilo.

5



Al ácido 2-(isobutilcarbamoilamino)acético (667.05 mmoles; 116.20 g) en diclorometano (1.16 L) se agregó 1,1'-
 10 carbonildiimidazol (700.40 mmoles; 113.57 g) en porciones. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente por 1 hora. Esta mezcla se etiquetó A. En un recipiente separado se agregó clorhidrato de 4,9-diazaespiro[5.5]undecano-4-carboxilato de bencilo (700.40 mmoles; 413.68 g), diclorometano (581 mL) y
 15 trietilamina (1.33 moles; 186 mL). Se agitó la mezcla. Esta mezcla se etiquetó B. Se vertió la mezcla A en la mezcla B durante 2 minutos. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente. Después de 3 horas, se agregó agua (1000 mL). La fase orgánica se separó y se concentró bajo
 20 presión reducida. Se agregó acetato de etilo (581.00 mL) y la mezcla se agitó por 20 minutos a 40°C, después se enfrió a temperatura ambiente después en hielo por 20 minutos. Lo precipitado se filtró y se secó además en un horno a vacío para dar el compuesto del título. (137.1 g; 46.23% de
 25 rendimiento) espectro de masas (m/z): 445.2 (M+1). Después de

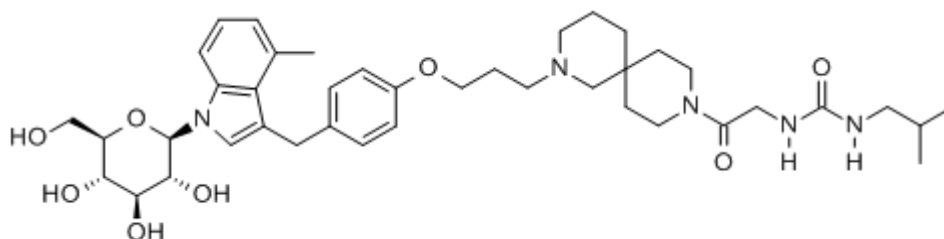
dejar el filtrado reposar, se formó un precipitado. Este filtrado se precipitó y se secó además en un horno a vacío para dar el compuesto del título. (9.30 g; 3.14% de rendimiento).

5 Preparación del compuesto del título final.

Se suspendió 9-[2-(isobutilcarbamoilamino)acetil]-2,9-diazaespiro[5.5]undecano-2-carboxilato de bencilo (239.78 mmoles; 106.60 g) en etanol (852.80 mL) y ciclohexeno (1.20 moles; 121.90 mL), y se agregó 5% de paladio en carbón vegetal (24 g; 55.4 % de contenido de humedad). Se calentó la mezcla a reflujo y se agitó por 45 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de tierra diatomácea se lavó el sólido con etanol, y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título final, 1-[2-(4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-oxo-etil]-3-isobutil-urea (79.2 g; 94% de pureza; 100% de rendimiento) espectro de masas (m/z): 311.2 (M+1).

Ejemplo 1a

20 1-isobutil-3-[2-[4-[3-[4-[[4-metil-1-[(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]indol-3-il]metil]fenoxi]propil]-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il]-2-oxo-etil]urea



5

Esquema de reacción II, Etapa C: A un matraz de fondo redondo de 0.25 L se agregó acetato de [(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-[4-metil-3-[[4-(3-metilsulfoniloxipropoxi)fenil]metil]indol-1-il]tetrahidropiran-2-il]metilo (7.2 g, crudo), 1-[2-(4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-oxo-etil]-3-isobutil-urea (12.28 mmol), acetonitrilo (100 mL), y diisopropiletilamina (40.92 mmol). Se calentó a 80 °C por 16 horas después se concentró bajo presión reducida. Se agregó metanol (50 mL) y metóxido de sodio (20.46 mmol, 30% de solución en MeOH) y se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Se apagó agregando una pieza pequeña de hielo seco. Se concentró bajo presión reducida. Se purificó por cromatografía instantánea de fase inversa (400 g de cartucho C18) eluyendo con 5-80% de agua (0.1% de ácido fórmico) en acetonitrilo (0.1% de ácido fórmico) en tres porciones. Se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido fórmico que contiene impurezas pequeñas. La sal se disolvió en amoníaco 7N en metanol (20 mL) después se concentró para formar la base libre. La base libre se

25

purificó por cromatografía instantánea (330 g de cartucho de gel de sílice) eluyendo con 5% de amoníaco 7N en metanol/diclorometano. Las fracciones del producto se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el
5 compuesto del título (1.75g, 22.81%): MS (m/z): 746.6 (M+H).
H¹ NMR (400.31 MHz, CD₃OD): δ 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.97 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.95 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.91 (d, J = 1.6 Hz, 2H),
10 3.87-3.80 (m, 2H), 3.65 (dd, J = 11.6, 5.6 Hz, 1H), 3.57-3.38 (m, 5H), 3.31 (bm, 2H), 2.90 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.46-2.13 (m, 8H), 1.88 (penteto, J = 6.8 Hz, 2H), 1.68 (septeto, J = 6.8 Hz, 1H), 1.61-1.28 (m, 8H), 0.86 (d, J = 6.8, 6H).

15

20

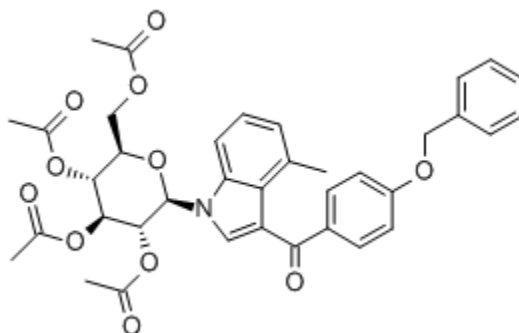
25

Fórmula I

Preparación 11

acetato de [(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-[3-(4-benciloxibenzoil)-4-metil-indol-1-il]tetrahidropiran-2-il]metilo

5



10

Esquema de reacción III, Etapa A: A un reactor de temperatura controlada de 20 L se cargó: diclorometano (7.00 L), acetato de [(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-(4-metilindol-1-il)tetrahidropiran-2-il]metilo (1.52 moles; 700.00 g) y cloruro de 4-benciloxibenzoilo (1.67 moles; 411.63 g). La chaqueta del reactor se ajustó a -30 °C, permitiendo a los contenidos del reactor enfriarse y se agregó tetracloruro de estaño (1.97 moles; 513.74 g) durante 30 minutos manteniendo la temperatura interna entre -5 y -10 °C. Cuando la adición se completó se agitó la mezcla por 20 minutos a aproximadamente -9 °C. La mezcla de reacción fría se vertió en 20 L de hielo triturado. La capa orgánica se separó, y lo acuoso se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se combinaron y se concentraron bajo presión reducida a aproximadamente 2 L. Se agregó MTBE 7L y

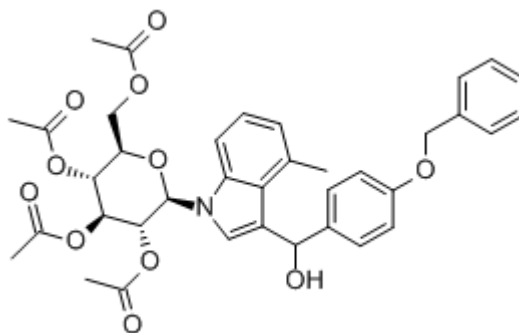
25

se lavó con ácido clorhídrico (1M; 2X8L) después agua (8L) después carbonato hidrógeno de sodio (solución acuosa saturada) después salmuera. Se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título, el cual contiene ~17% en p/p de MTBE (1377g; asumiendo 74% de pureza y 100% de rendimiento para los propósitos de cálculo en la siguiente reacción) espectro de masas (m/z): 672.2 ($M+1$).

Preparación 12

10 acetato de [(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-[3-[(4-benciloxifenil)-hidroxi-metil]-4-metil-indol-1-il]tetrahidropiran-2-il]metilo

15



Esquema de reacción III, Etapa B: A un reactor agitado de temperatura controlada se cargó heptahidrato de cloruro de cerio (III) (4.55 moles; 1.12 kg) en etanol (4.96 L) y se agitó para dar una solución. Se agregó acetato de [(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-[3-(4-benciloxibenzoil)-4-metil-indol-1-il]tetrahidropiran-2-il]metilo (1.52 moles; 1.38 kg) y tetrahidrofurano (7.57 L). La mezcla se enfrió a +2°C y se agregó tetrahidroborato de sodio (4.55 moles;

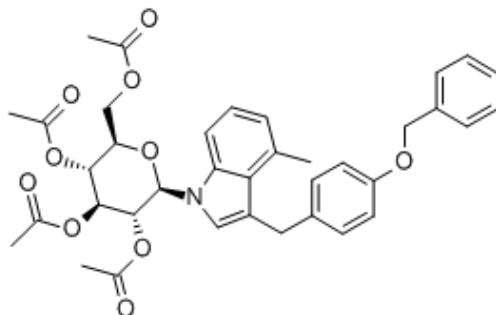
20

25

172.18 g) en porciones durante 3 horas manteniendo la temperatura interna entre 0 y +5°C durante la adición. Cuando la adición se completó, se agitó la mezcla a 5°C por 1 hora. Se agregó además tetrahidroborato de sodio (687.24 mmoles; 26.00 g) y se agitó la mezcla por 30 minutos. Se agregó tetrahidroborato de sodio adicional (0.45 equiv; 687.24 mmoles; 26.00 g) y se agitó la mezcla durante la noche. Se vertió la mezcla en MTBE (5 L) y agua (10 L). Lentamente se agregó ácido clorhídrico (2 N) con agitación hasta que la mezcla es ligeramente ácida al papel de pH. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en pureza aceptable para uso en la siguiente etapa (1547 g; asumiendo 66% de pureza y 100% de rendimiento para los propósitos de cálculo en la siguiente reacción) espectro de masas (m/z): 656.4 (M+1-18).

Preparación 13

acetato de [(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-[3-[(4-benciloxifenil)metil]-4-metil-indol-1-il]tetrahidropiran-2-il]metilo



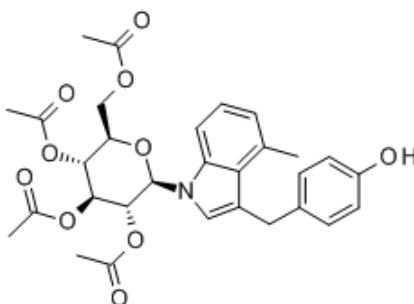
Esquema de reacción III, Etapa C: Se enfrió una mezcla de acetato de [(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-[3-[(4-benciloxifenil)-hidroxi-metil]-4-metil-indol-1-il]tetrahidropiran-2-il]metilo (1.52 moles; 1.55 kg) en 5 acetonitrilo (6.19 L) y diclorometano (6.19 L) en un baño de hielo/salmuera hasta que la temperatura interna es -5°C, después se agregó trietilsilano (3.79 moles; 607 mL) durante 2 minutos. Se agregó eterato trifluoruro de boro (3.79 moles; 479 mL) por goteo manteniendo la temperatura interna por 10 debajo de +5°C. Se agitó la mezcla en el baño de hielo por 30 minutos. Cuidadosamente se agregó una mezcla de NaHCO₃ (solución acuosa saturada; 5 L) y agua (4 L). La fase orgánica se separó y se lavó con agua después salmuera después se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró bajo 15 presión reducida para proporcionar una mezcla del compuesto del título y los compuestos con uno o más de los grupos acetilos que se pierden. El residuo se disolvió en diclorometano (1.86 L) y se agregó anhídrido de ácido acético (7.58 moles; 716 mL) y N,N-dimetil-4-piridinamina, (75.78 20 mmoles; 9.26 g). Se calentó la mezcla a 40°C y se agitó suavemente para ayudar a la disolución después se agitó la mezcla por 1 hora a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla bajo presión reducida y el residuo se formó en suspensión en MTBE (6 L) durante la noche. El sólido se 25 recolectó por filtración y se secó en un horno a 60°C bajo

presión reducida para proporcionar el compuesto del título (692.8 g; 70% de rendimiento) espectro de masas (m/z): 658.3 (M+1) y 680.2 (M+23).

Preparación 14

5 acetato de [(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-[3-[(4-hidroxifenil)metil]-4-metil-indol-1-il]tetrahidropiran-2-il]metilo

10



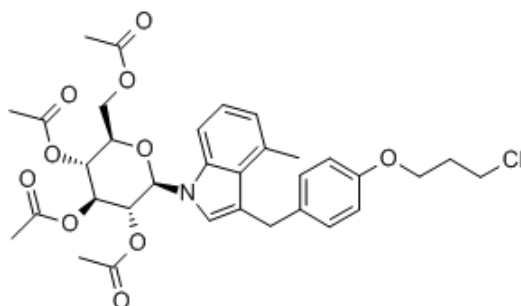
Esquema de reacción III, Etapa D: A una mezcla de acetato de [(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-[3-[(4-benciloxifenil)metil]-4-metil-indol-1-il]tetrahidropiran-2-il]metilo (1.00 equiv; 1.05 moles; 692.80 g), metanol (85.59 moles; 3.46 L; 2.74 kg), y tetrahidrofurano (42.57 moles; 3.46 L; 3.07 kg) se agregó formiato de amonio (5.27 moles; 332.10 g). Se purgó el recipiente de reacción con nitrógeno y se agregó 5% de paladio en carbón vegetal (69.30 g; Johnson Matthey tipo 87L, 57.8% de contenido de humedad) como una pasta aguada en alcohol isopropílico. Se calentó la mezcla a 38-42°C por 15 minutos (se observó burbujeo moderado). El baño de calentamiento se removió y se agitó la mezcla de reacción por 15 minutos mientras se enfriaba. Se filtró la

mezcla a través de tierra diatomácea y lo filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se dividió entre acetato de etilo (7.5 L) y agua (1 L). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera después se secó sobre MgSO_4 . Se
 5 filtró, y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (594g; 99% de rendimiento) espectro de masas (m/z): 568.2 ($M+1$) y 590.2 ($M+23$).

Preparación 15

acetato de [(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-[3-[[4-(3-
 10 cloropropoxi)fenil]metil]-4-metil-indol-1-il]tetrahidropiran-
 2-il]metilo

15



Esquema de reacción III, Etapa E: A una mezcla de acetato de [(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-[3-[(4-
 hidroxifenil)metil]-4-metil-indol-1-il]tetrahidropiran-2-
 20 il]metilo (150.64 mmoles; 85.50 g) y acetonitrilo (855.00 mL), se agregó 1-bromo-3-cloro-propano, (180.76 mmoles; 17.88 mL) y carbonato de potasio (301.27 mmoles; 41.64 g). Se colocó la mezcla bajo nitrógeno y se calentó la mezcla a un reflujo suave por 2 días. Se agregó además 1-bromo-3-cloro-
 25 propano, (45.19 mmoles; 4.47 mL) y se continuó calentando la

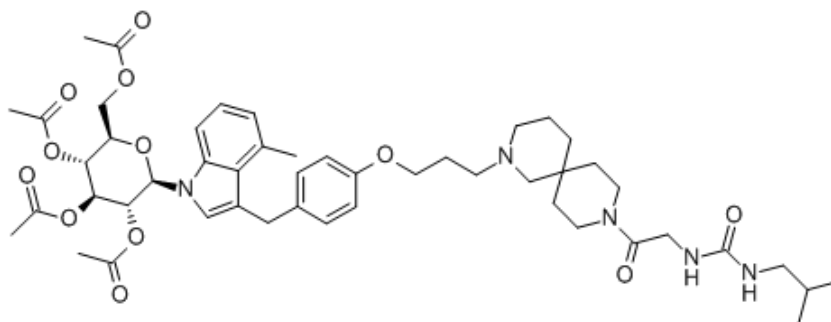
mezcla durante la noche. Se concentró la mezcla bajo presión reducida y el residuo se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título en pureza suficiente para la siguiente etapa. (124.4 g; asumiendo 78% de pureza y 100% de rendimiento para los propósitos de cálculo en la siguiente reacción) espectro de masas (m/z): 644.2/646.2 ($M+1$).

10

Preparación 16

acetato de [(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-[3-[[4-[3-[9-[2-(isobutilcarbamoilamino)acetil]-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il]propoxi]fenil]metil]-4-metil-indol-1-il]tetrahidropiran-2-il]metilo

15



20

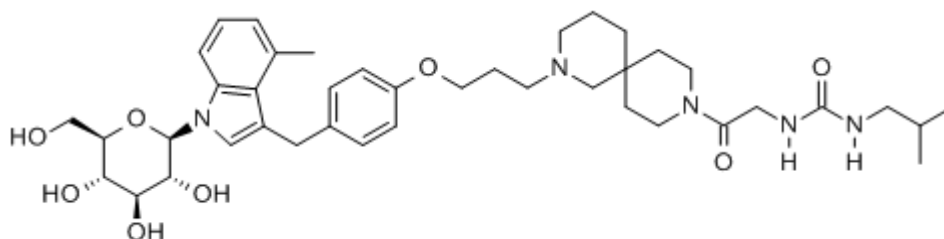
Etapa III, Etapa F: A una solución agitada de acetato de [(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-[3-[[4-(3-cloropropoxi)fenil]metil]-4-metil-indol-1-il]tetrahidropiran-2-il]metilo (143.38 mmoles; 118.40 g) en acetonitrilo (829 mL) se agregó 1-[2-(3,8-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)-2-oxo-etil]-3-isobutil-urea (143.38 mmoles; 47.35 g), carbonato de

25

potasio (286.75 mmoles; 39.63 g), y yoduro de potasio (143.38 mmoles; 23.80 g). Se calentó la mezcla a reflujo bajo nitrógeno durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agregó anhídrido de ácido acético
 5 (1.43 moles; 135.53 mL) y N,N-dimetil-4-piridinamina (14.34 mmoles; 1.75 g). Se agitó la mezcla por 1 hora. Se concentró la mezcla bajo presión reducida y el residuo se dividió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró bajo
 10 presión reducida. El residuo se combinó con otro lote preparado en una manera similar partiendo de acetato de [(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-[3-[[4-(3-cloropropoxi)fenil]metil]-4-metil-indol-1-il]tetrahidropiran-2-il]metilo (6.2 mmol). Se purificó por cromatografía en
 15 columna instantánea en gel de sílice (1.5 kg) eluyendo con 99:1 EtOAc:triethylamina (1cv), EtOAc (3cv's) y 190:10:1 EtOAc:MeOH:triethylamina (5cv's) para proporcionar el compuesto del título (68.2g; 49% de rendimiento) espectro de masas (m/z): 918.6 (M+1).

20 Ejemplo 1b

Preparación alternativa de 1-isobutil-3-[2-[4-[3-[4-[[4-metil-1-[(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]indol-3-il]metil]fenoxi]propil]-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il]-2-
 25 oxo-etil]urea



5 Esquema de reacción III, Etapa G: Se enfrió una
mezcla de acetato de [(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-[3-
[[4-[3-[9-[2-(isobutilcarbamoilamino)acetil]-4,9-
diazaspiro[5.5]undecan-4-il]propoxi]fenil]metil]-4-metil-
indol-1-il]tetrahidropiran-2-il]metilo (74.28 mmoles; 68.20
10 g) y metanol (341.00 mL) en un baño de hielo. Se agregó
metóxido de sodio (111.43 mmoles; 6.02 g). Se agitó la mezcla
por 10 minutos. Se vertió la mezcla en agua (3.5 L), después
se filtró la mezcla. Se lavó el sólido con agua, se secó en
el sinterizador, y se secó además en un horno a vacío a 60°C
15 para dar el compuesto del título (49.8 g, 89% de rendimiento)
espectro de masas (m/z): 750.6 (M+1).

Ensayos del transportador de glucosa 1 (SGLT1) y SGLT2 dependientes del sodio

20 El ADNc que codifica a SGLT1 humano (*slc5a1*,
NM_000343) y SGLT1 de ratón (*slc5a1*, NM_019810.4) se
adquirieron de Openbiosystems, Invitrogen y Openbiosystems,
respectivamente. El ADNc se clonó en pcDNA3.1+ para la
expresión de mamífero y es establemente transfectado en
25 células de ovario de hámster Chino (CHO)-K1 usando

procedimientos de transfección de mamífero estándar. Un subclon que expresa SGLT de cada línea de células de sobre expresión se seleccionó con base en la resistencia a neomicina (Geneticina, Invitrogen) y actividad en el ensayo
5 de absorción de ^{14}C - α -metil-D-glucopiranosido (^{14}C -AMG) (véase abajo). Las células que expresan SGLT estables son mantenidas usando técnicas estándares de cultivo celular.

La actividad de SGLT se mide como absorción de ^{14}C -AMG dependiente del sodio en las líneas celulares anteriores
10 descritas como sigue. Cien μL de medio de cultivo que contiene 30,000 células se sembraron en cada cavidad de una placa de poli-D-lisina BioCoat de 96 cavidades (Becton Dickson) y se cultivaron a 37°C durante la noche. El medio de cultivo se aspiró y las células se lavaron dos veces con 200
15 μL de Amortiguador de Reacción (140 mM de NaCl, 2 mM de KCl, 1 mM de CaCl_2 , MgCl_2 , y 14 mM de ácido N-2-hidroetilpiperrazin-N'-2-etansulfónico (Hepes), pH 7.5). El exceso de amortiguador se aprovecho sobre toallas de papel. Treinta y cinco μL de Amortiguador de Reacción se
20 agregaron a cada cavidad. Cinco μL de un 10% de dimetilsulfóxido (DMSO) en Amortiguador de Reacción que contiene concentraciones variantes del compuesto de prueba o no tiene compuesto como un control, se dispensaron en cada cavidad. La reacción se inició agregando 10 μL de ^{14}C -AMG en
25 Amortiguador de Reacción para hacer una concentración final

de 4 μ M. La placa se incubó a 37°C por 125 minutos. La reacción se terminó por aspiración del Amortiguador de Reacción y después se lavó tres veces con 200 μ L de Amortiguador de Reacción enfriado en hielo. La aspiración manual se aplicó para asegurar la remoción completa del Amortiguador de Reacción. Diez μ L de 0.1 N de NaOH se agregaron a cada cavidad y después se agregaron 100 μ L de cóctel de escintilación Supermix (PerkinElmer). Después del mezclado, la señal de escintilación en la placa se contó en una MicroBeta (PerkinElmer). Una curva de respuesta de diez dosis se ajustó a un modelo de cuatro parámetros empírico usando ActivityBase (ID Business Solution) para determinar la concentración del inhibidor a inhibición media máxima (IC_{50}).

El compuesto del ejemplo 1 aquí es probado esencialmente como se describe anteriormente y presenta una IC_{50} para SGLT1 humano de 35.2 ± 14.1 nM (n=5) y una IC_{50} para SGLT1 de ratón de 14.9 ± 10.4 nM (n=5). Estos datos demuestran que el compuesto del Ejemplo 1 inhibe al SGLT1 humano y de ratón *in vitro*.

Efectos de Disminución de Glucosa en Pruebas de Tolerancia a la Glucosa Oral (OGTT)

El compuesto de prueba se formuló agregando un vehículo de 1% de hidroxietilcelulosa, 0.25% de Tween® 80 p/antiespuma al 0.05% para el compuesto de prueba pre-presado para hacer una solución de 1 mg/ml. La mezcla es sonicada por

sonda por aproximadamente 1 minuto. Se agrega una barra agitadora, y la suspensión resultante se agita continuamente a través de la dosificación.

Dos grupos separados de ratones C57Bl/6 alojados
5 individualmente se usaron para demostrar la reducción de
glucosa durante los OGTTs. La primera serie de ratones
recibió un OGTT 18 horas después de la administración del
compuesto, el segundo 8 horas después de la administración
del compuesto. La primera serie de animales se pesaron y los
10 pesos corporales se usaron para determinar los grupos de
estudio (n=5), dentro de un intervalo de trabajo de 26-30 g.
Después del agrupamiento, los ratones son alimentados de
manera forzada oralmente con 10 ml/kg de la preparación del
compuesto de prueba o vehículo, treinta segundos aparte. Los
15 ratones son entonces ambos ajustados, 18 y 8 horas de OGTT,
de ratones son entonces ayunados durante la noche removiendo
el acceso al alimento, al final de la tarde antes del día del
ensayo. A la siguiente mañana, los ratones de OGTT de 8 horas
son pesados y sangrados (mediante corte de la cola) para
20 determinar la glucosa. Los grupos de estudio (n=5) son
determinado usando valores de glucosa en ayunas, dentro de un
intervalo de trabajo de 80-100 mg/dl. Después del
agrupamiento, los ratones son alimentados de manera forzada
oralmente con el compuesto, treinta segundos aparte. Estos
25 ratones entonces reciben un OGTT 8 horas después de la

administración del compuesto.

A las ocho y dieciocho horas después que cada tratamiento de compuesto respectivo se inició, la muestra de sangre de valor de referencia se tomó para medición de glucosa (a partir del primer animal). Al animal es entonces inmediatamente dado una dosis oral de 50% de dextrosa (Hospira®) a 3 g/kg. Las muestras de sangre se tomaron para glucosa, exactamente treinta segundos aparte, por la vena de la cola de manera que la sangre se recolecta en cada animal a 20, 40, y 60 minutos después de la dosis de dextrosa.

15

20

25

Tabla 2. Efectos de disminución de Glucosa en OGTT.

Resultados de la Prueba de Tolerancia a la Glucosa Oral				
Media $\pm$ SEM				
ANOVA/Dunnett de 1 forma comparada con el vehículo				
**p<0.01				
	Vehículo	Ejemplo 1	Vehículo	Ejemplo 1
	@ 8 hrs	10 mg/kg @	@ 18 hrs	10 mg/kg @ 18
	post	8 hrs post	post	hrs post
	dosis	dosis	dosis	dosis
Glucosa (mg/dl)				
0 Minutos	83.3 $\pm$ 5.10	75.8 $\pm$ 2.48	79 $\pm$ 1.17	79.2 $\pm$ 4.51
20 Minutos	203.4 $\pm$ 23.3	114 $\pm$ 3.36**	257.8 $\pm$ 19.1	121.4 $\pm$ 5.16**
40 Minutos	168.5 $\pm$ 6.58	131 $\pm$ 6.81**	202.8 $\pm$ 5.38	127 $\pm$ 9.78**
60 Minutos	142.6 $\pm$ 5.58	125.8 $\pm$ 7.52	154.7 $\pm$ 5.32	125 $\pm$ 7.27**
AUC Ajustado al Valor de referencia	4699 $\pm$ 602	2370 $\pm$ 315**	6809 $\pm$ 419	2258 $\pm$ 252**
Glucosa (mg/dl)				
Glucosa Cmáx	205.7 $\pm$ 22.2	132.9 $\pm$ 6.68**	261.1 $\pm$ 16.3	134.2 $\pm$ 6.72**
Tiempo (minutos)				
Glucosa Tmáx	28 $\pm$ 4.9	44 $\pm$ 7.48	24 $\pm$ 4	44 $\pm$ 7.48

Como se muestra en la tabla 1, el compuesto del ejemplo 1 suministra una disminución en la excursión de glucosa cuando un bolo oral de 50% de dextrosa (Hospira®) se proporciona a un ratón C57Bl/6 glicémico normal ocho o

dieciocho horas después de la administración. El ejemplo 1 también demuestra una disminución en el área bajo la curva ajustado al valor de referencia (AUC) durante ambos OGTTs. Además, el Ejemplo 1 disminuye la concentración máxima promedio de glucosa en plasma ($C_{\text{máx}}$) durante los OGTTs mientras incrementa el tiempo promedio que toma para que la glucosa alcance su concentración máxima ($T_{\text{máx}}$).

10

15

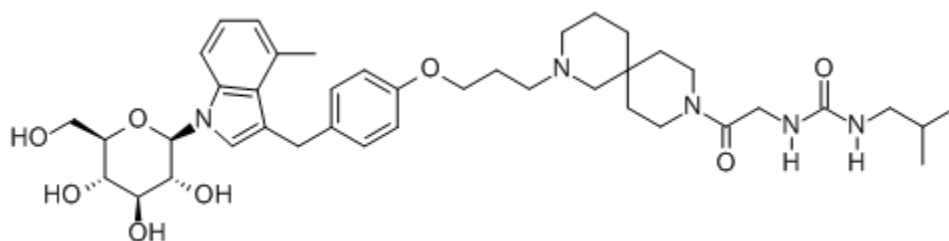
20

25

REIVINDICACIONES

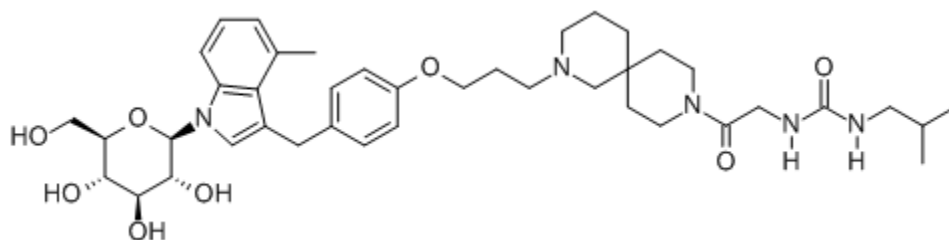
Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes.

- 5 1. Un compuesto caracterizado porque es de la
Fórmula:



o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

2. El compuesto de conformidad con la
reivindicación 1, caracterizado porque es:



3. Un método para tratar diabetes en un paciente,
caracterizado porque comprende administrar a un paciente en
20 necesidad de tal tratamiento una cantidad efectiva de un
compuesto, o sal del mismo farmacéuticamente aceptable, de
conformidad con ya sea la reivindicación 1 o reivindicación 2.

4. Un método para tratar diabetes tipo 1 en un
paciente, caracterizado porque comprende administrar a un
25 paciente en necesidad de tal tratamiento una cantidad

efectiva de un compuesto, o sal del mismo farmacéuticamente aceptable, de conformidad con ya sea la reivindicación 1 o reivindicación 2.

5 5. Un método para tratar diabetes tipo 2 en un paciente, caracterizado porque comprende administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto, o sal del mismo farmacéuticamente aceptable, de conformidad con ya sea la reivindicación 1 o reivindicación 2.

10 6. Un compuesto o sal de conformidad con ya sea la reivindicación 1 o reivindicación 2, para uso en terapia.

 7. Un compuesto o sal de conformidad con ya sea la reivindicación 1 o reivindicación 2, para uso en el tratamiento de diabetes.

15 8. Un compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque la diabetes es diabetes tipo 1.

 9. Un compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque la diabetes es
20 diabetes tipo 2.

 10. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto o sal de conformidad con ya sea la reivindicación 1 o reivindicación 2 con uno o más portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente
25 aceptables.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference X20121	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2014/062548	International filing date (<i>day/month/year</i>) 28 October 2014 (28-10-2014)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 1 November 2013 (01-11-2013)
Applicant ELI LILLY AND COMPANY		

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 3 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 43.6**bis**(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:

GLUCOPYRANOSYL-SUBSTITUTED INDOLE-UREA DERIVATIVES AND THEIR USE AS SGLT INHIBITORS

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, 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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2014/062548

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07H19/04 A61K31/7042
ADD.

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)
C07H A61K

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 practicable, 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	US 2008/139484 A1 (TERANISHI HIROTAKE [JP] ET AL) 12 June 2008 (2008-06-12) cited in the application abstract; claims page 25; example 35 page 48; example 175 page 67 - page 68; examples 320-324 -----	1-10



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 application or patent 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

22 December 2014

Date of mailing of the international search report

09/01/2015

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gohlke, Pascale

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2014/062548

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2008139484 A1	12-06-2008	CA 2581922 A1	06-04-2006
		EP 1803729 A1	04-07-2007
		JP 5046370 B2	10-10-2012
		US 2008139484 A1	12-06-2008
		WO 2006035796 A1	06-04-2006

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application ELI LILLY AND COMPANY is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i)		ELI LILLY AND COMPANY is entitled as employer of the inventor, FIELDS, Todd

VIII-3-1	Declaration: Entitlement to claim priority Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii)) Name	In relation to this international application ELI LILLY AND COMPANY is entitled to claim priority of earlier application No. 61/898,494 by virtue of the following:
VIII-3-1(i v)		an assignment from FIELDS, Todd to ELI LILLY AND COMPANY, dated 31 October 2013 (31.10.2013)

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2014/062548

Todd FIELDS
P.O. BOX 6288
Indianapolis,
Indiana 46206-6288
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense



Espacio reservado para el adhesivo de radicación.

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2016/000025

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: ELI LILLY AND COMPANY

Dirección: Lilly Corporate Center,
Indianapolis, Indiana 46285 (US)

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos
Lugar de Constitución: Estados Unidos

Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. NIT

C.E. Otro

Cual

Número

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Carrera 5 No. 34-03 Bogotá,
Colombia

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799
E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. X NIT

C.E. Otro

Cual

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2014/062548 Fecha Octubre 28, 2014

Publicación Internacional No. WO2015/065956 Fecha Mayo 07, 2015

6

Título (54) NUEVOS COMPUESTOS DE UREA.

Clasificación Internacional (51) C07H 19/04, A61K 31/7042.

Prioridad

SI X NO

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Noviembre 01, 2013

(31) Número de Solicitud

61/898,494

9

Comprobante de pago No. Fecha

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita 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. Declaración bajo la Regla 4.17 (ii) del PCT.

☒

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 del 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 depósito 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. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: _____
C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295



(43) International Publication Date
7 May 2015 (07.05.2015)

(10) International Publication Number
WO 2015/065956 A1

- (51) International Patent Classification:
C07H 19/04 (2006.01) *A61K 31/7042* (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/US2014/062548
- (22) International Filing Date:
28 October 2014 (28.10.2014)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
61/898,494 1 November 2013 (01.11.2013) US
- (71) Applicant: **ELI LILLY AND COMPANY** [US/US];
Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 (US).
- (72) Inventor: **FIELDS, Todd**; c/o Eli Lilly and Company, P.
O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288 (US).
- (74) Agents: **LENTZ, Nelsen, L.** et al.; Eli Lilly And Com-
pany, P. O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288
(US).
- (81) Designated States (*unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available*): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CL, 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, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR,
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG,
MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM,
PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC,
SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ,
TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU,
TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,
LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

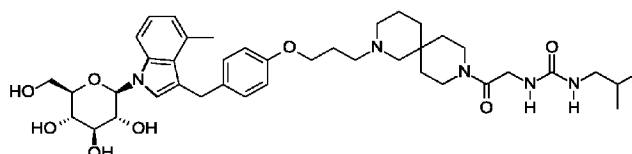
Declarations under Rule 4.17:

- *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a
patent (Rule 4.17(ii))*
- *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the
earlier application (Rule 4.17(iii))*

Published:

- *with international search report (Art. 21(3))*

(54) Title: GLUCOPYRANOSYL-SUBSTITUTED INDOLE-UREA DERIVATIVES AND THEIR USE AS SGLT INHIBITORS



Formula I

(57) Abstract: The present invention provides a compound of Formula I: or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

GLUCOPYRANOSYL-SUBSTITUTED INDOLE-UREA DERIVATIVES AND THEIR USE AS SGLT INHIBITORS

The present invention relates to novel urea compounds, to pharmaceutical compositions comprising the compounds, to methods of using the compounds to treat physiological disorders, and to intermediates and processes useful in the synthesis of the compounds.

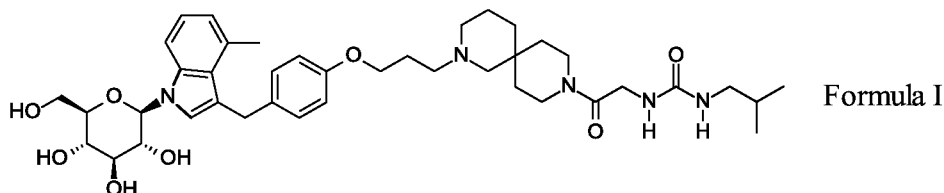
The present invention is in the field of treatment of diabetes and other diseases and disorders associated with hyperglycemia. Diabetes is a group of diseases that is characterized by high levels of blood glucose. It affects approximately 25 million people in the United States and is also the 7th leading cause of death in U.S. according to the 2011 National Diabetes Fact Sheet (U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention). Sodium-coupled glucose cotransporters (SGLT's) are one of the transporters known to be responsible for the absorption of carbohydrates, such as glucose. More specifically, SGLT1 is responsible for the transport of glucose across the brush border membrane of the small intestine. Inhibition of SGLT1 may result in reduced absorption of glucose in the small intestine, thus providing a useful approach to treating diabetes.

U.S. Patent Application Publication No. 2008/0139484 A1 discloses 1-(β -D-glycopyranosyl)-3-substituted nitrogen-containing heterocyclic compounds having SGLT1 and/or SGLT2 inhibitory activity which are further disclosed as being useful for the prevention or treatment of a disease associated with hyperglycemia, such as diabetes. In addition, U.S. Patent No. 7,851,617 discloses indole derivatives which are SGLT inhibitors and are further disclosed as being useful for treatment or prevention of diabetes and related conditions.

There is a need for alternative drugs and treatment for diabetes. The present invention provides certain novel inhibitors of SGLT1 which may be suitable for the treatment of diabetes.

-2-

Accordingly, the present invention provides a compound of Formula I:



Formula I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

- 5 The present invention also provides a method of treating diabetes in a patient comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The present invention further provides a method of treating type 1 diabetes in a patient comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of a compound of
- 10 Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In addition, the present invention provides a method of treating type 2 diabetes in a patient comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The present invention also provides a method of treating impaired glucose tolerance (IGT), impaired fasting glucose
- 15 (IFG), or metabolic syndrome in a patient comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

- Furthermore, this invention provides a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in therapy, in particular for the treatment
- 20 of diabetes. In addition, this invention provides a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in the treatment of type 1 diabetes. In addition, this invention provides a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in the treatment of type 2 diabetes. The invention further provides a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in
- 25 the treatment of impaired glucose tolerance (IGT), impaired fasting glucose (IFG), or metabolic syndrome. This invention also provides the use of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of diabetes. Furthermore, this invention provides the use of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the manufacture of a

medicament for the treatment of type 1 diabetes. This invention also provides the use of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of type 2 diabetes. The invention also provides the use of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of IGT, IFG, or metabolic syndrome.

The invention further provides a pharmaceutical composition comprising a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, with one or more pharmaceutically acceptable carriers, diluents, or excipients. This invention also encompasses novel intermediates and processes for the synthesis of the compound of Formula I.

As used herein, the terms "treating" or "to treat" includes restraining, slowing, stopping, or reversing the progression or severity of an existing symptom or disorder.

As used herein, the term "patient" refers to a mammal, such as a mouse, guinea pig, rat, dog, or human. It is understood that the preferred patient is a human.

As used herein, the term "effective amount" refers to the amount or dose of compound of the invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof which, upon single or multiple dose administration to the patient, provides the desired effect in the patient under diagnosis or treatment.

An effective amount can be readily determined by the attending diagnostician, as one skilled in the art, by the use of known techniques and by observing results obtained under analogous circumstances. In determining the effective amount for a patient, a number of factors are considered by the attending diagnostician, including, but not limited to: the species of mammal; its size, age, and general health; the specific disease or disorder involved; the degree of involvement or the severity of the disease or disorder; the response of the individual patient; the particular compound administered; the mode of administration; the bioavailability characteristics of the preparation administered; the dose regimen selected; the use of concomitant medication; and other relevant circumstances.

The compounds of Formula I are generally effective over a wide dosage range. For example, dosages per day normally fall within the range of about 0.01 to about 30 mg/kg of body weight. In some instances dosage levels below the lower limit of the

aforesaid range may be more than adequate, while in other cases still larger doses may be employed without causing any harmful side effect, and therefore the above dosage range is not intended to limit the scope of the invention in any way.

The compounds of the invention are preferably formulated as pharmaceutical compositions administered by any route which makes the compound bioavailable. Most preferably, such compositions are for oral administration. Such pharmaceutical compositions and processes for preparing same are well known in the art. (See, e.g., Remington: The Science and Practice of Pharmacy (D.B. Troy, Editor, 21st Edition., Lippincott, Williams & Wilkins, 2006).

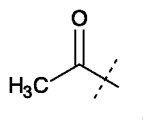
In a further aspect of the invention, the present compounds are administered in combination with one or more therapeutic agents, such as antidiabetic agents. Administration in combination includes simultaneous or sequential administration. In addition, simultaneous administration of the combination can be as a single combination dose or separate doses of each therapeutic agent. Examples of antidiabetic agents include metformin; a DPPIV inhibitor, such as sitagliptin or linagliptin; a sulfonylurea, such as glimepiride; a thiazolidinedione, such as pioglitazone; a basal insulin, such as glargine; a rapid acting insulin, such as HUMALOG or NOVOLOG; a GLP-1 agonist, such as exenatide or liraglutide; an SGLT2 inhibitor, such as dapagliflozin or empagliflozin; a glucagon receptor antagonist, such as LY2409021; and the like.

Compounds of Formula I are prepared as illustrated in the preparations, examples, and schemes below. The reagents and starting materials are readily available to one of ordinary skill in the art. All substituents, unless otherwise specified are as previously defined. It is understood that these schemes, preparations, and examples are not intended to be limiting to the scope of the invention in any way.

Examples of resolutions include selective crystallization techniques or chiral chromatography. (See, e.g. J. Jacques, et al., "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981, and E.L. Eliel and S.H. Wilen," Stereochemistry of Organic Compounds", Wiley-Interscience, 1994). It should be further clear to one of ordinary skill in the art that separation and isolation, by chromatography, chiral chromatography or selective crystallization, of individual diastereomers or geometric isomers of Formula I or individual diastereomers or geometric isomers of intermediates leading to Formula I, can occur at any convenient point in the synthesis.

-5-

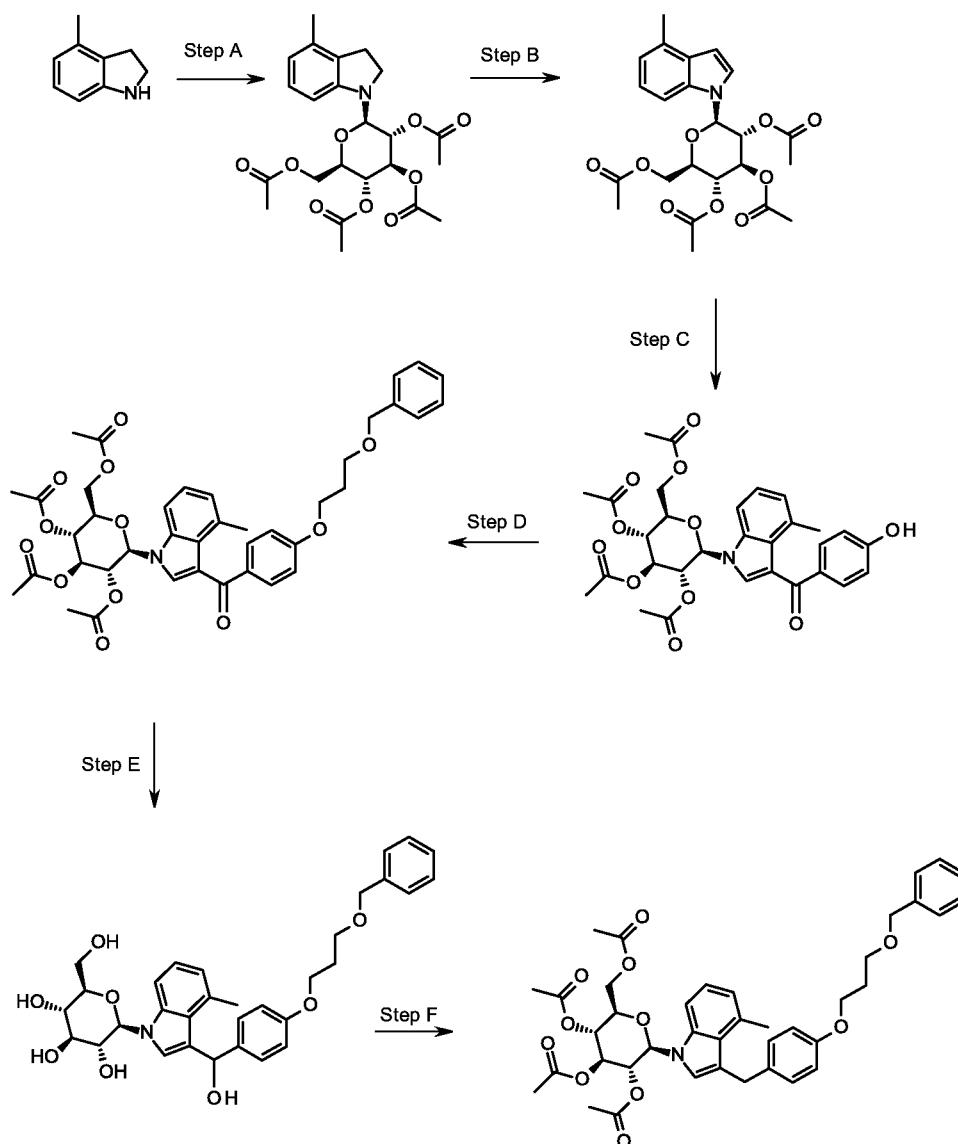
- As used herein, "δ" refers to parts per million down-field from tetramethylsilane; "mins" refers to minute or minutes; "hrs" refers to hours; "THF" refers to tetrahydrofuran; "EtOAc" refers to ethyl acetate; "MeOH" refers to methanol or methyl alcohol; "EtOH" refers to ethanol or ethyl alcohol; "TFA" refers to trifluoroacetic acid;
- 5 "DPPA" refers to diphenylphosphoryl azide; "HATU" refers to O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate; "CDI" refers to 1,1'-carbonyldiimidazole; "DDQ" refers to 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
- "Xphos" refers to 2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl; "MTBE" refers to methyl tert-butyl ether; "HPLC" refers to high-performance liquid chromatography;
- 10 "Ac" refers to an acetyl substituent of the following structure:



and the term "BOC" refers to a t-butyloxycarbonyl protecting group.

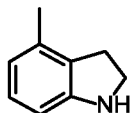
- Pharmaceutically acceptable salts and common methodology for preparing them
- 15 are well known in the art. See, e.g., Gould, P.L., "Salt selection for basic drugs," *International Journal of Pharmaceutics*, 33: 201-217 (1986); Bastin *et al.* "Salt Selection and Optimization Procedures for Pharmaceutical New Chemical Entities," *Organic Process Research and Development*, 4: 427-435 (2000); and S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 66, No. 1, January
- 20 1977. One skilled in the art of synthesis will appreciate that the compounds of Formula I as amines are organic bases, and that they are readily converted to and isolated as pharmaceutically acceptable salts using techniques and conditions well known to one of ordinary skill in the art.

-6-

Scheme I

-7-

Preparation 1
4-methylindoline.



Method A

- 5 Charge 4-methyl-1H-indole (500 g; 1.0 equiv; 3.811 moles) and acetic acid (2000 mL) to a 20 L flask at room temperature. Cool the solution to 0°C (internal temperature) and then add sodium cyanoborohydride (359.2 g; 1.5 equiv; 5.71 moles) in 5 equal portions, while not allowing the reaction mixture to warm above 10°C. When the addition is complete, stir the reaction mixture at room temperature for 2 hours. Cool the
- 10 reaction mixture to 0°C and add ice (5 Kg). Add a pre-cooled (5 °C) solution of sodium hydroxide (4M) very slowly to achieve a reaction mixture pH of 14. Extract the reaction mixture with ethyl acetate (2X10L). Combine the organic layers and wash with water (1 X 10 L) and brine (1 X 10 L). Dry over anhydrous sodium sulfate, filter, and concentrate under reduced pressure to obtain the title compound (460 g, 90% yield): mass spectrum
- 15 (m/z): 134 (M+1).

Method B

- Charge trifluoroacetic acid (7.62 moles; 576.42 mL) to a 2000 mL 3 necked flask, equipped with thermometer, magnetic stirrer, nitrogen line, and dropping funnel. Place the flask in an ice / water bath and cool the mixture to 13°C (internal temperature). Add
- 20 4-methyl-1H-indole (762.33 mmoles; 94.25 mL; 100.00 g) over 3 minutes not allowing the temperature of the reaction mixture to exceed 25°C. Stir the mixture for about 1 minute after the addition is complete, allowing the temperature of the reaction mixture to reach 20°C, then remove the flask from the ice bath and stir for 10 minutes at 20°C. Add triethylsilane (876.68 mmoles; 140.47 mL; 101.94 g) dropwise to the reaction over 41
- 25 minutes, allowing the temperature to rise to 25°C, then maintaining the temperature between 25°C and 30°C by use of a cool water bath as required. When the addition is complete stir the reaction mixture for 80 minutes. Cool the reaction mixture to 10°C then pour into a mixture of ice (1000 g) 5M hydrochloric acid (800 ml) and MTBE (2000 ml) with stirring. Note that it is important to quench into a biphasic system to prevent the
- 30 formation of impurities. Separate the aqueous phase and extract the organics with

-8-

hydrochloric acid (400 ml; 2 M), then hydrochloric acid (2 x 200 ml; 2 M). Combine the aqueous extracts and cool in ice water. Add 50% w/w NaOH to achieve pH>10 keeping the temperature below 30°C. Extract the aqueous mixture with MTBE (1000 ml, then 200 ml). Combine the organic extracts, dry over anhydrous sodium sulfate, filter, and
5 concentrate under reduced pressure to give the title compound (73 g; 68% yield): mass spectrum (m/z): 134 (M+1).

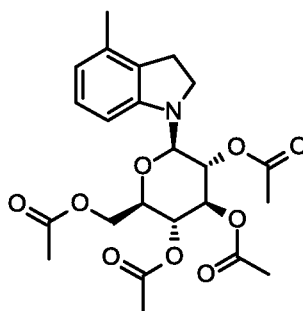
Method C

Add a solution of 4-methyl-1H-indole, (114.35 mmol; 15.00 g) in tetrahydrofuran (75.00 mL) to a solution of p-toluenesulfonic acid monohydrate (137.22
10 mmol; 23.63 g) in water (75.00 mL) with stirring at room temperature. Add 5% platinum on carbon (Johnson Matthey Type 103; 1.50 g) under a blanket of carbon dioxide. Place the mixture under an atmosphere of hydrogen (4.2 bar) and shake at room temperature overnight. Dilute the reaction mixture with sodium hydroxide (2M aqueous solution; 148.65 mmol; 74.33 mL) and stir with MTBE (150.00 mL). Filter the mix
15 through diatomaceous earth and wash the pad with MTBE (50 mL). Separate the filtrate and extract the aqueous with MTBE (100 mL). Combine the organics, dry over anhydrous magnesium sulfate, filter, and concentrate under reduced pressure to give the title compound (14.80 g; 97.17% yield): mass spectrum (m/z): 134 (M+1).

20

Preparation 2

[(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxy-6-(4-methylindolin-1-yl)tetrahydropyran-2-yl]methyl
acetate



Method A

25

Scheme I, Step A: Wet D-glucose (180.2 mmol) with water (25 mL) and then add 4-methylindoline, (180.2 mmol) in ethanol (200 mL). Purge the mixture with

nitrogen and heat to reflux under nitrogen atmosphere overnight. Then cool to room temperature and concentrate under reduced pressure. To the resulting residue, add dichloromethane (200 mL), N,N-dimethylaminopyridine (9.0 mmol), and pyridine (2.5 mol). Cool the mixture in an ice bath and then add acetic acid anhydride (1.1 mol) dropwise over 30 mins. Concentrate the mixture under reduced pressure, dilute the residue with ethyl acetate (500 mL), and wash the mixture with citric acid (saturated aqueous solution; 50 mL) in water (500 mL). Wash with brine (500 mL), dry over sodium sulfate, filter, and concentrate under reduced pressure. Add ethanol (500 mL) and mix at 50 °C for 10 minutes. Cool the mixture to room temperature and then in ice / water. Filter the resulting mixture and dry under reduced pressure to give the title compound (32 g; 38.32% yield): mass spectrum (m/z): 464.2 (M+1).

Method B

Scheme I, Step A: Charge to a 20 L three neck flask a solution of 4-methylindoline (1000 g; 7.51 moles) in ethanol: water (8000 ml: 1000 ml) and D-glucose (1480g; 8.25 moles). Heat the mixture for 6 hours at 80°C. Concentrate the mixture under reduced pressure and dissolve the residue in pyridine : dichloromethane (8000ml : 8000ml). Add dimethylaminopyridine (91.79 g; 0.75 moles) and cool the reaction mixture to 10°C (internal temperature). Add acetic anhydride (9000 ml) dropwise. When the addition is complete stir the reaction mixture for 1 hour at 45°C and then stir overnight at room temperature. Concentrate the mixture under reduced pressure. Add ethyl acetate (20 L) and water (10 L) to the residue. Separate the organic layer and extract the aqueous layer with ethyl acetate (2 X 10 L). Combine the organic layers and wash with a saturated solution of citric acid (5 Kg) in water. Dry the organic layer over anhydrous sodium sulfate, filter, and concentrate under reduced pressure. Crystallise the residue from ethanol to give the title compound (3205.5 g; 92.11% yield): mass spectrum (m/z): 464.2 (M+1).

Method C

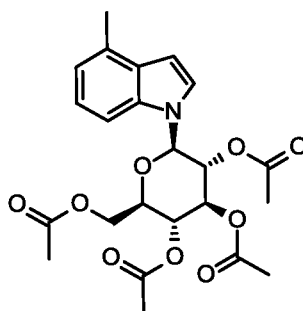
Scheme I, Step A: Wet D-glucose (517.30 mmol; 93.20 g) with water (66 mL) and then add 4-methylindoline, (65.62 g; 492.67 mmol) in ethanol (394 mL). Purge the mixture with nitrogen and heat to reflux under nitrogen atmosphere overnight. Then cool to room temperature and concentrate under reduced pressure. To the resulting residue, add dichloromethane (394mL), triethylamine (2.82 moles; 393.72 mL), and N,N-

-10-

dimethyl- 4-pyridinamine, (24.63 mmoles; 3.01 g). Cool the mixture in an ice bath and then add acetic acid anhydride (3.94 moles; 372.57 mL) dropwise over 30 mins. Concentrate the mixture under reduced pressure, dilute the residue with ethyl acetate (984 mL), and wash the mixture with citric acid (saturated aqueous solution; 50 mL) in water
 5 (200 mL). Separate the layers and extract the aqueous with ethyl acetate (600 mL then 300 mL). Combine the organics, wash with brine (600 mL), and concentrate under reduced pressure. Add ethanol (656 mL) and mix at 50 °C for 10 minutes. Cool the mixture to room temperature and then in ice / water. Filter the resulting mixture and dry under reduced pressure to give the title compound (112.2 g; 49.14% yield): mass
 10 spectrum (m/z): 464.2 (M+1).

Preparation 3

[(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxy-6-(4-methylindol-1-yl)tetrahydropyran-2-yl]methyl
 acetate



15

Method A

Scheme I, Step B: Charge [(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxy-6-(4-methylindolin-1-yl)tetrahydropyran-2-yl]methyl acetate (60.4 mmol) to a 500 mL flask. Add 1,4 dioxane (250 mL) and cool the solution to 10°C. Add DDQ (63.4 mmol) in one
 20 portion. Warm the mixture to room temperature and stir for 2 hours. Filter the reaction mixture and wash the solid with 1,4-dioxane (3X50 mL). Concentrate the filtrate under reduced pressure and filter through a plug of silica gel (200g) rinsing with 10% EtOAc/dichloromethane (300 mL). Wash with a saturated solution of sodium bicarbonate (2 X 200 mL) then water (200 mL). Dry over anhydrous sodium sulphate, filter,
 25 concentrate under reduced pressure to give the title compound (27.5 g; 98.6% yield): mass spectrum (m/z): 462.5 (M+1).

-11-

Method B

Scheme I, Step B: Charge [(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxy-6-(4-methylindolin-1-yl)tetrahydropyran-2-yl]methyl acetate (4200g; 9.08 moles) to a 20 L flask. Add 1,4 dioxane (42000 mL) and cool the solution to 10°C. Add DDQ (2057g; 9.08moles) in 5 equal portions maintaining the temperature at 10°C. After addition is complete, warm the mixture to room temperature and stir for 2 hours. Filter the reaction mixture and wash the solid with 1,4-dioxane (3 times). Concentrate the filtrate under reduced pressure and purify the residue by column chromatography eluting with 0%-20% ethyl acetate in hexane. Combine pure fractions with a separate lot of material prepared in a similar manner starting from 2500 g of [(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxy-6-(4-methylindolin-1-yl)tetrahydropyran-2-yl]methyl acetate and concentrate under reduced pressure. Dissolve the residue in ethyl acetate (50L) and wash with a saturated solution of sodium bicarbonate (2 X 20L) then water (1 X 10L). Dry over anhydrous sodium sulphate, filter, concentrate under reduced pressure, and crystallize from ethanol (10L) to give the title compound (4.632 Kg; 69% yield): mass spectrum (m/z): 462.5 (M+1).

Method C

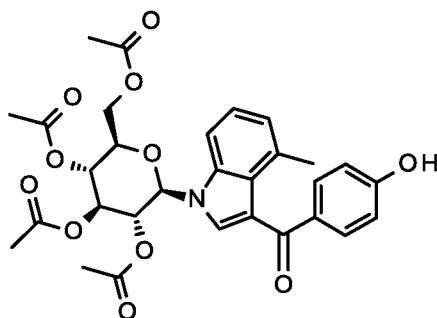
Scheme I, Step B: Dissolve [(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxy-6-(4-methylindolin-1-yl)tetrahydropyran-2-yl]methyl acetate (112.2 g; 242.08 mmoles) in 1,4-dioxane (1.68 L) at room temperature. Cool the mixture in an ice/water bath, then add 4,5-dichloro-3,6-dioxo-cyclohexa-1,4-diene-1,2-dicarbonitrile (244.50 mmoles; 55.50 g) portion-wise keeping the temperature of the reaction mixture below 15 °C. When the addition is complete, stir the mixture for 5 minutes, then remove from the ice bath and stir for a further 5 minutes. Filter the mixture and wash the solid with 1,4-dioxane (561.00 mL). Concentrate the filtrate under reduced pressure, then add ethanol (561.00 mL) to the residue, and stir at 40 °C for 20 minutes. Cool the mixture in ice water for 15 mins, filter, and wash the solid obtained with cold ethanol (100 mL). Dry the solid under reduced pressure to give the title compound (82.5 g; 73.9% yield): mass spectrum (m/z): 462.0 (M+1).

30

Preparation 4

[(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxy-6-[3-(4-hydroxybenzoyl)-4-methyl-indol-1-yl]tetrahydropyran-2-yl]methyl acetate

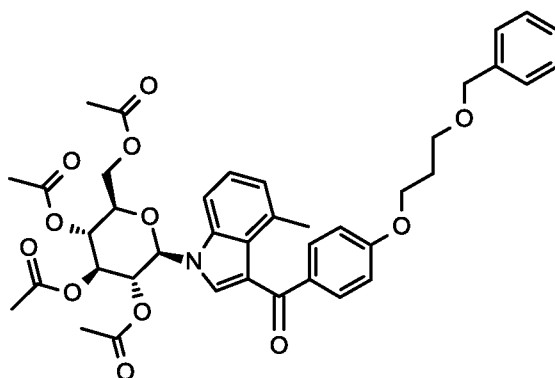
-12-



Scheme I, Step C: To a 0.5 L stirred round bottom, purged with nitrogen, charge in order: [(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxy-6-(4-methylindol-1-yl)tetrahydropyran-2-yl]methyl acetate (29.5 mmol), dichloromethane (100 mL), and 4-bromobenzoyl chloride (30.9 mmol). Cool the mixture in an icebath and add aluminum trichloride (88.4 mmol). After stirring, with cooling, for 1.5 hours, pour the reaction mixture over ice and dilute with water (100 mL) and chloroform (100 mL). Separate the organic phase and wash the aqueous with chloroform (100 mL). Combine the organics and wash with concentrated sodium bicarbonate solution (200 mL) and brine (200 mL). Dry over sodium sulphate, filter, and concentrate. Purify by flash chromatography over silica gel (330g) eluting with 5 – 25% EtOAc/chloroform to give the title compound (7.9 g; 46.09% yield): mass spectrum (m/z): 582.4 (M+1), 580.4 (M-H).

Preparation 5

[(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxy-6-[3-[4-(3-benzyloxypropoxy)benzoyl]-4-methylindol-1-yl]tetrahydropyran-2-yl]methyl acetate



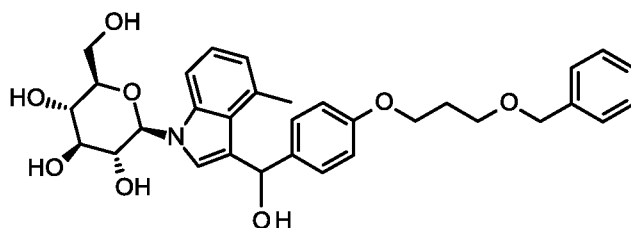
Scheme I, Step D: To a 0.5 L stirred round bottom, purged with nitrogen, charge in order: [(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxy-6-[3-(4-hydroxybenzoyl)-4-methylindol-

-13-

1-yl]tetrahydropyran-2-yl]methyl acetate (13.58 mmol), acetonitrile (250 mL), and potassium carbonate (67.92 mmol). To this stirred solution, at room temperature, add 3-bromopropoxymethylbenzene (27.2 mmol) and heat at 60 °C for 16 hours under nitrogen. Dilute with EtOAc (200 mL) and filter. Concentrate the filtrate and purify by flash chromatography (330g silica gel) eluting with 2 – 40% EtOAc/chloroform. Concentrate the product containing fractions to give the title compound (9.0 g, 90.79%): mass spectrum (m/z): 730.4 (M+H).

Preparation 6

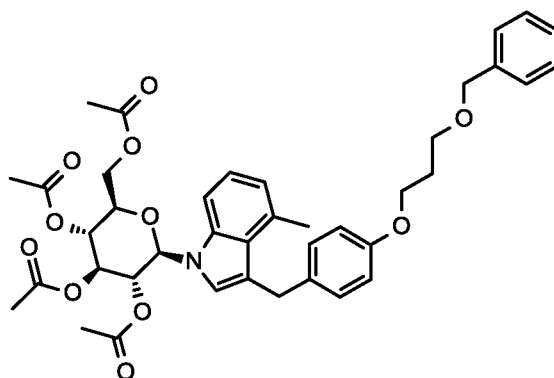
- (2R,3R,4S,5S,6R)-2-[3-[[4-(3-benzyloxypropoxy)phenyl]-hydroxy-methyl]-4-methyl-indol-1-yl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol



- Scheme I, Step E: To a 0.5 L stirred round bottom flask, purged with nitrogen, charge [(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxy-6-[3-[4-(3-benzyloxypropoxy)benzoyl]-4-methyl-indol-1-yl]tetrahydropyran-2-yl]methyl acetate (12.33 mmol), THF (50 mL), and ethanol (100 mL). Add sodium tetrahydroborate (37.0 mmol) and stir at room temperature for 6 hours. Acidify by dropwise addition of 5N HCl then dilute with water (200 mL) and dichloromethane (200 mL). Separate the organics and wash with brine (200 mL). Dry over sodium sulphate, filter, and concentrate to give the title compound as a mixture of diastereomers in sufficient purity to be used without further purification in the next step (7.2 g crude) mass spectrum (m/z): 546.4 (M+1-18).

Preparation 7

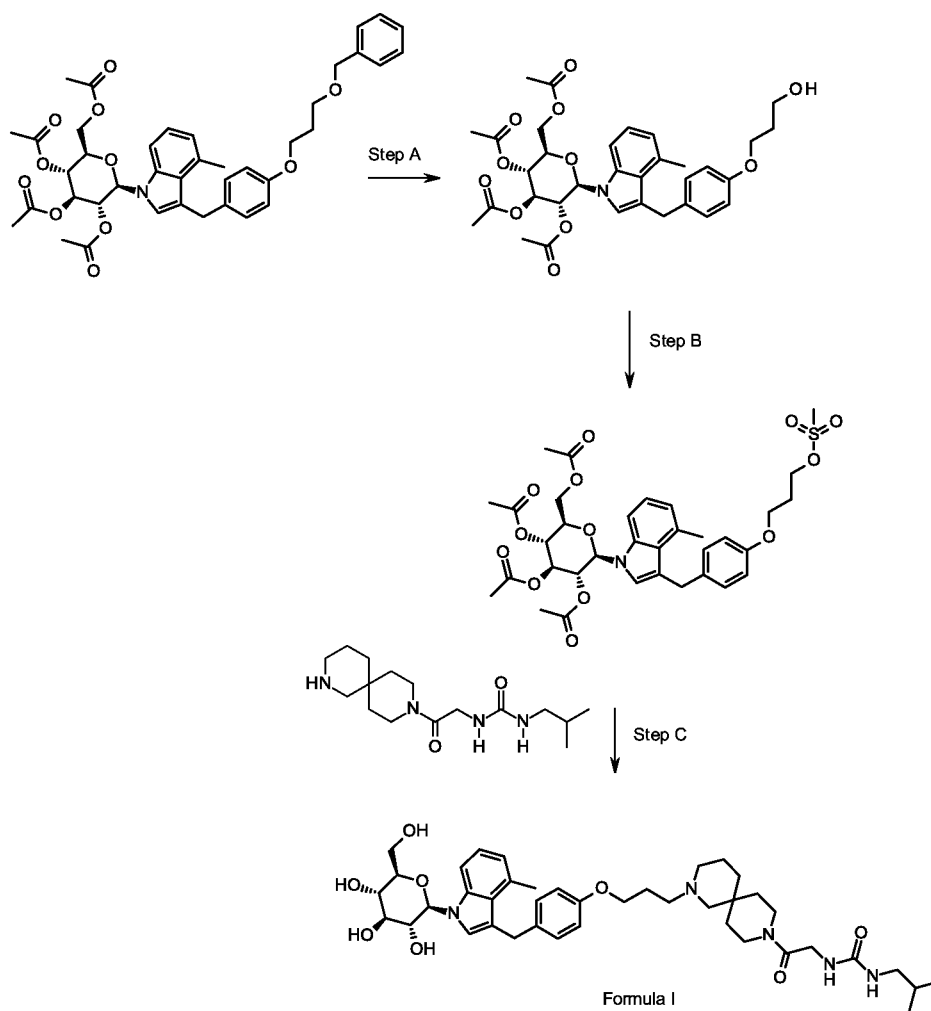
[(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxy-6-[3-[[4-(3-benzyloxypropoxy)phenyl]methyl]-4-methyl-indol-1-yl]tetrahydropyran-2-yl]methyl acetate



5

- Scheme I, Step F: To a 0.5 L round bottom flask under nitrogen charge (2R,3R,4S,5S,6R)-2-[3-[[4-(3-benzyloxypropoxy)phenyl]-hydroxy-methyl]-4-methyl-indol-1-yl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-3,4,5-triol (7.2 g. Crude), then acetonitrile (50 mL), and then dichloromethane (100 mL). Cool the mixture to 0°C. Add
- 10 triethylsilane (63.87 mmol) followed by dropwise addition of boron trifluoride etherate (51.10 mmol). When the addition is complete stir the reaction mixture in the ice bath for 5 minutes then quench by dropwise addition of sodium bicarbonate solution (20 mL). Dilute with water (200 mL) and EtOAc (500 mL). Separate the layers, wash the organic phase with brine (200 mL), and concentrate under reduced pressure. Add pyridine (50
- 15 mL), dichloromethane (50 mL) and N,N-dimethylaminopyridine (0.41 mmol). Cool in an ice bath and add acetic anhydride (127.74 mmol). Warm to room temperature and stir for 16 hours. Concentrate under reduced pressure then add EtOAc (500 mL). Wash with a citric acid solution (200 mL) followed by water (200 mL) and brine (200 mL). Dry over sodium sulphate, filter, and concentrate. Purify by flash chromatography(330g silica gel)
- 20 eluting with 5 -5 – 20% EtOAc/dichloromethane to give the title compound (7.5g, 82.03%); mass spectrum (m/z): 716.3 (M+1).

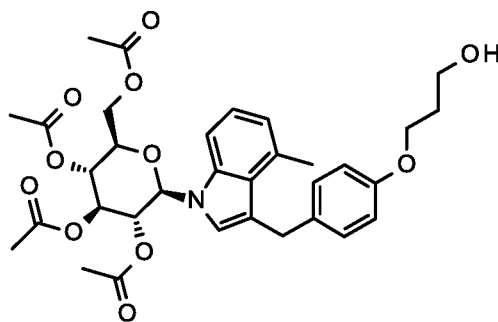
-15-

Scheme II

-16-

Preparation 8

5 [(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxy-6-[3-[[4-(3-hydroxypropoxy)phenyl]methyl]-4-methyl-indol-1-yl]tetrahydropyran-2-yl]methyl acetate

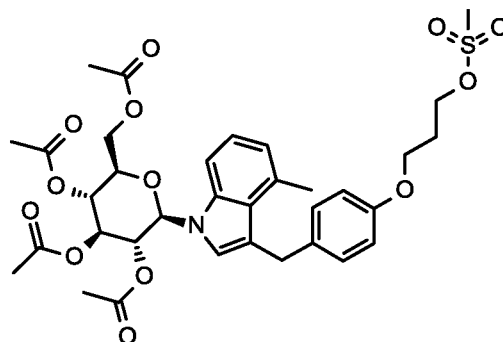


Scheme II, Step A: To a 0.5 L round bottom flask add [(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxy-6-[3-[[4-(3-benzyloxypropoxy)phenyl]methyl]-4-methyl-indol-1-yl]tetrahydropyran-2-yl]methyl acetate (10.34 mmol) and ethyl acetate (80 mL). To this solution add 5% Pd/C pre wet with ethyl acetate (20 mL). While stirring, vacuum purge the mixture with hydrogen (3X) then stir under hydrogen for 16 hours. Filter through diatomaceous earth and rinse with ethyl acetate (100 mL). Concentrate the filtrate under reduced pressure to give the title compound in sufficient purity to use in the next step (6.5g); mass spectrum (m/z): 626.4 (M+1).

10
15

Preparation 9

20 [(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxy-6-[4-methyl-3-[[4-(3-methylsulfonyloxypropoxy)phenyl]methyl]indol-1-yl]tetrahydropyran-2-yl]methyl acetate



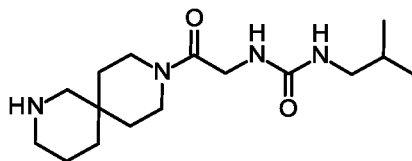
-17-

Scheme II, Step B: To a 0.5 L round bottom flask add [(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxy-6-[3-[[4-(3-hydroxypropoxy)phenyl]methyl]-4-methyl-indol-1-yl]tetrahydropyran-2-yl]methyl acetate (6.5g, crude), dichloromethane (100 mL), and triethylamine (25.97 mmol). Cool in an ice bath and add methanesulfonyl chloride (12.47 mmol) dropwise over 10 minutes. Warm to room temperature and stir for 1 hour. Dilute with dichloromethane (100 mL) and wash with water (200 mL) and brine (200 mL). Dry the organics over sodium sulfate, filter, and concentrate under vacuum to give the title compound in sufficient purity to use in the next step (7.2g): mass spectrum (m/z): 704.4 (M+1).

10

Preparation 10a

1-[2-(4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)-2-oxo-ethyl]-3-isobutyl-urea



To a round bottom flask add tert-butyl 4,9-diazaspiro[5.5]undecane-9-carboxylate hydrochloride (1.38 mmol), 2-(isobutylcarbamoylamino)acetic acid (1.15 mmol), dimethylformamide (3.8 mL), triethylamine (1.72 mmol) and HATU (1.26 mmol). Stir at room temperature for 16 hours, then dilute with water (50 mL) and ethyl acetate (50 mL). Wash the organic phase with concentrated ammonium chloride (50 mL) and brine (50 mL). Dry the organics over sodium sulfate, filter, and concentrate under reduced pressure. Purify the intermediate by flash chromatography (40g silica gel cartridge) eluting with 0 – 10% methanol in ethyl acetate to yield tert-butyl 9-[2-(isobutylcarbamoylamino)acetyl]-4,9-diazaspiro[5.5]undecane-4-carboxylate (0.38g, 0.93 mmol): MS (m/z): 411.2 (M+H).

To a solution of tert-butyl 9-[2-(isobutylcarbamoylamino)acetyl]-4,9-diazaspiro[5.5]undecane-4-carboxylate (0.38g, 0.93 mmol) in 1,4-dioxane (1.75 mL), add 4M HCl in 1,4-dioxane (8.77 mmol). Stir the reaction at room temperature for 5 hours, then concentrate under reduced pressure. Purify the residue by dissolving in methanol and loading into a SCX (ion exchange) column. Rinse the loaded column with methanol (3X25 mL) then flush the column with 2N ammonia in methanol. Combine and

25

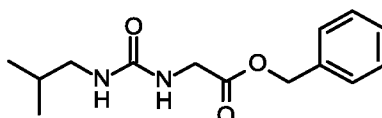
-18-

concentrate the ammonia washes to yield the title compound (0.25g, 0.81 mmol): MS (m/z): 311.0 (M+H).

Preparation 10b

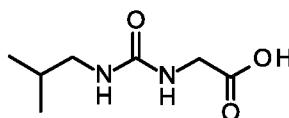
- 5 Alternative preparation of 1-[2-(4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)-2-oxo-ethyl]-3-isobutyl-urea.

Preparation of benzyl 2-(isobutylcarbamoylamino)acetate.



- Charge 3-methylbutanoic acid (106.36 g), toluene (800 ml) and triethylamine (126.46 g) into a 3-neck flask (R1). Heat R1 to 90°C. Add a solution of DPPA (289.3g) in toluene (400 ml) slowly (Care: N₂ released). Stir R1 at 90 °C for 30-60 mins, then cool to 20-30°C. In a separate flask (R2) charge benzyl 2-aminoacetate hydrochloride (200 g), triethylamine (150.54 g), and toluene (1000 ml) and stir at 20-30 °C for 1-2 hours. Add the R1 mixture into R2 drop wise slowly via addition funnel at 20-30 °C and stir for 1-2
- 15 hours. Slowly add the reaction mixture to water (2000 ml) with vigorous stirring. Separate the organic and extract the aqueous layer with EtOAc (2 x 1000 ml). Combine the organic layers and wash with 1 N hydrochloric acid (1000 ml), then 7% NaHCO₃ aq (1000 ml), then water (1000 ml), then 15% brine (1000 ml). Concentrate under reduced pressure. Slurry the residue with heptane (1000 ml) then filter the solid. Dry the filter
- 20 cake under reduced pressure below 40 °C to give benzyl 2-(isobutylcarbamoylamino)acetate (218 g; 98.1% assay; 81.5% yield).

Preparation of 2-(isobutylcarbamoylamino)acetic acid.



- 25 Charge benzyl 2-(isobutylcarbamoylamino)acetate (200 g; 98.1% assay), dry Pd/C (20 g; 10%w/w), and isopropyl alcohol (2000 ml) into an autoclave. Degas under vacuum and purge with hydrogen three times. Stir at 60 °C under 50-60 psi of H₂ for 4 hours. Cool the mixture to 20-30°C and filter through diatomaceous earth and concentrate the filtrate under reduced pressure at 45-50°C to 1-2Vol. Add acetonitrile

-19-

(1000 ml) and concentrate under reduced pressure at 45-50°C to 2-3Vol. Cool the mixture to 5-10 °C and filter. Dry the cake under reduced pressure at 45-50°C to give of 2-(isobutylcarbamoylamino)acetic acid (112 g; 95.2% assay; 82.5% yield).

5 Preparation of final title compound.

To a round bottom flask add tert-butyl 4,9-diazaspiro[5.5]undecane-9-carboxylate hydrochloride (1.38 mmol), 2-(isobutylcarbamoylamino)acetic acid (1.15 mmol), dimethylformamide (3.8 mL), triethylamine (1.72 mmol), and HATU (1.26 mmol. Stir at room temperature for 16 hours, then dilute with water (50 mL) and ethyl acetate (50 mL).

- 10 Wash the organic phase with concentrated ammonium chloride (50 mL) and brine (50 mL). Dry the organics over sodium sulfate, filter, and concentrate under reduced pressure. Purify the intermediate by flash chromatography (40g silica gel cartridge) eluting with 0 – 10% methanol in ethyl acetate to yield tert-butyl 9-[2-(isobutylcarbamoylamino)acetyl]-4,9-diazaspiro[5.5]undecane-4-carboxylate (0.38g, 0.93 mmol): MS (m/z): 411.2 (M+H).

- 15 To a solution of tert-butyl 9-[2-(isobutylcarbamoylamino)acetyl]-4,9-diazaspiro[5.5]undecane-4-carboxylate (0.38g, 0.93 mmol) in 1,4-dioxane (1.75 mL), add 4M HCl in 1,4-dioxane (8.77 mmol). Stir the reaction at room temperature for 5 hours, then concentrate under reduced pressure. Purify the residue by dissolving in methanol and loading into a SCX (ion exchange) column. Rinse the loaded column with methanol (3X25 mL) then flush the column with 2N ammonia in methanol. Combine and concentrate the ammonia washes to yield the final title compound, 1-[2-(4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)-2-oxo-ethyl]-3-isobutyl-urea (0.25g, 0.81 mmol): MS (m/z): 311.0 (M+H).

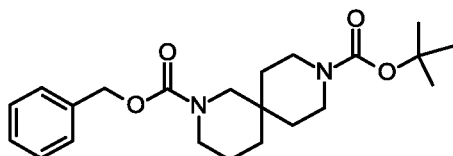
25

-20-

Preparation 10c

Alternative preparation of 1-[2-(4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)-2-oxo-ethyl]-3-isobutyl-urea

Preparation of O4-benzyl O9-tert-butyl 4,9-diazaspiro[5.5]undecane-4,9-dicarboxylate.

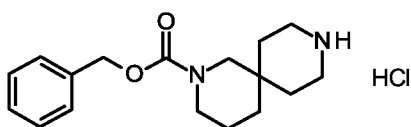


5

To a 20 L temperature controlled reactor charge tert-butyl 4,9-diazaspiro[5.5]undecane-9-carboxylate hydrochloride (2.06 moles; 600.00 g) followed by dichloromethane (6.00 L), then triethylamine (4.33 moles; 604 mL) is added. Set the jacket of the reactor to 0°C. When the temperature of the reaction mixture reaches 5°C, add benzyl chloroformate (2.10 moles; 311 mL) over about 20 minutes keeping the internal temperature below 20°C. When the addition is complete, warm the jacket to room temperature and stir the mixture overnight. Pour the reaction mixture into water (4 L) and separate the mixture. Concentrate the organics under reduced pressure to give the title compound (838 g; assumed 95.65% purity and 100% yield for the purposes of calculation in the next reaction) mass spectrum (m/z): 411.2 (M+23).

15

Preparation of benzyl 4,9-diazaspiro[5.5]undecane-4-carboxylate hydrochloride.



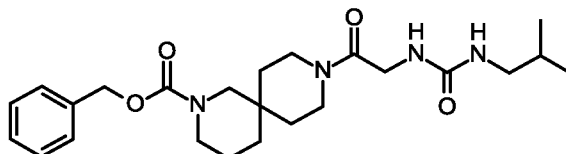
To a 20 L temperature controlled reactor with jacket set at 0°C, add a solution of O4-benzyl O9-tert-butyl 4,9-diazaspiro[5.5]undecane-4,9-dicarboxylate (2.06 moles; 838.00 g; 95.65% purity) in 1,4-dioxane (19.63 moles; 1.68 L). When the temperature of the solution is 5°C, add hydrogen chloride (4M in 1,4- dioxane; 10.32 moles; 2.58 L) at such a rate that the temperature does not rise above 20°C. When the addition is complete, warm the solution to room temperature and stir overnight. Concentrate the reaction mixture under reduced pressure to give a thick slurry. Add MTBE (3.35 L) and agitate the mixture for 30 minutes at 40°C. Allow the mixture to cool to room temperature and filter the precipitate. Wash the precipitate with MTBE (838 mL). Allow the precipitate to dry

25

-21-

on the filter and then transfer to a vacuum oven for further drying to give the title compound (638 g; 95% yield) mass spectrum (m/z): 289 [M (freebase) +1].

Preparation of benzyl 9-[2-(isobutylcarbamoylamino)acetyl]-4,9-diazaspiro[5.5]undecane-4-carboxylate.



To 2-(isobutylcarbamoylamino)acetic acid (667.05 mmoles; 116.20 g) in dichloromethane (1.16 L) add 1,1'-carbonyldiimidazole (700.40 mmoles; 113.57 g) in portions. Stir the mixture at room temperature for 1 hour. Label this mixture A. In a separate vessel add benzyl 4,9-diazaspiro[5.5]undecane-4-carboxylate hydrochloride (700.40 mmoles; 413.68 g), dichloromethane (581 mL) and triethylamine (1.33 moles; 186 mL). Stir the mixture. Label this mixture B. Pour Mixture A into mixture B over 2 minutes. Stir the resulting mixture at room temperature. After 3 hours, add water (1000 mL). Separate the organic phase and concentrate under reduced pressure. Add ethyl acetate (581.00 mL) and agitate the mixture for 20 minutes at 40°C, then cool to room temperature then in ice for 20 minutes. Filter the precipitate and dry further in a vacuum oven to give the title compound. (137.1 g; 46.23% yield) mass spectrum (m/z): 445.2 (M+1). After allowing the filtrate to stand, a precipitate forms. Filter this precipitate and dry further in a vacuum oven to give the title compound. (9.30 g; 3.14% yield).

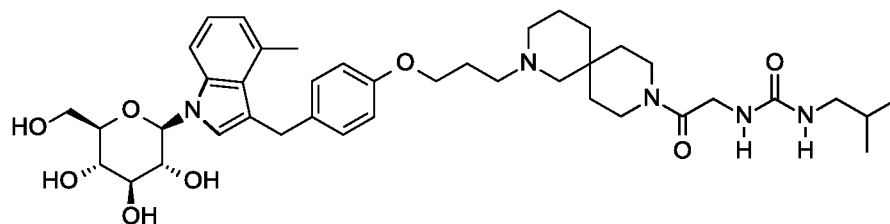
Preparation of final title compound.

Suspend benzyl 9-[2-(isobutylcarbamoylamino)acetyl]-2,9-diazaspiro[5.5]undecane-2-carboxylate (239.78 mmoles; 106.60 g) in ethanol (852.80 mL) and cyclohexene (1.20 moles; 121.90 mL), and add 5% palladium on charcoal (24 g; 55.4 % moisture content). Heat the mixture to reflux and stir for 45 mins. Cool the mixture to room temperature, filter through a pad of diatomaceous earth washing the solid with ethanol, and concentrate under reduced pressure to give the final title compound, 1-[2-(4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)-2-oxo-ethyl]-3-isobutyl-urea (79.2 g; 94% purity; 100% yield) mass spectrum (m/z): 311.2 (M+1).

-22-

Example 1a

1-isobutyl-3-[2-[4-[3-[4-[[4-methyl-1-[(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-2-yl]indol-3-yl]methyl]phenoxy]propyl]-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl]-2-oxo-ethyl]urea



5

Scheme II, Step C: To a 0.25 L round bottom flask add [(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxy-6-[4-methyl-3-[[4-(3-methylsulfonyloxypropoxy)phenyl]methyl]indol-1-yl]tetrahydropyran-2-yl]methyl acetate (7.2 g, crude), 1-[2-(4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)-2-oxo-ethyl]-3-isobutyl-urea (12.28 mmol), acetonitrile (100 mL), and

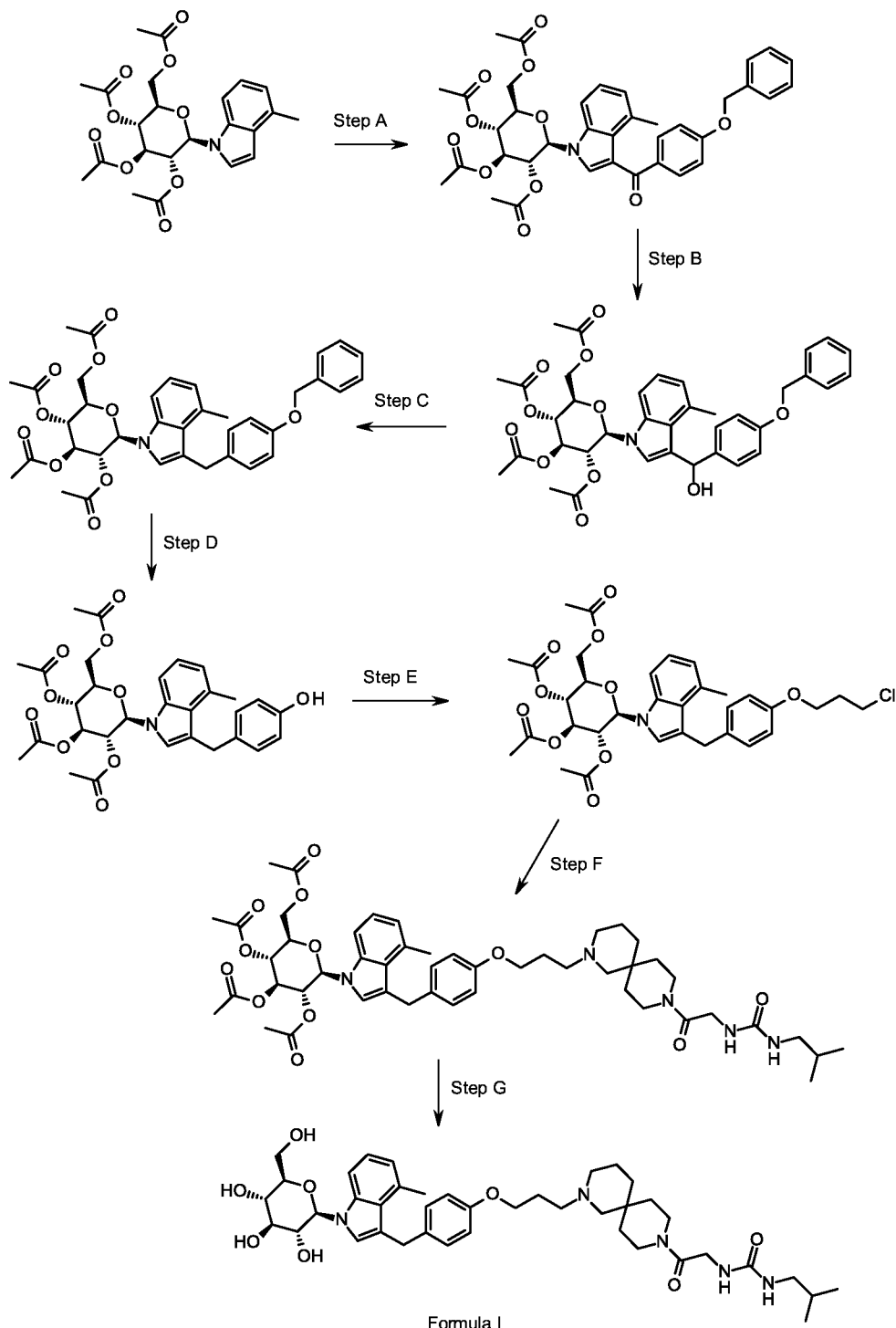
10 diisopropylethylamine (40.92 mmol). Heat at 80 °C for 16 hours then concentrate under reduced pressure. Add methanol (50 mL) and sodium methoxide (20.46 mmol, 30% solution in MeOH) and stir at room temperature for 1 hour. Quench by adding a small piece of dry ice. Concentrate under reduced pressure. Purify by reverse phase flash chromatography (400 g C18 cartridge) eluting with 5 – 80% water (0.1% formic acid) in

15 acetonitrile (0.1% formic acid) in three portions. Concentrate under reduced pressure to yield the title compound as a formic acid salt containing small impurities. Dissolve the salt in 7N ammonia in methanol (20 mL) then concentrate to form the free base. Purify the free base by flash chromatography (330 g silica gel cartridge) eluting with 5% 7N ammonia in methanol/dichloromethane. Concentrate the product fractions under reduced

20 pressure to yield the title compound (1.75g, 22.81%): MS (m/z): 746.6 (M+H). ¹H NMR (400.31 MHz, CD₃OD): δ 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.97 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.95 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.91 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 3.87 – 3.80 (m, 2H), 3.65 (dd, J = 11.6, 5.6 Hz, 1H), 3.57 – 3.38 (m, 5H), 3.31 (bm, 2H), 2.90 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.46 – 2.13 (m, 8H), 1.88 (pentet, J = 6.8 Hz, 2H), 1.68 (septet, J = 6.8 Hz, 1H), 1.61 – 1.28 (m, 8H), 0.86

25 (d, J = 6.8, 6H).

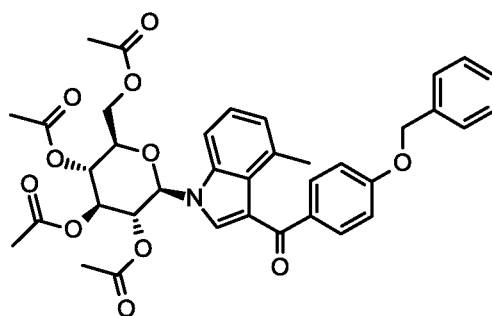
Scheme III



-24-

Preparation 11

[(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxy-6-[3-(4-benzyloxybenzoyl)-4-methyl-indol-1-yl]tetrahydropyran-2-yl]methyl acetate



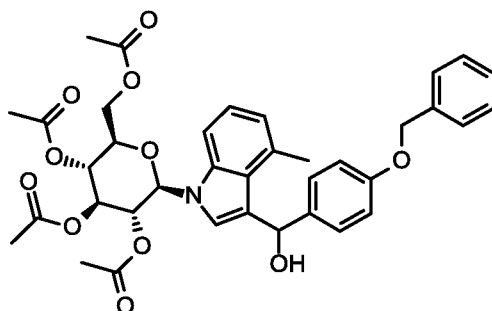
5

Scheme III, Step A: To a 20 L temperature controlled reactor charge: dichloromethane (7.00 L), [(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxy-6-(4-methylindol-1-yl)tetrahydropyran-2-yl]methyl acetate (1.52 moles; 700.00 g) and 4-benzyloxybenzoyl chloride (1.67 moles; 411.63 g). Set the reactor jacket to -30 °C, allow the reactor contents to cool and add tin tetrachloride (1.97 moles; 513.74 g) over 30mins maintaining internal temp between -5 and -10 °C. When the addition is complete stir the mixture for 20 minutes at about -9 °C. Pour the cold reaction mixture onto 20 L of crushed ice. Separate the organic layer, and extract the aqueous with dichloromethane. Combine the organic extracts and concentrate under reduced pressure to about 2 L. Add 7 L MTBE and wash with hydrochloric acid (1M; 2X8L) then water (8L) then sodium hydrogen carbonate (saturated aqueous solution) then brine. Dry over MgSO₄, filter, and concentrate under reduced pressure to afford the title compound, which contains ~17% w/w MTBE (1377g; assumed 74% purity and 100% yield for the purposes of calculation in the next reaction) mass spectrum (m/z): 672.2 (M+1).

20

Preparation 12

[(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxy-6-[3-[(4-benzyloxyphenyl)-hydroxy-methyl]-4-methyl-indol-1-yl]tetrahydropyran-2-yl]methyl acetate

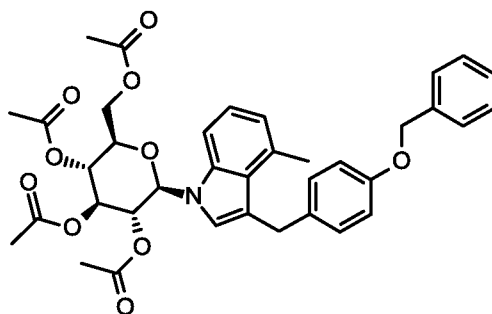


Scheme III, Step B: To a temperature controlled stirred reactor charge cerium (III) chloride heptahydrate (4.55 moles; 1.12 kg) in ethanol (4.96 L) and stir to give a solution. Add [(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxy-6-[3-(4-benzyloxybenzoyl)-4-methyl-indol-1-yl]tetrahydropyran-2-yl]methyl acetate (1.52 moles; 1.38 kg) and tetrahydrofuran (7.57 L). Cool the mixture to +2°C and add sodium tetrahydroborate (4.55 moles; 172.18 g) in portions over 3 hours maintaining the internal temperature between 0 and +5°C during addition. When the addition is complete, stir the mixture at 5°C for 1 hour. Add further sodium tetrahydroborate (687.24 mmol; 26.00 g) and stir the mixture for 30 minutes. Add additional sodium tetrahydroborate (0.45 equiv; 687.24 mmol; 26.00 g) and stir the mixture overnight. Pour the mixture into MTBE (5 L) and water (10 L). Slowly add hydrochloric acid (2 N) with stirring until mixture is slightly acidic to pH paper. Separate the organic layer, wash with brine, dry over MgSO₄, filter, and concentrate under reduced pressure to afford the title compound in acceptable purity for use in the next step (1547 g; assumed 66% purity and 100% yield for the purposes of calculation in the next reaction) mass spectrum (m/z): 656.4 (M+1-18).

-26-

Preparation 13

of [(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxy-6-[3-[(4-benzyloxyphenyl)methyl]-4-methyl-
indol-1-yl]tetrahydropyran-2-yl]methyl acetate

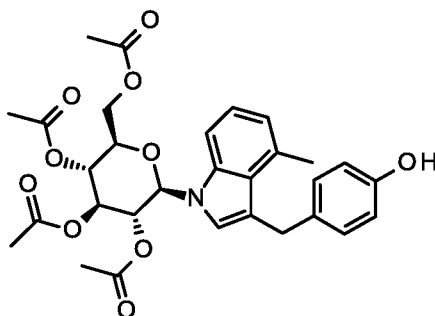


Scheme III, Step C: Cool a mixture of [(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxy-6-[3-
[(4-benzyloxyphenyl)-hydroxy-methyl]-4-methyl-indol-1-yl]tetrahydropyran-2-yl]methyl
acetate (1.52 moles; 1.55 kg) in acetonitrile (6.19 L) and dichloromethane (6.19 L) in an
brine/ice bath until the internal temperature is -5°C , then add triethylsilane (3.79 moles;
607 mL) over 2 minutes. Add boron trifluoride etherate (3.79 moles; 479 mL) dropwise
maintaining the internal temperature below $+5^{\circ}\text{C}$. Stir the mixture in the ice bath for 30
mins. Carefully add a mixture of NaHCO_3 (saturated aqueous solution; 5 L) and water (4
L). Separate the organic phase and wash with water then brine then dry over MgSO_4 ,
filter, and concentrate under reduced pressure to afford a mixture of the title compound
and compounds with one or more of the acetyl groups missing. Dissolve the residue in
dichloromethane (1.86 L) and add acetic acid anhydride (7.58 moles; 716 mL) and N,N-
dimethyl-4-pyridinamine, (75.78 mmol; 9.26 g). Warm the mixture to 40°C and gently
agitate to aid dissolution then stir the mixture for 1 hour at room temperature.
Concentrate the mixture under reduced pressure and slurry the residue in MTBE (6 L)
overnight. Collect the solid by filtration and dry in an oven at 60°C under reduced
pressure to afford the title compound (692.8 g; 70% yield) mass spectrum (m/z): 658.3
(M+1) and 680.2 (M+23).

-27-

Preparation 14

[(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxy-6-[3-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-4-methyl-indol-1-yl]tetrahydropyran-2-yl]methyl acetate



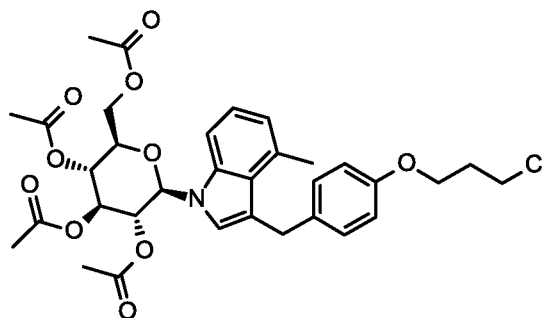
5

Scheme III, Step D: To a mixture of [(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxy-6-[3-[(4-benzyloxyphenyl)methyl]-4-methyl-indol-1-yl]tetrahydropyran-2-yl]methyl acetate (1.00 equiv; 1.05 moles; 692.80 g), methanol (85.59 moles; 3.46 L; 2.74 kg), and tetrahydrofuran (42.57 moles; 3.46 L; 3.07 kg) add ammonium formate (5.27 moles; 332.10 g). Purge the reaction vessel with nitrogen and add 5% palladium on charcoal (69.30 g; Johnson Matthey type 87L, 57.8% moisture content) as a slurry in isopropyl alcohol. Heat the mixture at 38-42°C for 15 mins (moderate bubbling observed). Remove the heating bath and stir the reaction mixture for 15 minutes whilst cooling. Filter the mixture through diatomaceous earth and concentrate the filtrate under reduced pressure. Partition the residue between ethyl acetate (7.5 L) and water (1 L). Separate the organic layer and wash with brine then dry over MgSO₄. Filter, and concentrate under reduced pressure to give the title compound (594g; 99% yield) mass spectrum (m/z): 568.2 (M+1) and 590.2 (M+23).

15

Preparation 15

[(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxy-6-[3-[[4-(3-chloropropoxy)phenyl]methyl]-4-methyl-indol-1-yl]tetrahydropyran-2-yl]methyl acetate

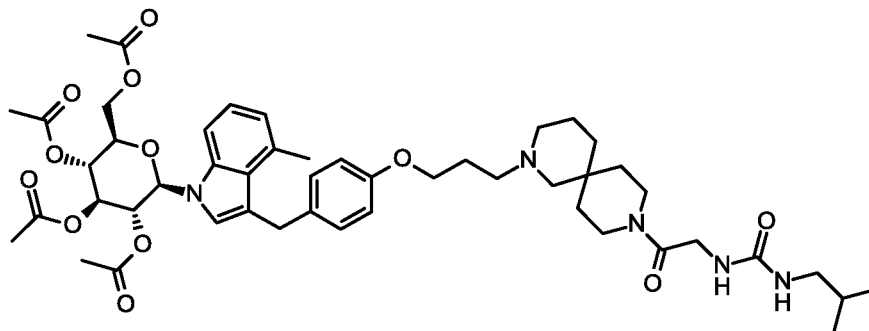


Scheme III, Step E: To a mixture of [(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxy-6-[3-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-4-methyl-indol-1-yl]tetrahydropyran-2-yl]methyl acetate (150.64 mmol; 85.50 g) and acetonitrile (855.00 mL), add 1-bromo-3-chloro-propane, (180.76 mmol; 17.88 mL) and potassium carbonate (301.27 mmol; 41.64 g). Place the mixture under nitrogen and heat the mixture at a gentle reflux for 2 days. Add further 1-bromo-3-chloro-propane, (45.19 mmol; 4.47 mL) and continue to heat the mixture overnight. Concentrate the mixture under reduced pressure and partition the residue between ethyl acetate and water. Separate the organic layer and wash with brine, dry over MgSO_4 , filter, and concentrate under reduced pressure to give the title compound in sufficient purity for the next step. (124.4 g; assumed 78% purity and 100% yield for the purposes of calculation in the next reaction) mass spectrum (m/z): 644.2/646.2 (M+1).

-29-

Preparation 16

[(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxy-6-[3-[[4-[3-[9-[2-(isobutylcarbamoylamino)acetyl]-
4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-yl]propoxy]phenyl]methyl]-4-methyl-indol-1-
yl]tetrahydropyran-2-yl]methyl acetate



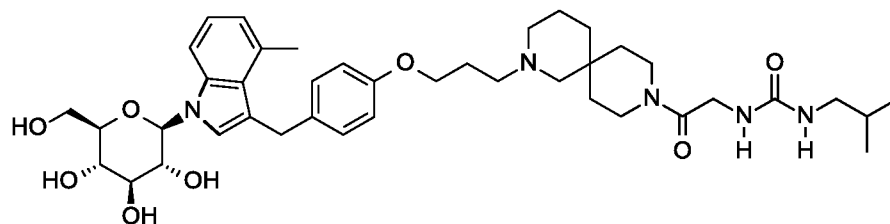
Step III, Step F: To a stirred solution of [(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxy-6-[3-
[[4-(3-chloropropoxy)phenyl]methyl]-4-methyl-indol-1-yl]tetrahydropyran-2-yl]methyl
acetate (143.38 mmol; 118.40 g) in acetonitrile (829 mL) add 1-[2-(3,8-
diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)-2-oxo-ethyl]-3-isobutyl-urea (143.38 mmol; 47.35 g),
potassium carbonate (286.75 mmol; 39.63 g), and potassium iodide (143.38 mmol;
23.80 g). Heat the mixture at reflux under nitrogen overnight. Cool the reaction mixture
to room temperature and add acetic acid anhydride (1.43 mol; 135.53 mL) and N,N-
dimethyl-4-pyridinamine (14.34 mmol; 1.75 g). Stir the mixture for 1 hour.

Concentrate the mixture under reduced pressure and partition the residue between water
and EtOAc. Separate the organic layer and wash with brine, dry over MgSO_4 , filter, and
concentrate under reduced pressure. The residue is combined with another lot prepared in
a similar manner starting from [(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxy-6-[3-[[4-(3-
chloropropoxy)phenyl]methyl]-4-methyl-indol-1-yl]tetrahydropyran-2-yl]methyl acetate
(6.2 mmol). Purify by flash column chromatography on silica gel (1.5 kg) eluting with
99:1 EtOAc:triethylamine (1cv), EtOAc (3cv's) and 190:10:1
EtOAc:MeOH:triethylamine (5cv's) to afford the title compound (68.2g; 49% yield) mass
spectrum (m/z): 918.6 ($M+1$).

-30-

Example 1b

Alternative preparation of 1-isobutyl-3-[2-[4-[3-[4-[[4-methyl-1-[(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-2-yl]indol-3-yl]methyl]phenoxy]propyl]-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl]-2-oxo-ethyl]urea



5

Scheme III, Step G: Cool a mixture of [(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxy-6-[3-[[4-[3-[9-[2-(isobutylcarbamoylamino)acetyl]-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-yl]propoxy]phenyl]methyl]-4-methyl-indol-1-yl]tetrahydropyran-2-yl]methyl acetate (74.28 mmol; 68.20 g) and methanol (341.00 mL) in an ice-bath. Add sodium methoxide (111.43 mmol; 6.02 g). Stir the mixture for 10 minutes. Pour the mixture into water (3.5 L), then filter the mixture. Wash the solid with water, dry on the sinter, and further dry in a vacuum oven at 60°C to give the title compound (49.8 g, 89% yield) mass spectrum (m/z): 750.6 (M+1).

15

Sodium-dependent glucose transporter 1 (SGLT1) and SGLT2 assays

The cDNA encoding human SGLT1 (*slc5a1*, NM_000343) and mouse SGLT1 (*slc5a1*, NM_019810.4) are purchased from Openbiosystems, Invitrogen and Openbiosystems, respectively. The cDNA is cloned into pcDNA3.1+ for mammalian expression and is stably transfected into Chinese hamster ovary (CHO)-K1 cells using standard mammalian transfection procedures. An SGLT-expressing sub-clone of each over-expressing cell line is selected based on resistance to neomycin (Geneticin, Invitrogen) and activity in the ¹⁴C-α-methyl-D-glucopyranoside (¹⁴C-AMG) uptake assay (see below). Stable SGLT-expressing cells are maintained using standard cell culture techniques.

25

The SGLT activity is measured as sodium-dependent ¹⁴C-AMG uptake in the above cell lines described as follows. One hundred μL of culture medium containing 30,000 cells are seeded to each well of a 96-well BioCoat poly-D-lysine plate (Becton

-31-

Dickson) and cultured at 37°C overnight. The culture medium is aspirated and cells are washed twice with 200 µL of Reaction Buffer (140 mM NaCl, 2 mM KCl, 1 mM CaCl₂, MgCl₂, and 14 mM N-2-hydroethylpiperrazine-N'-2-ethanesulfonic acid (Hepes), pH 7.5). The excess buffer is tapped out onto paper towels. Thirty-five µL of Reaction Buffer are added to each well. Five µL of a 10% dimethylsulfoxide (DMSO) in Reaction Buffer containing varying concentrations of test compound or no compound as a control, is dispensed into the each well. The reaction is initiated by adding 10 µL of ¹⁴C-AMG in Reaction Buffer to make a final concentration of 4 µM. The plate is incubated at 37°C for 125 minutes. The reaction is terminated by aspirating off Reaction Buffer and then washed three times with 200 µL of ice cold Reaction Buffer. Manual aspiration is applied to ensure the complete removal of Reaction Buffer. Ten µL of 0.1 N NaOH is added to each well and then 100 µL of Supermix scintillation cocktail (PerkinElmer) is added. After mixing, the scintillation signal in the plate is counted in a MicroBeta (PerkinElmer). A ten-dose response curve is fitted to an empirical four-parameter model using ActivityBase (ID Business Solution) to determine the inhibitor concentration at half-maximal inhibition (IC₅₀).

The compound of example 1 herein is tested essentially as described above and exhibits an IC₅₀ for human SGLT1 of 35.2 ± 14.1 nM (n=5) and an IC₅₀ for mouse SGLT1 of 14.9 ± 10.4 nM (n=5). These data demonstrate that the compound of example 1 inhibits human and mouse SGLT1 *in vitro*.

Glucose Lowering Effects in Oral Glucose Tolerance Test (OGTT)

The test compound is formulated by adding a vehicle of 1% hydroxyethylcellulose, 0.25% Tween® 80 w/ antifoam 0.05% to preweighed test compound to make a 1mg/ml solution. The mixture is probe sonicated for approximately 1 minute. A stir bar is added, and the resulting suspension is stirred continuously throughout dosing.

Two separate groups of single housed C57Bl/6 mice are used to demonstrate glucose lowering during OGTTs. The first set of mice receiving an OGTT 18 hours after compound administration, the second 8 hours after compound administration. The first set of animals are weighed and body weights used to determine study groups (n=5),

-32-

within a working range of 26-30 g. After grouping, the mice are orally gavaged with 10 ml/kg of test compound preparation or vehicle, thirty seconds apart. The mice are then Both sets, 18 and 8 hour OGTT, of mice are then fasted overnight by removing access to food, late afternoon before test day. The following morning, the 8 hour OGTT mice are
5 weighed and bled (via tail snip) for glucose. Study groups (n=5) are determine using fasted glucose values, within a working range of 80-100 mg/dl. After grouping the mice are orally gavaged with compound, thirty seconds apart. These mice then receive an OGTT 8 hours after compound administration.

At eight and eighteen hours after each respective compound treatment is started, a
10 baseline blood sample is taken for measuring glucose (from the first animal). The animal is then immediately given an oral dose of 50% dextrose (Hospira®) at 3 g/kg. Blood samples are taken for glucose, exactly thirty seconds apart, by tail vein so that blood is collected in each animal at 20, 40, and 60 minutes after the dextrose dose.

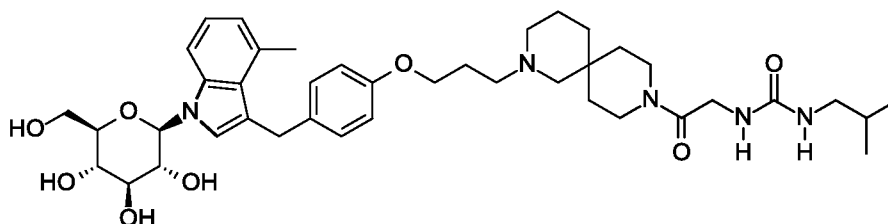
Table 2. Glucose lowering effects in OGTT.

Oral Glucose Tolerance Test Results Mean $\pm$ SEM				
1 way ANOVA/Dunnett's compared to vehicle **p<0.01				
	Vehicle @ 8 hrs post Dose	Example 1 10 mg/kg @ 8 hrs post Dose	Vehicle @ 18 hrs post Dose	Example 1 10 mg/kg @ 18 hrs post Dose
Glucose (mg/dl)				
0 Minute	83.3 $\pm$ 5.10	75.8 $\pm$ 2.48	79 $\pm$ 1.17	79.2 $\pm$ 4.51
20 Minute	203.4 $\pm$ 23.3	114 $\pm$ 3.36**	257.8 $\pm$ 19.1	121.4 $\pm$ 5.16**
40 Minute	168.5 $\pm$ 6.58	131 $\pm$ 6.81**	202.8 $\pm$ 5.38	127 $\pm$ 9.78**
60 Minute	142.6 $\pm$ 5.58	125.8 $\pm$ 7.52	154.7 $\pm$ 5.32	125 $\pm$ 7.27**
Baseline Adjusted AUC	4699 $\pm$ 602	2370 $\pm$ 315**	6809 $\pm$ 419	2258 $\pm$ 252**
Glucose (mg/dl)				
Glucose Cmax	205.7 $\pm$ 22.2	132.9 $\pm$ 6.68**	261.1 $\pm$ 16.3	134.2 $\pm$ 6.72**
Time (minutes)				
Glucose Tmax	28 $\pm$ 4.9	44 $\pm$ 7.48	24 $\pm$ 4	44 $\pm$ 7.48

As shown in table 1, the compound of example 1 delivers a decrease in the glucose excursion when an oral bolus of 50% dextrose (Hospira®) is given to a normal glycemic C57Bl/6 mouse eight or eighteen hours after administration. Example 1 also demonstrates a decrease in baseline adjusted glucose area under the curve (AUC) during both OGTTs. In addition, example 1 decreases the average maximum concentration of plasma glucose (Cmax) during the OGTTs while increasing the average time that it takes for glucose to reach maximum concentration (Tmax).

I CLAIM:

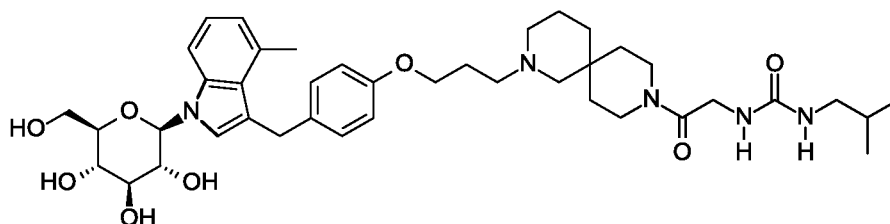
1. A compound of the formula:



5

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. The compound according to claim 1 which is:



10

3. A method of treating diabetes in a patient comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of a compound, or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to either claim 1 or claim 2.
4. A method of treating type 1 diabetes in a patient comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of a compound, or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to either claim 1 or claim 2.
5. A method of treating type 2 diabetes in a patient comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of a compound, or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to either claim 1 or claim 2.

15

20

-35-

6. A compound or salt according to either claim 1 or claim 2 for use in therapy.
- 5 7. A compound or salt according to either claim 1 or claim 2 for use in the treatment of diabetes.
8. A compound or salt according to claim 7 wherein the diabetes is type 1 diabetes.
- 10 9. A compound or salt according to claim 7 wherein the diabetes is type 2 diabetes.
- 15 10. A pharmaceutical composition comprising a compound or salt according to either claim 1 or claim 2 with one or more pharmaceutically acceptable carriers, diluents, or excipients.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2014/062548A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07H19/04 A61K31/7042
ADD.

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)
C07H A61K

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 practicable, 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	US 2008/139484 A1 (TERANISHI HIROTAKE [JP] ET AL) 12 June 2008 (2008-06-12) cited in the application abstract; claims page 25; example 35 page 48; example 175 page 67 - page 68; examples 320-324 -----	1-10



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 application or patent 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

22 December 2014

Date of mailing of the international search report

09/01/2015

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gohlke, Pascale

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

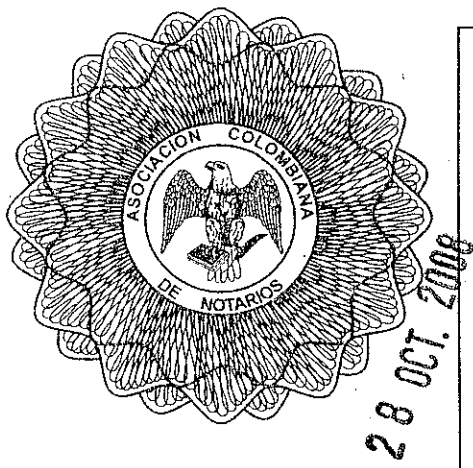
Information on patent family members

International application No

PCT/US2014/062548

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2008139484 A1	12-06-2008	CA 2581922 A1	06-04-2006
		EP 1803729 A1	04-07-2007
		JP 5046370 B2	10-10-2012
		US 2008139484 A1	12-06-2008
		WO 2006035796 A1	06-04-2006

WK 9397304



ESCRITURA PUBLICA NUMERO : (1 2 2 7)

MIL DOSCIENTOS VEINTISIETE

En la ciudad de Bogotá, Distrito Capital, República de Colombia, a los Veintiocho -- (28) días del mes de Octubre -- -- del año dos mil ocho (2008), ante mi MARIA EUGENIA

ROJAS DE URUETA NOTARIA(O) VEINTISIETE (27) DEL CIRCULO DE BOGOTA, se otorgó la escritura pública que se consigna en los siguientes términos:-----

CLASE DE ACTO: PROTOCOLIZACION DE PODER.-----

JAMES IAN RAISBECK LLÍNAS Y CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA.-----

C.C. No. 79.376.996 Y 79.782.747.-----

Comparecieron JAMES IAN RAISBECK LLÍNAS, mayor de edad vecino de ésta ciudad, identificado con la cédula de ciudadanía número 79.376.996 de estado civil casado con sociedad conyugal vigente y CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA, mayor de edad, vecino de Bogotá, identificado con la cédula de ciudadanía número 79.782.747, de estado civil casado con sociedad conyugal vigente, obrando en sus propios nombres y dijeron:-----

PRIMERO.- Que presentan para su protocolización y custodia en los archivos de ésta notaría, bajo el número y lugar que a ésta escritura corresponda, en cinco (5) folios autenticados, un poder y sus traducciones los cuales son del siguiente tenor:-----

PODER-----

El suscrito ELI LILLY AND COMPANY, domiciliado en Lilly Corporate Center, Indianápolis, Indiana 46285 US por medio del

ESTE PAPEL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

presente otorga a Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri, poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de patentes, modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial o extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones y demandas que por motivo de encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultades para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.-----

Firma (ilegible) -----

Fecha 17 July 2003 -----

City, Country/ Ciudad, País: Indianápolis, Indiana, United Status of America.- -----

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia.- -----

APOSTILLA EN PODER DE DE REPRESENTACION DE ELI LILLY
AND COMPANY.

Bilingüe inglés- español otorgado en Indianapoles, Indiana, Estados Unidos el 17 de julio de 2003 y firmado por Meter G. Stringer, Director Ejecutivo y patentes Internacionales de Ely Lilly & Company.- -----

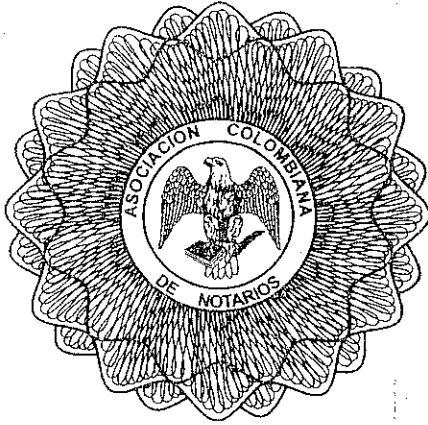
Todd Rokita Secretario de Estado -----

Secretario de Estado de Indiana Estado de Indiana -----

APOSTILLA

(Convencion de la Haya del 5 octubre 1961)

WK 9397305



1. País: Estados Unidos de América-
este documento público -----
2. Ha sido firmado por: Catherine Michel
3. Quien ejerce funciones de Secretario
de la Corte del Circuito en y para el
condado Jonson -----
- 4 Lleva el sello del Secretario de la Corte
del Circuito en y para el estado de Indiana -----

Certificado

5. En: Indianapoles, Indiana -----
6. El: 22 de julio de 2003.-----
7. Por el Secretario de Estado de Indiana 8 No. A2003-1279-----
9. Gran Sello del Estado de Indiana -----
10. Firma ilegible de Todd Rokita- Secretario de Estado de Indiana
- * Vigente desde el 1 de mayo de 2003, todas las apostillas de
Secretario y de Estado de Indiana tienen el sello impreso
electrónicamente. -----
- The Statehouse, Indianapoles, Indiana 46204, (307) 232-6531, fax
(317) 233-3283- -----

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 17 de julio de 2003 el suscrito notario
Catherine Michel certifica que Meter G. Stringer, domiciliado en
7620 Castleton Faros, West Drive Indianápolis, Indiana- 46256
Estados Unidos ejercía funciones de Director Ejecutivo y Patentes
Internacionales de Ely Lilly & Company, con sede en Indianápolis,
Indiana, Estados Unidos.--

MARLEN NEIRA CASTRO Traductor e Intérprete Oficial inglés-
Español- Inglés-----

Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987.- -----

El otorgante fundamenta sus certificaciones en este documento:
Delegación de Autoridad concerniente a Ciertas Materias de
Patentes, suscrito el 20 de enero de 2003: conforme al poder

ESTE PAPEL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

otorgado al Asesor General de la Compañía por el Comité Ejecutivo de la Junta Directiva de Eli Lilly and Company.-----

Firma del notario público Catherine Michel certifica sus funciones vencen el 21 de octubre de 2008- residente en el condado Johnson
Sello de notario público de Indiana.-----

Es traducción fiel de inglés, con copia archivo para confrontación,
Bogotá 28 de julio-2003.-----

MARLEN NEIRA CASTRO Traductor e Intérprete Oficial Inglés-
Español- Inglés -----

Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987.- -----

SEGUNDO.- Que solicita a la señora Notaria la incorporación de dichos documentos al protocolo de ésta notaría para que de su tenor se expidan las copias que más adelante se soliciten -----

Se advierte que la protocolización de documentos no da mayor fuerza o autenticidad de la que tienen dichos documentos.----

Esta escritura pública fue firmada fuera del Despacho Notarial, de conformidad con el artículo 12 del Decreto 2.148 de 1.983. -----

Se advirtió a los otorgantes de esta escritura de la obligación que tienen de leer la totalidad de su texto, a fin de verificar la exactitud de todos los datos en ella consignados, con el fin de aclarar, modificar o corregir lo pertinente antes de firmarla, la firma de la misma demuestra su aprobación total del texto, en consecuencia, la notaria no asume ninguna responsabilidad por errores o inexactitudes establecidas con posterioridad a la firma de (el, los) otorgante(s) y de la notaría, en tal caso, este (os) debe(n) ser corregidos mediante el otorgamiento de una nueva escritura, suscrita por todos los que intervinieron en la inicial y sufragada por los mismos (artículo 35, decreto ley 960 de 1970).-----

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
ELI LILLY AND COMPANY

Bilingüe inglés- español otorgado en Indianapolis, Indiana, Estados Unidos el 17 de julio de 2003 y firmado por Peter G. Stringer, Director Ejecutivo y Patentes Internacionales de Ely Lilly & Company.

Todd Rokita Secretario de Estado
Secretario de Estado de Indiana Estado de Indiana

APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América- Este documento Público
2. ha sido firmado por Catherine Michel
3. Quien ejerce funciones de Secretario de la Corte del Circuito en y para el condado Johnson
4. Lleva el sello del Secretario de la Corte del Circuito en y para el estado de Indiana

CERTIFICADO

5. En Indianapolis, Indiana
6. El 22 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado de Indiana
8. No. A2003- 1127
9. Gran Sello del Estado de Indiana
10. Firma legible de Todd Rokita- Secretario de Estado de Indiana

* Vigente desde el 1 mayo de 2003, todas las apostillas del Secretario de Estado de Indiana tienen el sello impreso electrónicamente.

The Statehouse, Indianapolis, Indiana 46204, (317) 232-6531, fax (317) 233-3283

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 17 de julio de 2003 el suscrito notario Catherine Michel certifica que Peter G. Stringer, domiciliado en 7620 Castleton Farms, West Drive, Indianapolis, Indiana - 46256 Estados Unidos ejercía funciones de Director Ejecutivo y Patentes Internacionales de Ely Lilly & Company, con sede en Indianapolis, Indiana, Estados Unidos.


MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

El otorgante fundamenta sus certificaciones en este documento: Delegación de Autoridad concerniente a Ciertas Materias de Patentes, suscrito el 20 de enero de 2003: conforme al poder otorgado al Asesor General de la Compañía por el Comité ejecutivo de la Junta Directiva de Eli Lilly and Company.

Firma del notario público Catherine Michel certifica

Sus funciones vencen el 21 de octubre de 2008 - residente en el condado Johnson

Sello de notario público de Indiana

--

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 28 de julio-2003.

Marlen Neira C



MARLEN NEIRA CASTRO

Traductor e Intérprete Oficial

Inglés - Español - Inglés

Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER — TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

ELI LILLY AND COMPANY

Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 US

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents, Utility Models and Industrial Designs** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

El suscrito,

domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R.**

Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María

Frieri poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de **Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma

Date/Fecha: / 7 July 2003

City, Country/Ciudad, País: Indianapolis, Indiana, United States of America

NOTARIA VERIFICADA
BOGOTÁ - República de Colombia



Todd Rokita
Secretary of State

SECRETARY OF STATE
STATE OF INDIANA



APOSTILLE

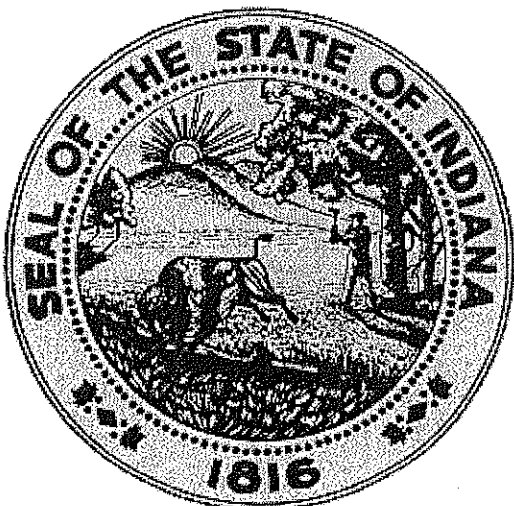
(Convention de la Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America
2. This public document has been signed by *Catherine Michel*
3. acting in the capacity of circuit court clerk in & for *Johnson County*
4. and bears the seal/stamp of circuit court clerk in & for the State of Indiana

Certified

5. at Indianapolis, Indiana
6. this *Twenty-second day of July, 2003*
7. by Secretary of State of Indiana
8. No. *A2003- 11279*
9. Seal/Stamp:

10. Signature:




Todd Rokita

Indiana Secretary of State

*Effective May 1, 2003 all apostilles from the Indiana Secretary of State will have an electronically printed seal.

The Statehouse, Indianapolis, Indiana 46204, (317) 232-6531, Fax (317) 233-3283

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,
/ 7 July 2003
The undersigned Notary Public certifies:

1. That

of legal age and domiciled in
7620 Castleton Farms, West Drive,
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Executive Director, International
Patents
of ELI LILLY AND COMPANY

3. That ELI LILLY AND COMPANY
having its principal place of business located in
Indianapolis, Indiana, United States of
America

is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the
Power of Attorney and that his/her representation is
legal.

5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):

Delegation of Authority Concerning Certain
Patent Matters, executed January 20, 2003;
pursuant to the authority granted to the
General Counsel of the Company by the
executive Committee of the Board of
Directors of Eli Lilly and Company

NOTARY PUBLIC (Signature):



Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

Peter G. Stringer

mayor de edad y domiciliado
Indianapolis, Indiana 46256 US
suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de

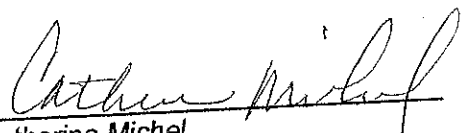
de

4. Que
con sede principal ubicada en

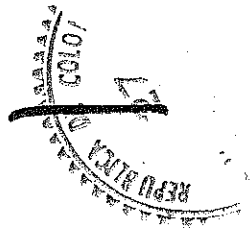
está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para
suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):


Catherine Michel
My Commission Expires October 21, 2008
Resident of Johnson County

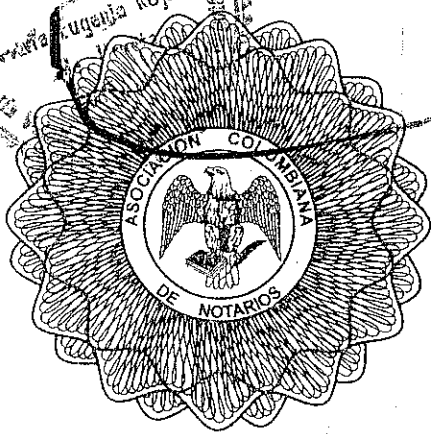
NOTARIO PUBLICO
Catherine Michel
Notario Eugenio Rojas de Hueta



ESPACIO EN BLANCO

ESPACIO EN BLANC

WK 9397306



ADVERTENCIA, OTORGAMIENTO Y
AUTORIZACION.- Leído el presente
instrumento por el (los) compareciente
(s) y advertido (s) sobre las
formalidades legales, lo aprueban y
firman conmigo y ante mí la(el)
Notaria(o) quién lo autoriza. ---Se

utilizaron las hojas de papel Notarial Nos. WK 9397304, WK 9397305 Y
WK 9397306 .

DERECHOS LEGALES: \$ 39.630.00

RESOLUCION 8850 DE 2007

IVA \$ 10.781.00

James Ian Raisbeck Llínas



JAMES IAN RAISBECK LLÍNAS

C.C.No. 79.376.996 BOGOTA

TEL: 601-7700

Carlos Reinaldo Olarte Garcia



CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA

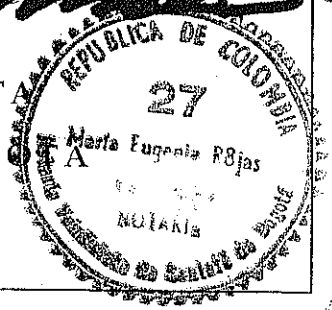
C.C.No. 79.782.747 BOGOTA.

TEL: 601-7700

Maria Eugenia Rojas de Urqueta

MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA
NOTARIA(O) VENTISIETE (27) DE BOGOTA

redb.



ESTE PAPEL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

Es fiel y Segunda ^(2ª)
fotocopia de la Escritura Pública No. 1227
de fecha 28 de Octubre de 2008
tomada de su original que expido en
Seis (6) hojas útiles de papel
común autorizado (Decreto 1343 de 1970) con destino a

Interesado

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a 28 OCT 2008
El Notario Veintisiete de Santafé de Bogotá



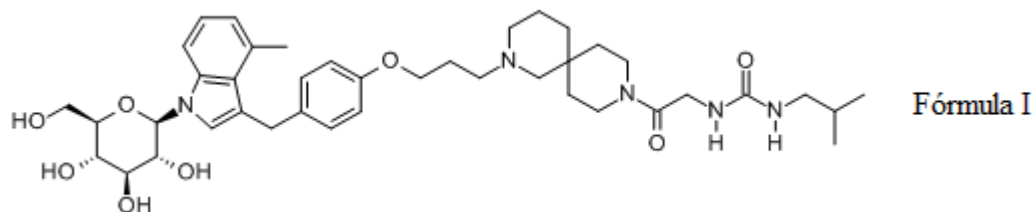
ESPACIO EN BLANCO

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un compuesto de

Fórmula I:

5



o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

10