



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0717156-0 B1



(22) Data do Depósito: 27/09/2007

(45) Data de Concessão: 30/06/2020

(54) Título: INIBIDORES DO CO-TRANSPORTADOR 2 DA GLICOSE DE SÓDIO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE

(51) Int.Cl.: C07D 211/46; C07D 309/10; C07D 335/02; C07D 407/12; A61K 31/35; (...).

(30) Prioridade Unionista: 08/03/2007 US 60/905,714; 10/07/2007 US 60/948,780; 29/09/2006 US 60/848,156.

(73) Titular(es): LEXICON PHARMACEUTICALS, INC..

(72) Inventor(es): BRYCE A. HARRISON; S. DAVID KIMBALL; ROSS MABON; DAVID B. RAWLINS; NICOLE C. GOODWIN.

(86) Pedido PCT: PCT US2007079654 de 27/09/2007

(87) Publicação PCT: WO 2008/042688 de 10/04/2008

(85) Data do Início da Fase Nacional: 30/03/2009

(57) Resumo: INIBIDORES DO CO-TRANSPORTADOR 2 DA GLICOSE DE SÓDIO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE A presente invenção refere-se a compostos e composições farmacêuticas compreendendo-os, que são descritos os quais podem ser úteis para o tratamento de doenças e distúrbios tais como diabetes e obesidade.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"INIBIDORES DO CO-TRANSPORTADOR 2 DA GLICOSE DE SÓDIO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE"**.

Este pedido reivindica a prioridade aos pedidos provisórios U.S. N^{os} 60/848.156, depositado em 29 de setembro 2006, 60/905.714, depositado em 08 de março de 2007 e 60/948.780, depositado em 10 de julho 2007, cujas totalidades são aqui incorporadas por referência.

1. CAMPO DA INVENÇÃO

Esta invenção refere-se aos métodos de tratamento das doenças e distúrbios metabólicos tais como diabetes, e aos compostos e composições farmacêuticas úteis a esse respeito.

2. ANTECEDENTES

O co-transportador 2 da glicose de sódio (SGLT2) é um transportador que reabsorve a glicose do filtrado renal e impede a perda de glicose na urina. Desde que os inibidores competitivos de SGLT2 causem a excreção renal de glicose, eles podem ser usados para normalizar os níveis elevados de glicose no sangue associados com doenças tais como diabetes. Handlon, A.L., Expert Opin. Ther. Patents 15(11):1531-1540 (2005).

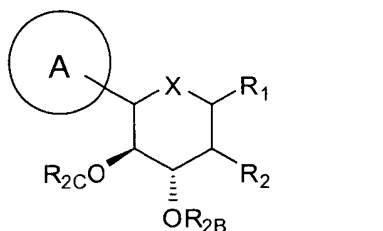
Vários inibidores de SGLT2 têm sido descritos. Ver, por exemplo, Handlon, supra; Patente U.S. nº 6.515.117; publicação dos pedidos de patente U.S. n^{os} US 2006/0035841, US 2004/0138439. Pelo menos um inibidor está em desenvolvimento clínico como um tratamento para o de diabetes melito Tipo 2. Ver, por exemplo, Komoroski, B., et al., "Dapagliflozin (BMS-512148), a Selective Inhibitor of the Sodium-Glucose Uptake Transporter 2 (SGLT2), Reduces Fasting Serum Glucose and Glucose Excursion in Type 2 Diabetes Mellitus Patients Over 14 Days" American Diabetes Assn. 67th Scientific Sessions, Abstract 0188-OR (2007).

O primeiro inibidor de SGLT2 conhecido foi o produto natural florizina (glicose, 1-[2-(β-D-glucopiranosilóxi)-4,6-diidroxifenil]-3-(4-hidroxifenil)-1-propanona), e "todos os inibidores de SGLT2 subsequentes têm sido glicosídeos derivados de sua estrutura". Handlon, supra, em 1533. Florizina consiste em um componente de glicose e dois anéis aromáticos hidroxilados

unidos por um espaçador de propanona. Ehrenkranz, J.R.L., et al., Diabetes Metab. Res. Rev. 21:31-38 (2005). Uma revisão da literatura de patente não revela quaisquer inibidores de SGLT2 sintéticos que não contêm um componente de glicosídeo ou um derivado destes. Handlon, supra. De fato, "em virtude da uniformidade relativa dos glicosídeos na literatura de patente S-GLT2, tem se tornado muito difícil para os inventores potenciais de medicamento encontrar espaço químico não explorado". Id. em 1537. Mas esforços ainda estão sendo feitos. Ver, por exemplo, pedidos de patente U.S. N°s 11/168.905 de Eckhardt et al., intitulado "D-Xylopyranosyl-Substituted Phenyl Derivatives, Medicaments Containing Such Compounds, Their Use and Process for Their Manufacture;" 11/182.986 de Eckhardt et al., intitulado "Methylidene-D-Xylopyranosyl- and Oxo-D-Xylopyranosyl-Substituted Phenyl Derivatives, Medicaments Containing Such Compounds, Their Use and Process for Their Manufacture;" e 11/199.962 de Eckhardt et al., intitulado "D-Xylopyranosyl-Phenyl-Substituted Cycles, Medicaments Containing Such Compounds, Their Use and Process for Their Manufacture."

3. SUMÁRIO DA INVENÇÃO

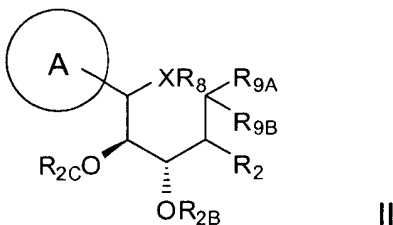
Esta invenção abrange novos inibidores de SGLT2. Uma modalidade da invenção abrange os compostos da fórmula:



e seus sais e solvatos farmacologicamente aceitáveis, em que: A é arila, cicloalquila ou heterociclo opcionalmente substituído; X é O, S ou NR₃; quando X for O, R₁ é OR_{1A}, SR_{1A}, SOR_{1A}, SO₂R_{1A} ou N(R_{1A})₂; quando X é S, R₁ é hidrogênio, OR_{1A}, SR_{1A}, SOR_{1A}, ou SO₂R_{1A}; quando X for NR₃, R₁ é OR_{1A}, SR_{1A}, SOR_{1A}, SO₂R_{1A}, ou R_{1A}; cada R_{1A} é independentemente hidrogênio ou alquila, arila ou heterociclo opcionalmente substituído; R₂ é flúor ou OR_{2A}; cada um de R_{2A}, R_{2B}, e R_{2C} é independentemente hidrogênio, alquila, C(O)alquila, C(O)arila ou arila opcionalmente substituída; R₃ é hidrogênio,

$C(O)R_{3A}$, CO_2R_{3A} , $CON(R_{3B})_2$, ou alquila, arila ou heterociclo opcionalmente substituído; cada R_{3A} é independentemente alquila ou arila opcionalmente substituída; e cada R_{3B} é independentemente hidrogênio ou alquila ou arila opcionalmente substituída.

5 Uma outra modalidade abrange os compostos da fórmula:



e seus sais ou solvatos farmacologicamente aceitáveis, em que: A é arila, cicloalquila ou heterociclo opcionalmente substituído; X é O ou NR_3 ; R_2 é flúor ou OR_{2A} ; cada um de R_{2A} , R_{2B} e R_{2C} é independentemente hidrogênio, alquila, $C(O)$ alquila, $C(O)$ arila ou arila opcionalmente substituída; R_3 é hidrogênio ou alquila, arila ou heterociclo opcionalmente substituído; R_8 é hidrogênio ou $C(O)R_{8A}$; R_{8A} é hidrogênio ou alquila, alcóxi ou arila opcionalmente substituído; R_{9A} e R_{9B} são cada um independentemente OR_{9C} ou SR_{9C} , ou são tomados juntos para fornecer O, S ou NR_{9C} ; e cada R_{9C} é independentemente alquila, arila ou heterociclo opcionalmente substituído.

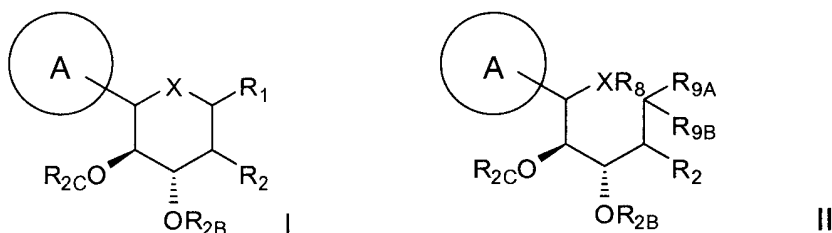
15 A invenção abrange as composições farmacêuticas compreendendo os compostos aqui apresentados. A invenção também abrange métodos de inibir a atividade de SGLT2, assim como métodos de tratamento, prevenção e manejo de uma variedade de doenças e distúrbios.

4. BREVE DESCRIÇÃO DA FIGURA

20 Certos aspectos desta invenção podem ser compreendidos com referência à Figura 1, que mostra o efeito de vários compostos da invenção sobre a excreção de glicose pela urina de camundongos. Os compostos foram oralmente dosados em 30 mg/kg.

5. DESCRIÇÃO DETALHADA

25 Esta invenção se baseia, em parte, na descoberta de que os compostos das fórmulas:



os substituintes dos quais são definidos abaixo, podem inibir o co-transportador 2 da glicose de sódio (SGLT2).

5.1 Definições

A não ser que de outra maneira indicada, o termo "alquenila" significa um hidrocarboneto de cadeia reta, ramificada e/ou cíclica tendo de 2 a 20 (por exemplo, 2 a 10 ou 2 a 6) átomos de carbono, e incluindo pelo menos uma ligação carbono-carbono. Os componentes de alquenila representativo incluem vinila, alila, 1-butenila, 2-butenila, isobutilenila, 1-pentenila, 2-pentenila, 3-metil-1-butenila, 2-metil-2-butenila, 2,3-dimetil-2-butenila, 1-hexenila, 2-hexenila, 3-hexenila, 1-heptenila, 2-heptenila, 3-heptenila, 1-octenila, 2-octenila, 3-octenila, 1-nonenila, 2-nonenila, 3-nonenila, 1-decenila, 2-decenila e 3-decenila.

A não ser que de outra maneira indicada, o termo "alcóxi" significa um grupo de -O-alquila. Exemplos de grupos de alcóxi incluem, mas não são limitados a eles, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -O(CH₂)₂CH₃, -O(CH₂)₃CH₃, -O(CH₂)₄CH₃, e -O(CH₂)₅CH₃.

A não ser que de outra maneira indicada, o termo "alquila" significa um hidrocarboneto de cadeia reta, ramificada e/ou cíclica ("cicloalquila") tendo de 1 a 20 (por exemplo, 1 a 10 ou 1 a 4) átomos de carbono. Os componentes de alquila tendo de 1 a 4 carbonos são referidos como "alquila inferior". Exemplos de grupos de alquila incluem, mas não são limitados a eles, metila, etila, propila, isopropila, n-butila, t-butila, isobutila, pentila, hexila, isoexila, heptila, 4,4-dimetilpentila, °Ctyl, 2,2,4-trimetilpentila, nonila, decila, undecila e dodecila. As porções de cicloalquila podem monocíclicas ou multicíclicas, e exemplos incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila e adamantila. Exemplos adicionais de porções de alquila possuem partes lineares, ramificadas e/ou cíclicas (por exemplo, 1-etil-4-metil-cicloexila). O

termo "alquila" inclui hidrocarbonetos saturados assim como componentes de alquenila e alquinila.

A não ser que de outra maneira indicada, o termo "alquilarila" ou "alquil-arila" significa uma porção de alquila ligado a um componente de arila.

A não ser que de outra maneira indicada, o termo "alquileteroarila" ou "alquil-heteroarila" significa um componente de alquila ligado a uma componente de heteroarila.

A não ser que de outra maneira indicada, o termo "alquileterociclo" ou "alquil-heterociclo" significa um componente de alquila ligado a um componente heterociclo.

A não ser que de outra maneira indicada, o termo "alquinila" significa um hidrocarboneto de cadeia reta, ramificada ou cíclica tendo de 2 a 20 (por exemplo, 2 a 20 ou 2 a 6) átomos de carbono, e incluindo pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono. As porções de alquinila representativas incluem acetilenila, propinila, 1-butinila, 2-butinila, 1-pentinila, 2-pentinila, 3-metil-1-butinila, 4-pentinila, 1-hexinila, 2-hexinila, 5-hexinila, 1-heptinila, 2-heptinila, 6-heptinila, 1-octinila, 2-octinila, 7-octinila, 1-noninila, 2-noninila, 8-noninila, 1-decinila, 2-decinila e 9-decinila.

A não ser que de outra maneira indicada, o termo "arila" significa um anel aromático ou um sistema de anel aromático ou parcialmente aromático composto de átomos de carbono e hidrogênio. Uma porção de arila pode compreender múltiplos anéis ligados ou fundidos entre si. Exemplos de porções de arila incluem, mas não são limitados a eles, antracênica, azulênica, bifenilica, fluorenilica, indano, indenilica, naftilica, fenantrenilica, fenilica, 1,2,3,4-tetraidro-naftaleno e tolilica.

A não ser que de outra maneira indicada, o termo "arilalquila" ou "aril-alquila" significa uma porção de arila ligado a uma porção de alquila.

A não ser que de outra maneira indicada, os termos "halogêneo" e "halo" abrangem flúor, cloro, bromo, e iodo.

A não ser que de outra maneira indicada, o termo "heteroalquila" refere-se a uma porção de alquila (por exemplo, linear, ramificado ou cíclico)

em que pelo menos um de seus átomos de carbono foi substituído com um heteroátomo (por exemplo, N, O ou S).

A não ser que de outra maneira indicada, o termo "heteroarila" significa uma porção de arila em que pelo menos um de seus átomos de carbono foi substituído por um heteroátomo (por exemplo, N, O ou S). Exemplos incluem, mas não são limitados a eles, acridinila, benzimidazolila, benzofuranila, benzoisotiazolila, benzoisoxazolila, benzoquinazolinila, benzotiazolila, benzoxazolila, furila, imidazolila, indolila, isotiazolila, isoxazolila, oxdiazolila, oxazolila, ftalazinila, pirazinila, pirazolila, piridazinila, piridila, pirimidinila, pirimidila, pirrolila, quinazolinila, quinolinila, tetrazolila, tiazolila e triazinila.

A não ser que de outra maneira indicada, o termo "heteroarilalquila" ou "heteroaril-alquila" significa uma porção de heteroarila ligado a um componente de alquila.

A não ser que de outra maneira indicada, o termo "heterociclo" refere-se a um anel aromático, parcialmente aromático ou não aromático monocíclico ou policíclico ou sistema de anel compreendido de carbono, hidrogênio e pelo menos um heteroátomo (por exemplo, N, O ou S). Um heterociclo pode compreender múltiplos (isto é, dois ou mais) anéis fundidos ou ligados entre si. Os heterociclos incluem heteroarilas. Exemplos incluem, mas não são limitados a eles, benzo[1,3]dioxolila, 2,3-diidro-benzo[1,4]dioxinila, cinolinila, furanila, hidantoinila, morfolinila, oxetanila, oxiranila, piperazinila, piperidinila, pirrolidinonila, pirrolidinila, tetraidrofurana, tetraidropirani-la, tetraidropiridinila, tetraidropirimidinila, tetraidrotiofenila, tetraidrotiopianila e valerolactamila.

A não ser que de outra maneira indicada, o termo "heterocicloalquila" ou "heterociclo-alquila" refere-se a uma porção heterocicla ligada a uma porção de alquila.

A não ser que de outra maneira indicada, o termo "heterocicloalquila" refere-se a um heterociclo não aromático.

A não ser que de outra maneira indicada, o termo "heterocicloalquilalquila" ou "heterocicloalquil-alquila" refere-se a uma porção de heteroci-

cloalquila ligada a uma porção de alquila.

A não ser que de outra maneira indicada, o termo "inibe SGLT2 *in vivo*" significa a inibição de SGLT2 como determinado usando o ensaio *in vivo* descrito nos Exemplos, abaixo.

5 A não ser que de outra maneira indicada, os termos "manejar", "manejando" e "manejo" abrange a prevenção da recorrência da doença ou distúrbio específico em um paciente que anteriormente tinha sofrido da doença ou distúrbio, e/ou o prolongamento do tempo que um paciente que tenha sofrido da doença ou distúrbio permanece em remissão. Os termos a-
10 brangem a modulação do princípio, desenvolvimento e/ou duração da doença ou distúrbio, ou a mudança da maneira que um paciente responde à doença ou distúrbio.

A não ser que de outra maneira indicada, o termo "sais farmacologicamente aceitáveis" refere-se aos sais preparados a partir de ácidos ou
15 bases não-tóxicas farmacologicamente aceitáveis incluindo ácidos e bases inorgânicas e ácidos e bases orgânicas. Os sais de adição de base farmacologicamente aceitáveis adequados incluem, mas não são limitados a eles, sais metálicos produzidos de alumínio, cálcio, lítio, magnésio, potássio, sódio e zinco ou sais orgânicos produzidos de lisina, N,N'-dibenziletlenodiamina,
20 cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilenodiamina, meglumina (N-metilglucamina) e procaína. Os ácidos não-tóxicos adequados incluem, mas não são limitados a eles, ácidos inorgânicos e orgânicos tais como ácido acético, algínico, antranílico, benzenossulfônico, benzóico, canforsulfônico, cítrico, etenossulfônico, fórmico, fumárico, furóico, galacturônico, glucônico, glucurônico,
25 co, glutâmico, glicólico, bromídrico, clorídrico, isetiônico, láctico, maléico, málico, mandélico, metanossulfônico, múcico, nítrico, pamóico, pantotênico, fenilacético, fosfórico, propiônico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, tartárico, e ácido p-toluenossulfônico. Os ácidos não-tóxicos específicos incluem ácidos clorídrico, bromídrico, fosfórico, sulfúrico e metanosulfônico.
30 Exemplos de sais específicos desta maneira incluem sais de cloridrato e mesilato. Outros são bem-conhecidos na técnica. Ver, por exemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed. (Mack Publishing, Easton

PA: 1990) and Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th ed. (Mack Publishing, Easton PA: 1995).

5 A não ser que de outra maneira indicada, um "inibidor de SGLT2 potente" é um composto que possui uma IC₅₀ de SGLT2 de menos do que cerca de 500 nM.

10 A não ser que de outra maneira indicada, os termos "prevenir", "prevendo" e "prevenção" contemplam uma ação que ocorre antes que um paciente comece a sofrer da doença ou distúrbio especificado, que inibe ou reduz a gravidade da doença ou distúrbio. Em outras palavras, os termos abrangem a profilaxia.

15 A não ser que de outra maneira indicada, uma "quantidade profilaticamente eficaz" de um composto é uma quantidade suficiente para prevenir uma doença ou condição, ou um ou mais sintomas associados com a doença ou condição, ou prevenir sua recorrência. Uma "quantidade profilaticamente eficaz" de um composto significa uma quantidade de agente terapêutico, isoladamente ou em combinação com outros agentes, que fornece um benefício profilático na prevenção da doença. O termo "quantidade profilaticamente eficaz" pode abranger uma quantidade que melhora a profilaxia total ou intensifica a eficácia profilática de um outro agente profilático.

20 A não ser que de outra maneira indicada, um "inibidor de SGLT2 seletivo" é um composto que possui uma IC₅₀ de SGLT1 que é pelo menos 10 vezes maior do que sua IC₅₀ de SGLT2.

25 A não ser que de outra maneira indicada, o termo "IC₅₀ de SGLT1" é a IC₅₀ de um composto, determinada usando o ensaio de inibição de SGLT1 humano *in vitro* descrito nos Exemplos, abaixo.

A não ser que de outra maneira indicada, o termo "IC₅₀ de SGLT2" é a IC₅₀ de um composto, determinada usando o ensaio de inibição de SGLT2 humano *in vitro* descrito nos Exemplos, abaixo.

30 A não ser que de outra maneira indicada, o termo "mistura estereoisomérica" abrange misturas racêmicas assim como as misturas estereomericamente enriquecidas (por exemplo, R/S = 30/70, 35/65, 40/60, 45/55, 55/45, 60/40, 65/35 e 70/30).

A não ser que de outra maneira indicada, o termo "estereomericamente puro" significa uma composição que compreende um estereoisômero de um composto e é substancialmente livre de outros estereoisômeros deste composto. Por exemplo, uma composição estereomericamente pura de um composto tendo um estereocentro será substancialmente livre do estereoisômero oposto do composto. Uma composição estereomericamente pura de um composto tendo dois estereocentros será substancialmente livre de outros diastereômeros do composto. Um composto estereomericamente puro típico compreende mais do que cerca de 80% em peso de um estereoisômero do composto e menos do que cerca de 20% em peso de outros estereoisômeros do composto, mais do que cerca de 90% em peso de um estereoisômero do composto e menos do que cerca de 10% em peso dos outros estereoisômeros do composto, mais do que cerca de 95% em peso de um estereoisômero do composto e menos do que cerca de 5% em peso dos outros estereoisômeros do composto, mais do que cerca de 97% em peso de um estereoisômero do composto e menos do que cerca de 3% em peso dos outros estereoisômeros do composto, ou mais do que cerca de 99% em peso de um estereoisômero do composto e menos do que cerca de 1% em peso dos outros estereoisômeros do composto.

A não ser que de outra maneira indicada, o termo "substituído", quando usado para descrever uma estrutura ou componente químico, refere-se a um derivado desta estrutura ou componente em que um ou mais de seus átomos de hidrogênio são substituídos com um componente químico ou grupo funcional tal como, mas não são limitados a eles, álcool, aldeído, alcóxi, alcanoilóxi, alcóxicarbonila, alquenila, alquila (por exemplo, metila, etila, propila, t-butila), alquinila, alquilcarbonilóxi (-OC(O)alquila), amida (-C(O)NH-alquil- ou -alquilNHC(O)alquila), amidinil (-C(NH)NH-alquil- ou -C(NR)NH₂), amina (primária, secundária e terciária tais como alquilamino, arilamino, arilalquilamino), aroila, arila, arilóxi, azo, carbamoila (-NHC(O)O-alquil- ou -OC(O)NH-alquila), carbamila (por exemplo, CONH₂, assim como CONH-alquila, CONH-arila, e CONH-arilalquila), carbonila, carboxila, ácido carboxílico, anidrido de ácido carboxílico, cloreto de ácido carboxílico, ciano,

éster, epóxido, éter (por exemplo, metóxi, etóxi), guanidino, halo, haloalquila (por exemplo, $-CCl_3$, $-CF_3$, $-C(CF_3)_3$), heteroalquila, hemiacetal, imina (primária e secundária), isocianato, isotiocianato, cetona, nitrila, nitro, oxo, fosfodiéster, sulfeto, sulfonamido (por exemplo, SO_2NH_2), sulfona, sulfonila (incluindo alquilsulfonila, arilsulfonila e arilalquilsulfonila), sulfóxido, tiol (por exemplo, sulfidril, tioéter) e uréia ($-NHCONH-$ alquil-).

A não ser que de outra maneira indicada, uma "quantidade terapêuticamente eficaz" de um composto é uma quantidade suficiente para fornecer um benefício terapêutico no tratamento ou manejo de uma doença ou condição, ou para retardar ou minimizar um ou mais sintomas associados com a doença ou condição. Uma "quantidade terapêuticamente eficaz" de um composto significa uma quantidade de agente terapêutico, isoladamente ou em combinação com outras terapias, que fornece um benefício terapêutico no tratamento ou manejo da doença ou condição. O termo "quantidade terapêuticamente eficaz" pode abranger uma quantidade que melhore a terapia global, reduza ou evite os sintomas ou causas de uma doença ou condição, ou intensifique a eficácia terapêutica de um outra agente terapêutico.

A não ser que de outra maneira indicada, os termos "tratar", "tratando" e "tratamento" contemplam uma ação que ocorre enquanto um paciente está sofrendo da doença ou distúrbio específico, que reduz a gravidade da doença ou distúrbio, ou retarde ou atrase o progresso da doença ou distúrbio.

A não ser que de outra maneira indicada, o termo "incluir" possui o mesmo significado como "abranger, mas não é limitado a ele", e o termo "inclui" possui o mesmo significado como "abrange, mas não é limitado a ele". Similarmente, o termo "tal como" possui o mesmo significado como o termo "por exemplo, mas não é limitado a ele".

A não ser que de outra maneira indicada, um ou mais adjetivos imediatamente precedentes de uma série de substantivos devem ser interpretados como aplicando em cada um dos substantivos. Por exemplo, a frase "alquila, arila ou heteroarila opcionalmente substituída" possui o mesmo significado como "alquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente

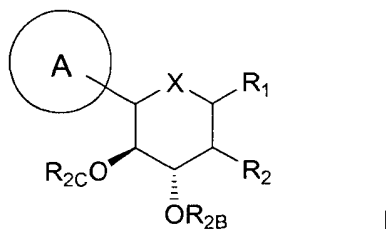
substituída ou heteroarila opcionalmente substituída".

Deve ser observado que um componente químico que forma parte de um composto maior pode ser aqui descrito usando um nome comumente concedido que existe como uma molécula única ou um nome comumente concedido de seu radical. Por exemplo, os termos "piridina" e "piridila" são concedidos o mesmo significado quando usadas para descrever um componente ligado a outras porções químicas. Assim, as duas frases "XOH, em que X é piridila" e "XOH, em que X é piridina" são concedidas o mesmo significado, e abrangem os compostos piridin-2-ol, piridin-3-ol e piridin-4-ol.

Também deve ser observado que se a estereoquímica de uma estrutura ou uma parte de uma estrutura não for indicada com, por exemplo, linhas em negrito ou tracejadas, a estrutura ou a parte da estrutura deve ser interpretada como abrangendo todos os estereoisômeros. Além do mais, qualquer átomo mostrado em um desenho com valências não-satisfeitas é adotado de estar ligado aos átomos de hidrogênio para satisfazer as valências. Além disso, as ligações químicas descritas com uma linha sólida paralela a uma linha tracejada abrangem ligações tanto únicas quanto duplas (por exemplo, aromáticos), se as valências permitirem.

5.2 Compostos

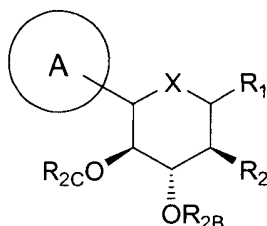
Uma modalidade desta invenção abrange os compostos da fórmula:



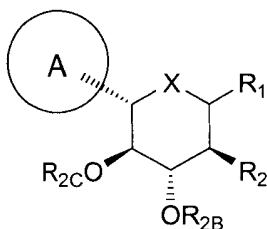
e seus sais e solvatos farmacologicamente aceitáveis, em que: A é arila, cicloalquila ou heterociclo opcionalmente substituído; X é O, S ou NR₃; quando X for O, R₁ é OR_{1A}, SR_{1A}, SOR_{1A}, SO₂R_{1A} ou N(R_{1A})₂; quando X for S, R₁ é hidrogênio, OR_{1A}, SR_{1A}, SOR_{1A}, ou SO₂R_{1A}; quando X for NR₃, R₁ é OR_{1A}, SR_{1A}, SOR_{1A}, SO₂R_{1A}, ou R_{1A}; cada R_{1A} é independentemente hidrogênio ou

alquila, arila ou heterociclo opcionalmente substituído; R_2 é flúor ou OR_{2A} ; cada um de R_{2A} , R_{2B} , e R_{2C} é independentemente hidrogênio, alquila, $C(O)$ alquila, $C(O)$ arila ou arila opcionalmente substituída; R_3 é hidrogênio, $C(O)R_{3A}$, CO_2R_{3A} , $CON(R_{3B})_2$, ou alquila, arila ou heterociclo opcionalmente substituído; cada R_{3A} é independentemente alquila ou arila opcionalmente substituída; e cada R_{3B} é independentemente hidrogênio ou alquila ou arila opcionalmente substituída.

Compostos particulares são da fórmula:

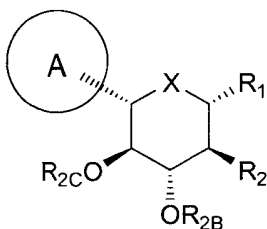


Alguns são da fórmula:

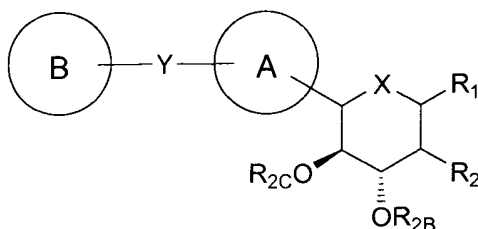


10

Alguns são da fórmula:



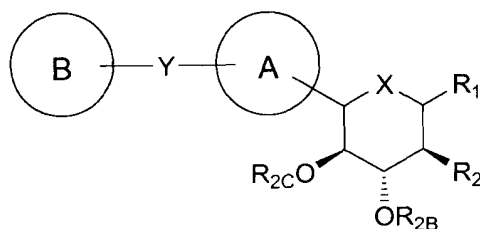
Uma modalidade da invenção abrange os compostos da fórmula:



e seus sais e solvatos farmacologicamente aceitáveis, em que: A é arila, cicloalquila ou heterociclo opcionalmente substituído; B é arila, cicloalquila ou

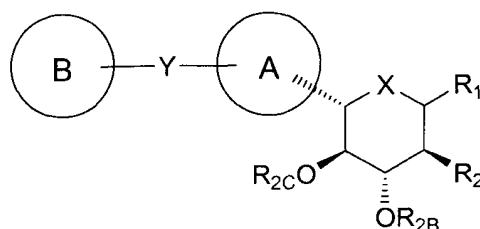
heterociclo opcionalmente substituído; X é O, S ou NR₃; Y é O, S, SO, SO₂, NR₄, (C(R₅)₂)_p, (C(R₅)₂)_q-C(O)-(C(R₅)₂)_q, (C(R₅)₂)_q-C(O)O-(C(R₅)₂)_q, (C(R₅)₂)_q-OC(O)-(C(R₅)₂)_q, (C(R₅)₂)_q-C(O)NR₄-(C(R₅)₂)_q, (C(R₅)₂)_q-NR₄C(O)-(C(R₅)₂)_q, ou (C(R₅)₂)_q-NR₄C(O)NR₄-(C(R₅)₂)_q; quando X for O, R₁ é OR_{1A}, SR_{1A}, SOR_{1A}, SO₂R_{1A} ou N(R_{1A})₂; quando X for S, R₁ é hidrogênio, OR_{1A}, SR_{1A}, SOR_{1A}, ou SO₂R_{1A}; quando X for NR₃, R₁ é OR_{1A}, SR_{1A}, SOR_{1A}, SO₂R_{1A}, ou R_{1A}; cada R_{1A} é independentemente hidrogênio ou alquila, arila ou heterociclo opcionalmente substituído; R₂ é flúor ou OR_{2A}; cada um de R_{2A}, R_{2B}, e R_{2C} é independentemente hidrogênio, alquila, C(O)alquila, C(O)arila ou arila opcionalmente substituída; R₃ é hidrogênio, C(O)R_{3A}, CO₂R_{3A}, CON(R_{3B})₂, ou alquila, arila ou heterociclo opcionalmente substituído; cada R_{3A} é independentemente alquila ou arila opcionalmente substituída; cada R_{3B} é independentemente hidrogênio ou alquila ou arila opcionalmente substituída; cada R₄ é independentemente hidrogênio ou alquila opcionalmente substituída; cada R₅ é independentemente hidrogênio, hidroxila, halogêneo, amino, ciano, OR_{5A}, SR_{5A}, ou alquila opcionalmente substituída; cada R_{5A} é independentemente alquila opcionalmente substituída; p é de 0 a 3; e cada q é independentemente de 0 a 2.

Compostos particulares são da fórmula:

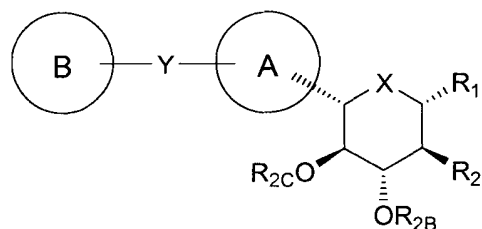


20

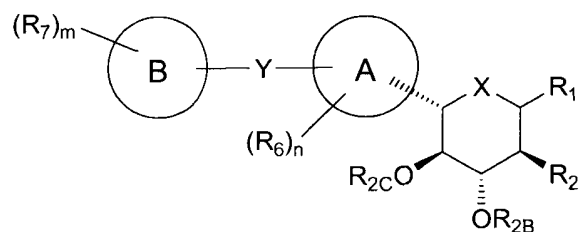
Alguns são da fórmula:



Alguns são da fórmula:

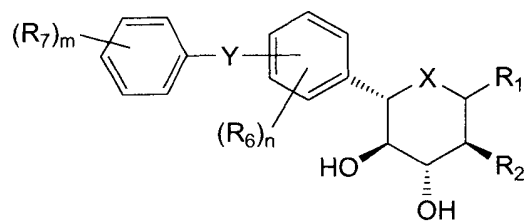


Alguns são da fórmula:

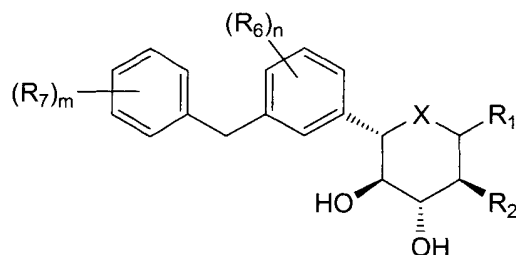


- em que: cada R₆ é independentemente hidrogênio, hidroxila, halogêneo, amino, ciano, nitro, C≡CR_{6A}, OR_{6A}, SR_{6A}, SOR_{6A}, SO₂R_{6A}, C(O)R_{6A}, CO₂R_{6A}, CO₂H, CON(R_{6A})(R_{6A}), CONH(R_{6A}), CONH₂, NHC(O)R_{6A}, NH₂SO₂R_{6A}, ou alquila, arila ou heterociclo opcionalmente substituído; cada R_{6A} é independentemente alquila, arila ou heterociclo opcionalmente substituído; cada R₇ é independentemente hidrogênio, hidroxila, halogêneo, amino, ciano, nitro, C≡CR_{7A}, OR_{7A}, SR_{7A}, SOR_{7A}, SO₂R_{7A}, C(O)R_{7A}, CO₂R_{7A}, CO₂H, CON(R_{7A})(R_{7A}), CONH(R_{7A}), CONH₂, NHC(O)R_{7A}, NH₂SO₂R_{7A}, ou alquila, arila ou heterociclo opcionalmente substituído; cada R_{7A} é independentemente alquila, arila ou heterociclo opcionalmente substituído; m é de 1 a 3; e n é de 1 a 3.

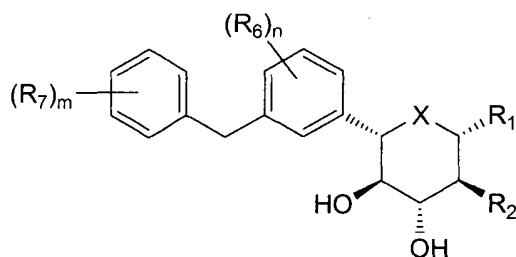
Alguns são da fórmula:



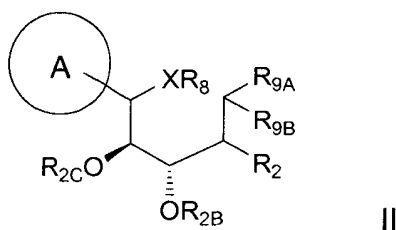
Alguns são da fórmula:



Alguns são da fórmula:



Uma modalidade da invenção abrange compostos da fórmula:



5 e seus sais e solvatos farmacologicamente aceitáveis, em que: A é arila, cicloalquila ou heterociclo opcionalmente substituído; X é O ou NR₃; R₂ é flúor ou OR_{2A}; cada um de R_{2A}, R_{2B}, e R_{2C} é independentemente hidrogênio, alquila, C(O)alquila, C(O)arila ou arila opcionalmente substituída; R₃ é hidrogênio ou alquila, arila ou heterociclo opcionalmente substituído; R₈ é hidrogênio ou C(O)R_{8A}; R_{8A} é hidrogênio ou alquila, alcóxi ou arila opcionalmente substituída; R_{9A} e R_{9B} são cada um independentemente OR_{9C} ou SR_{9C}, ou são tomado juntos para fornecer O, S ou NR_{9C}; e cada R_{9C} é independentemente alquila, arila ou heterociclo opcionalmente substituído.

15 Com referência às várias fórmulas aqui apresentadas, quando aplicáveis, compostos particulares da invenção são tais que A é arila ou heterociclo de 6 membros opcionalmente substituído. Em outros, A é heterociclo de 5 membros opcionalmente substituído. Em alguns, A é um heterociclo bicíclico fundido opcionalmente substituído.

Em alguns, B é arila ou heterociclo de 6 membros opcionalmente substituído. Em outros, B é heterociclo de 5 membros opcionalmente substituído. Em outros, B é um heterociclo bicíclico fundido opcionalmente substituído.

5 Em alguns, X é O. Em outros, X é S. Em outros, X é NR₃.

Em alguns, Y é (C(R₄)₂)_p e, por exemplo, p é 1. Em alguns, Y é (C(R₅)₂)_q-C(O)-(C(R₅)₂)_q e, por exemplo, cada q é independentemente 0 ou 1.

10 Em alguns, R₁ é OR_{1A}. Em outros, R₁ é SR_{1A}. Em outros, R₁ é SOR_{1A}. Em outros, R₁ é SO₂R_{1A}. Em outros, R₁ é N(R_{1A})₂. Em outros, R₁ é hidrogênio. Em outros, R₁ é R_{1A}.

Em alguns, R_{1A} é hidrogênio. Em outros, R_{1A} é alquila opcionalmente substituída (por exemplo, alquila inferior opcionalmente substituída).

Em alguns, R₂ é flúor. Em outros, R₂ é OR_{2A}.

15 Em alguns, R_{2A} é hidrogênio.

Em alguns, R_{2B} é hidrogênio.

Em alguns, R_{2C} é hidrogênio.

Em alguns, R₃ é hidrogênio. Em outros, R₃ é alquila inferior opcionalmente substituída (por exemplo, metila opcionalmente substituída).

20 Em alguns, R₄ é hidrogênio ou alquila inferior opcionalmente substituída.

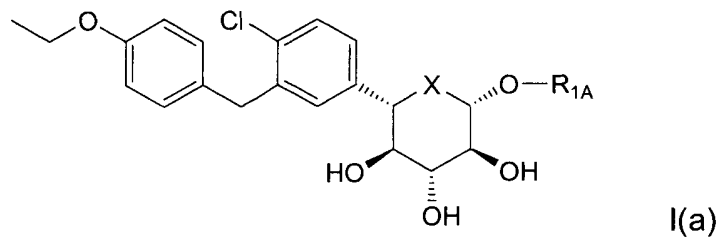
Em alguns, cada R₅ é hidrogênio ou alquila inferior opcionalmente substituída (por exemplo, metila, etila, CF₃).

25 Em alguns, R₆ é hidrogênio, hidroxila, halogêneo, OR_{6A} ou alquila inferior opcionalmente substituída (por exemplo, metila, etila ou isopropila opcionalmente halogenada). Em alguns, R₆ é hidrogênio. Em alguns, R₆ é halogêneo (por exemplo, cloro). Em alguns, R₆ é hidroxila. Em alguns, R₆ é OR_{6A} (por exemplo, metóxi, etóxi). Em alguns, R₆ é metila opcionalmente substituída (por exemplo, CF₃).

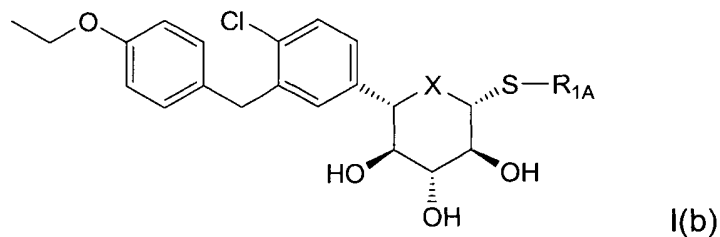
30 Em alguns, R₇ é hidrogênio, C≡CR_{7A}, OR_{7A} ou alquila inferior opcionalmente substituída (por exemplo, metila, etila ou isopropila opcionalmente substituída). Em alguns, R₇ é hidrogênio. Em alguns, R₇ é C≡CR_{7A} e

R_{7A} é, por exemplo, arila ou heterociclo monocíclico opcionalmente substituído (por exemplo, com alquila inferior ou halogêneo). Em alguns, R_7 é OR_{7A} (por exemplo, metóxi, etóxi). Em alguns, R_7 é acetilenila ou metila ou etila opcionalmente substituída.

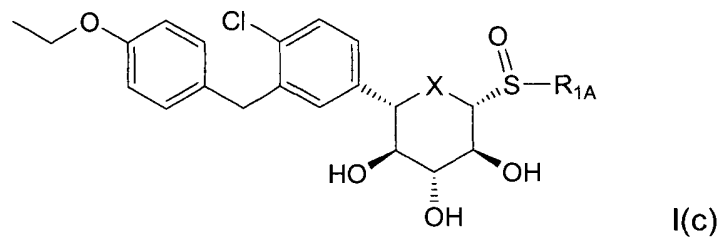
5 Compostos particulares da invenção são da fórmula:



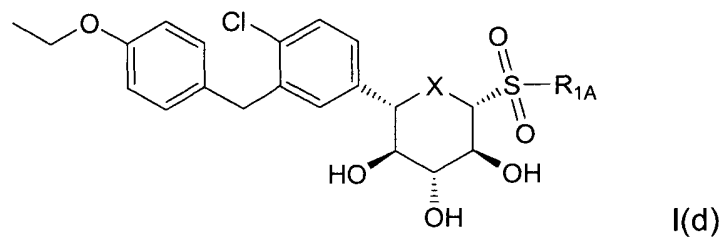
Outros são da fórmula:



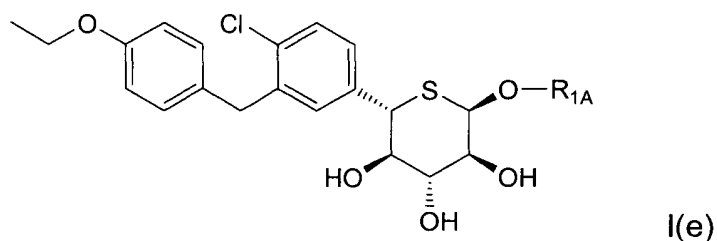
Outros são da fórmula:



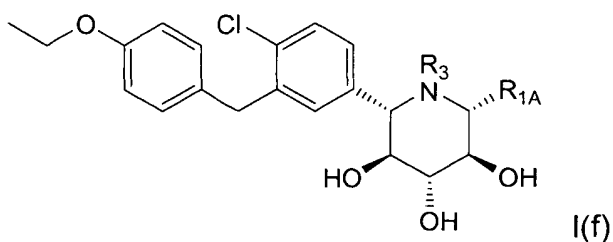
Outros são da fórmula:



Outros são da fórmula:



Outros são da fórmula:



Nos compostos particulares de fórmulas I(a)-(d), X é O. Em outros, X é S. Em outros, X é NR₃ e R₃ é, por exemplo, hidrogênio. Nos compostos particulares de fórmulas I(a)-(f), R_{1A} é hidrogênio. Em outros, R_{1A} é metila ou etila opcionalmente substituídas.

Os compostos preferidos são inibidores de SGLT2 potentes. Os compostos particulares possuem uma IC₅₀ de SGLT2 de menos do que cerca de 500, 400, 300, 250, 200, 150, 100, 75, 50 ou 25 nM.

Os compostos particulares são inibidores de SGLT2 seletivos. Por exemplo, certos compostos possuem uma IC₅₀ de SGLT1 que é pelo menos 10, 15, 20, 25, 50, 75 ou 100 vezes maior do que sua IC₅₀ de SGLT2.

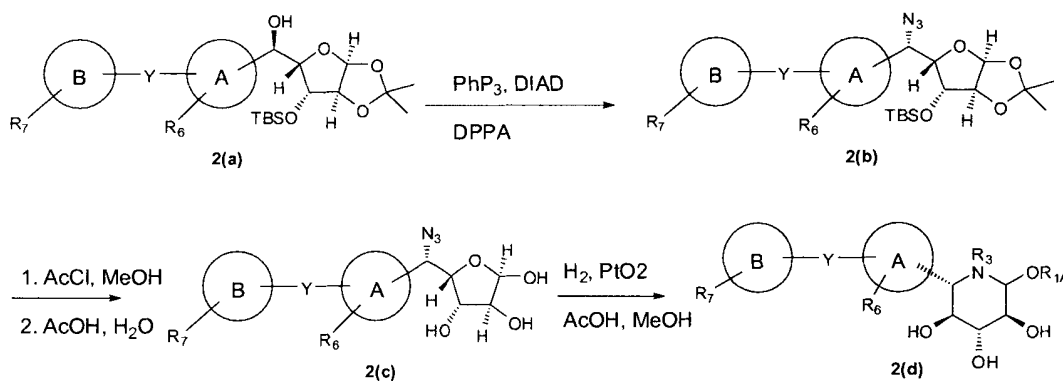
5.3 Métodos de Síntese

Os compostos da invenção podem ser preparados por métodos conhecidos na técnica e por aqueles aqui descritos. Por exemplo, os compostos podem ser preparados por métodos tais como aqueles mostrados abaixo no Esquema 1:

dores de SGLT2 é descrita, por exemplo, nos pedidos de patente U.S. N^os 10/540.519; 10/734.573; 11/247.216; 11/247.356; e nos pedidos de patente internacionais N^os WO 03/020737; WO 2004/058790; WO 2004/080990; WO 2004/089967; WO 2005/011592; WO 2005/012242; WO 2005/012243; WO 2005/012318; WO 2005/021566; e WO 2005/085265.

Os compostos com base em piperidina podem ser preparados pelos métodos tais como aqueles mostrados abaixo no Esquema 2:

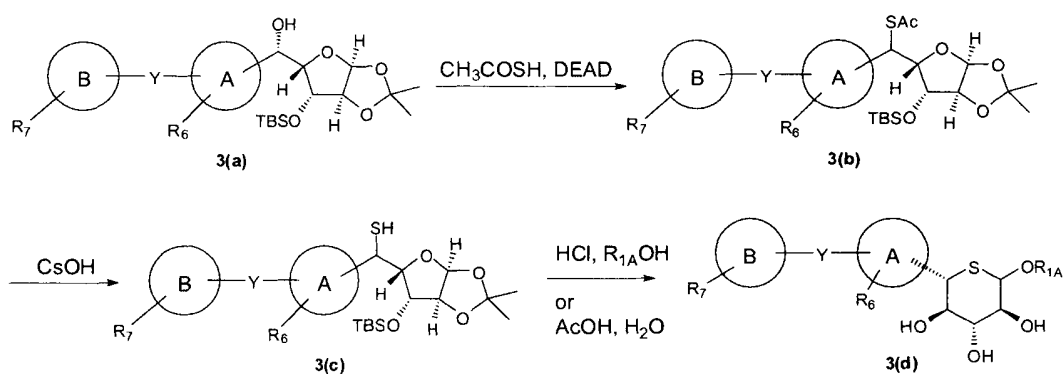
Esquema 2



Neste método, o composto 2(a), que pode ser preparado como
 10 mostrado no Esquema 1, é colocado em contato com um azido (por exemplo, azido de difenilfosforila) sob condições suficientes para fornecer o azido 2(b). O azido é depois tratado sob condições ácidas para fornecer o furano desprotegido 2(c), que é subsequentemente tratado com um agente redutor (por exemplo, hidrogênio na presença de óxido de platina) sob condições
 15 ácidas para fornecer o composto 2(d). Se desejável, os métodos bem-conhecidos na técnica podem ser usados para transformar o composto 2(d) em vários outros compostos incluídos por esta invenção (por exemplo, compostos de fórmula I, em que um ou mais de R_{2A}, R_{2B} e R_{2C} não são hidrogênio, e/ou R₁ é SR_{1A} ou NHR_{1A}).

20 Os compostos com base em tetraidrotiopirano podem ser preparados como mostrados abaixo no Esquema 3:

Esquema 3

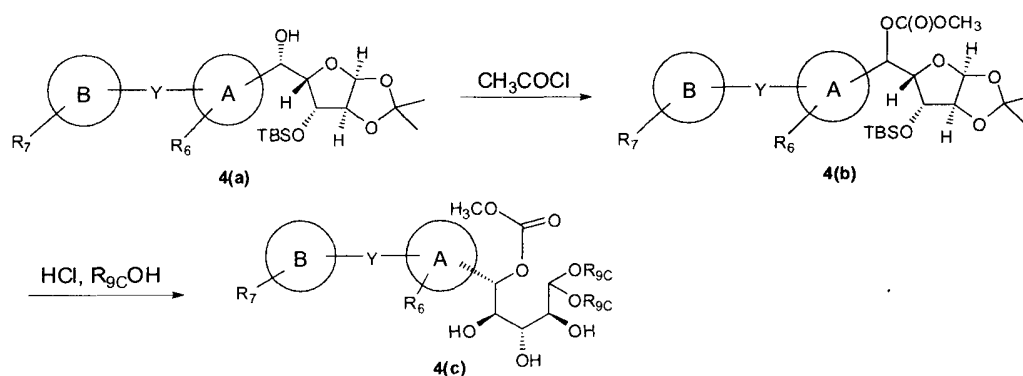


Neste método, o composto 3(a), que pode ser preparado como mostrado no Esquema 1, é colocado em contato com um composto contendo enxofre adequado (por exemplo, tioacetato) sob condições adequadas (por exemplo, na presença de dietilazodicarboxilato) para formar tioacetato 3(b). O tioacetato é depois tratado com uma base adequada (por exemplo, hidróxido de céσιο) para fornecer o tiol de fórmula 3(c), que é subsequentemente tratado com um álcool ou água sob condições ácidas para fornecer o composto 3(d). Se desejável, os métodos bem-conhecidos na técnica podem ser usados para transformar o composto 3(d) em vários outros compostos incluídos por esta invenção (por exemplo, compostos de fórmula I, em que um ou mais de $\text{R}_{2\text{A}}$, $\text{R}_{2\text{B}}$ e $\text{R}_{2\text{C}}$ não são hidrogênio, e/ou R_1 é $\text{SR}_{1\text{A}}$ ou $\text{NHR}_{1\text{A}}$).

Compostos compreendendo um açúcar fluorado ou análogo de açúcar (compostos de fórmula I, em que R_2 é F) podem ser preparados a partir dos materiais de partida correspondentemente substituídos usando os métodos conhecidos na técnica. Ver, por exemplo, o pedido de patente U.S. Nº 10/735.179.

Os compostos de forma aberta (por exemplo, compostos de fórmula II) são facilmente preparados pelos métodos conhecidos na técnica. Por exemplo, eles podem ser preparados usando métodos tais como aqueles mostrados abaixo no Esquema 4:

Esquema 4



Neste método, o composto 4(a) que pode ser preparado como mostrado no Esquema 1, é colocado em contato com um composto reativo (por exemplo, metilcloroformiato) sob condições adequadas para formar carbonato de metila 4(b). O carbonato de metila é depois tratado com um álcool sob condições ácidas para fornecer o composto 4(c). Se desejável, os métodos bem-conhecidos na técnica podem ser usados para transformar o composto 4(c) em vários outros compostos incluídos por esta invenção (por exemplo, compostos de fórmula II, em que um ou mais de $\text{R}_{2\text{A}}$, $\text{R}_{2\text{B}}$ e $\text{R}_{2\text{C}}$ não são hidrogênio).

Usando os métodos conhecidos na técnica, os métodos sintéticos mostrados acima são facilmente modificados para obter uma ampla faixa de compostos. E cromatografia de quiral e outras técnicas bem-conhecidas podem ser usadas para obter compostos estereomericamente puros. Ver, por exemplo, Jacques, J., et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H., et al., Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, E. L., Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw Hill, NY, 1962); e Wilen, S. H., Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions, p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972). Além disso, as sínteses podem utilizar materiais de partida de quiral para produzir produtos estereomericamente enriquecidos ou puros.

5.4. Métodos de Uso

Esta invenção abrange um método de inibição da atividade de SGLT2, que compreende o contato de SGLT2 com uma quantidade eficaz de um composto da invenção (isto é, um novo composto aqui descrito). Em

uma modalidade, a proteína é *in vivo*. Em uma outra, é *ex vivo*.

A invenção também abrange um método de diminuir a glicose no sangue em um paciente (por exemplo, um mamífero, tal como um ser humano, cachorro ou gato), que compreende a administração ao paciente de uma
5 quantidade eficaz de um composto da invenção.

A invenção da mesma forma abrange um método de aumentar a excreção de glicose na urina de um paciente, que compreende a administração ao paciente de uma quantidade eficaz de um composto da invenção.

A invenção também abrange um método de restaurar ou aumentar a sensibilidade a insulina em um paciente, que compreende a administração ao paciente de uma quantidade eficaz de um composto da invenção.
10

A invenção também abrange um método de tratamento, manejo ou prevenção de uma doença ou distúrbio em um paciente, que compreende a administração ao paciente de uma quantidade terapêutica e profilaticamente eficaz de um composto da invenção. Exemplos de doenças e distúrbios incluem aterosclerose, doença cardiovascular, diabetes (Tipo 1 e 2), hiperglicemia, hipertensão, distúrbios lipídicos, obesidade e Síndrome X. Uma doença particular é o diabetes tipo 2.
15

A quantidade, via de administração e esquema de dosagem de um composto pode depender de fatores tais como a indicação específica a ser tratada, prevenida ou manipulada, e a idade, sexo e condição do paciente. Os papéis desempenhados por tais fatores são bem-conhecidos na técnica, e podem ser adaptados pela experimentação rotineira.
20

5.5. Formulações Farmacêuticas

A presente invenção abrange composições farmacêuticas compreendendo um ou mais compostos da invenção. Certas composições farmacêuticas são formas de dosagem unitárias únicas para a administração oral, mucosal (por exemplo, nasal, sublingual, vaginal, bucal ou retal), parenteral (por exemplo, subcutânea, intravenosa, injeção em bolo, intramuscular ou intra-arterial), ou transdérmica em um paciente. Exemplos de formas de dosagem incluem, mas não são limitados a eles: tabletes, capselas, pílulas, tais como pílulas de gelatina elástica macias, selos, trociscos, pastilhas, dis-
25
30

persões, supositórios, unguentos, cataplasmas, pastas, pós, curativos, cremes, emplastros, soluções, emplastros, aerossóis (por exemplo, pulverizadores ou inaladores nasais), géis; formas de dosagem líquidas adequadas para a administração oral ou mucosal a um paciente, incluindo suspensões (por exemplo, suspensões líquidas aquosas ou não aquosas, emulsões de óleo em água, ou uma emulsão líquida de água em óleo), soluções e elixires; formas de dosagem líquidas adequadas para a administração parenteral a um paciente; e sólidos estéreis (por exemplo, sólidos cristalinos ou amorfos) que podem ser reconstituídos para fornecer formas de dosagem líquidas adequadas para a administração parenteral a um paciente.

A formulação deve se adequar ao modo de administração. Por exemplo, a administração oral requer revestimentos entéricos para proteger os compostos desta invenção da degradação dentro do trato gastrointestinal. Similarmente, a formulação pode conter ingredientes que facilitam a liberação do(s) ingrediente(s) ativo(s) no sítio de ação. Por exemplo, os compostos podem ser administrados em formulações lipossômicas, de modo a protegê-los de enzimas degradativas, facilitar o transporte no sistema circulatório, e efetuar a liberação através das membranas celulares nos sítios intracelulares.

A composição, forma e tipo de uma forma de dosagem variará dependendo de seu uso. Por exemplo, uma forma de dosagem no tratamento agudo de uma doença pode conter grandes quantidades de um ou mais dos ingredientes ativos que ela compreende do que uma forma de dosagem usada no tratamento crônico da mesma doença. Similarmente, uma forma de dosagem parenteral pode conter menores quantidades de um ou mais dos ingredientes ativos que ela compreende do que uma forma de dosagem usada para tratar a mesma doença. Estas e outras maneiras em que as formas de dosagem específicas incluídas por esta invenção variarão uma da outra e serão facilmente evidentes para aqueles versados na técnica. Ver, por exemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed. (Mack Publishing, Easton PA: 1990).

As composições farmacêuticas desta invenção são preferivel-

mente administradas por via oral. As formas de dosagem distintas adequadas para a administração oral incluem comprimidos (por exemplo, comprimidos mastigáveis), capselas, pílulas e líquidas (por exemplo, xaropes flavorizados). Tais formas de dosagem contêm quantidades predeterminadas de
5 ingredientes ativos, e podem ser preparadas por métodos de farmácia bem-conhecidos por aqueles versados na técnica. Ver, por exemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed. (Mack Publishing, Easton PA: 1990).

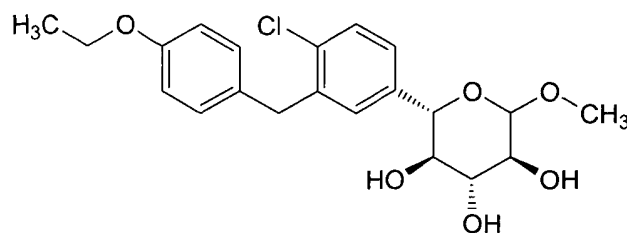
As formas de dosagem oral tópicas são preparadas mediante a combinação do(s) ingrediente(s) ativo(s) em uma mistura íntima com pelo
10 menos um excipiente de acordo com as técnicas de composição farmacêutica convencionais. Os excipientes podem adotar uma ampla variedade de formas dependendo da forma de preparação desejada para administração.

Por causa de sua facilidade de administração, os tabletes e pílulas representam as formas de unidade de dosagem oral mais vantajosas. Se
15 desejável, os tabletes podem ser revestidos por técnicas padrão aquosas ou não aquosas. Tais formas de dosagem podem ser preparadas por métodos convencionais de farmácia. Em geral, as composições farmacêuticas e formas de dosagem são preparadas por uniforme e intimamente misturar os
20 ingredientes ativos com veículos líquidos, veículos sólidos finamente divididos, ou ambos, e depois moldar o produto na apresentação desejada se necessário. Desintegrantes podem ser incorporados nas formas de dosagem sólidas para facilitar a dissolução rápida. Os lubrificantes também podem ser incorporados para facilitar a fabricação das formas de dosagem (por exemplo, tabletes).

25 6. EXEMPLOS

Os aspectos desta invenção podem ser compreendidos a partir dos seguintes exemplos, que não limitam o seu escopo.

6.1. Exemplo 1: Síntese de (2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-metóxi-tetraidro-piran-3,4,5-triol



O composto intitulado foi preparado em várias etapas.

A. Preparação de [(3aS,5S,6R,6aS)-6-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-2,2-dimetil-tetraidro-furo[2,3-d][1,3]dioxol-5-il]-metanol. Este composto foi sintetizado usando os procedimentos conhecidos na técnica. Ver, por exemplo, Nucleosides Nucleotides, 20:649-652 (2001) e suas referências.

B. Preparação de (3aS,5R,6R,6aS)-6-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-2,2-dimetil-tetraidro-furo[2,3-d][1,3]dioxol-5-carbaldeído. A uma solução de cloreto de oxalila (0,76 ml, 8,7 mmols) em CH_2Cl_2 (55 ml) sob N_2 em -78°C foi adicionado por gotejamento uma solução de DMSO (0,84 ml, 11,8 mmols) em CH_2Cl_2 (5 ml). Após 15 minutos, o álcool da etapa A (2,40 g, 7,9 mmols) em CH_2Cl_2 (20 ml) foi adicionado por gotejamento. Após 15 minutos, NEt_3 foi adicionado lentamente. A reação foi deixada aquecer lentamente para a temperatura ambiente durante 105 minutos, depois extinta com H_2O , diluída com Et_2O , e lavada com H_2O , NaHCO_3 sat aq., e salmoura. As fases orgânicas combinadas foram extraídas outra vez com Et_2O , que foi lavado pela mesma sequência. As fases orgânicas combinadas foram secadas por MgSO_4 , filtradas e concentradas sob vácuo para fornecer (3aS,5R,6R,6aS)-6-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-2,2-dimetil-tetraidro-furo[2,3-d][1,3]dioxol-5-carbaldeído (2,4 g, cerca de 64% pura por RMN). O produto foi realizado sem mais purificação.

C. Preparação de 4-bromo-1-cloro-2-(4-etóxi-benzil)-benzeno. Este composto foi preparado como descrito no pedido de patente U.S. Nº 10/745.075 de Deshpande et al., filed December 23, 2003.

D. Preparação de (S)-[(3aS,5S,6R,6aS)-6-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-2,2-dimetil-tetraidro-furo[2,3-d][1,3]dioxol-5-il]-[4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-metanol. A uma solução de 4-bromo-1-cloro-2-(4-etóxi-benzil)-benzeno da etapa C (3,6 g, 11,1 mmols) em THF (60 ml) sob N_2 em -78°C foi adicionado por gotejamento BuLi (2,5 M em hexanos, 4,4 ml, 11,1

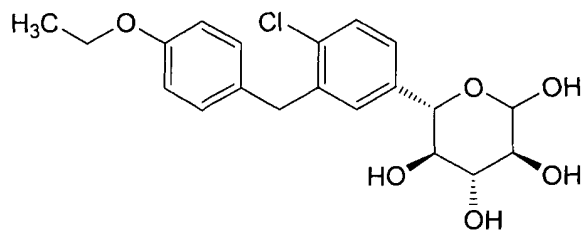
mmols). Após 30 minutos, o aldeído da etapa B (2,4 g, 64% pura, 5,1 mmols) em THF (20 ml) foi adicionado por gotejamento, e a reação foi agitada durante 30 min em -78°C , deixada aquecer para a temperatura ambiente e agitada durante 60 minutos, extinta com NH_4Cl sat. aq., diluída com Et_2O , e lavada com H_2O e salmoura. As lavagens aquosas combinadas foram extraídas outra vez com Et_2O , que foi lavado pela mesma sequência. Os extratos orgânicos combinados foram secados por MgSO_4 , filtradas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (120g SiO_2 , 0-20% EtOAc : Hexanos, 75 minutos, 85 ml/min) para fornecer (S)-
5 [(3aS,5S,6R,6aS)-6-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-2,2-dimetil-tetraidro-furo[2,3-d][1,3]dioxol-5-il]-[4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-metanol puro (0,84 g, 1,5 mmol, 30%) acrescido do epímero C5 (0,83g) e algumas frações misturadas (0,51 g).

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

20 E. Preparação de (2S,3R,4R,5S)-2-[4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-metóxi-tetraidro-piran-3,4,5-triol. Uma solução de 0,35 M HCl em MeOH foi preparada mediante a adição de AcCl (0,25 ml, 3,5 mmols) em MeOH (10 ml) e agitação durante 15 minutos O álcool da etapa D (0,84g, 1,5 mmol) foi tratado com esta solução durante 16 horas em temperatura ambiente e 2 horas a 80°C em um frasco lacrado. A reação foi esfriada para a temperatura ambiente, extinta com K_2CO_3 até que básica, diluída com CH_2Cl_2 , filtrada e concentrada sob vácuo. O produto foi purificado por cromatografia instantânea (40 g SiO_2 , 0 a 10% MeOH: CH_2Cl_2 , 60 minutos, 35 ml/min), colocada em suspensão em H_2O , e liofilizada para fornecer
25 (2S,3R,4R,5S)-2-[4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-metóxi-tetraidro-piran-3,4,5-triol (0,46 g, 1,1 mmol, 75%) como um sólido branco. RMN revelou uma relação DE 1,2:1 de α e β anômeros.
30

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

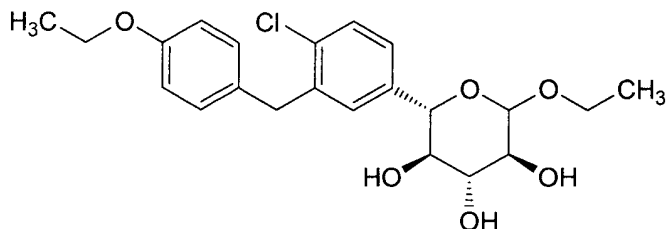
6.2. Exemplo 2: Síntese de (3S,4R,5R,6S)-6-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-tetraidro-piran-2,3,4,5-tetraol



O álcool do Exemplo 1, etapa D (51 mg, 0,093 mmol) foi tratado com 1:1 AcOH:H₂O (1 ml) em 80°C em um frasco lacrado durante 18 horas. A reação foi esfriada para a temperatura ambiente, diluída com EtOAc para se transferir a um frasco, e concentrada sob vácuo. O resíduo foi dissolvido em CH₂Cl₂, tratado com NaHCO₃ e MgSO₄ durante 30 minutos, filtrado, e concentrado sob vácuo. O produto foi purificado por cromatografia instantânea (4 g SiO₂, 0 a 12% MeOH: CH₂Cl₂, 30 minutos, 10 ml/min), colocado em suspensão em H₂O, e liofilizado para fornecer (3S,4R,5R,6S)-6-[4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-tetraidro-piran-2,3,4,5-tetraol (31 mg, 0,079 mmol, 85%) como um sólido branco. RMN revelou uma relação 1:1 de α e β anômeros.

^1H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 7,34 (dd, $J = 8,08, 4,04$ Hz, 1 H), 7,22 - 7,30 (m, 2 H), 7,09 (d, $J = 8,34$ Hz, 2 H), 6,80 (d, $J = 8,08$ Hz, 2 H), 5,16 (d, $J = 3,79$ Hz, 1 H α), 4,65 (d, $J = 9,60$ Hz, 1 H α ou β), 4,59 (d, $J = 7,58$ Hz, 1 H α ou β), 4,14 (d, $J = 9,60$ Hz, 1 H α ou β), 3,96 - 4,07 (m, 4 H), 3,76 (t, $J = 9,35$ Hz, 1 H α ou β), 3,50 (dd, $J = 9,60, 3,79$ Hz, 1 H α ou β), 3,43 (t, $J = 9,09$ Hz, 1 H α ou β), 3,23 - 3,29 (m, 1,5 H), 1,36 (t, $J = 7,07$ Hz, 3 H). MS (ES+) $[\text{M} + \text{NH}_4]^+ = 412$.

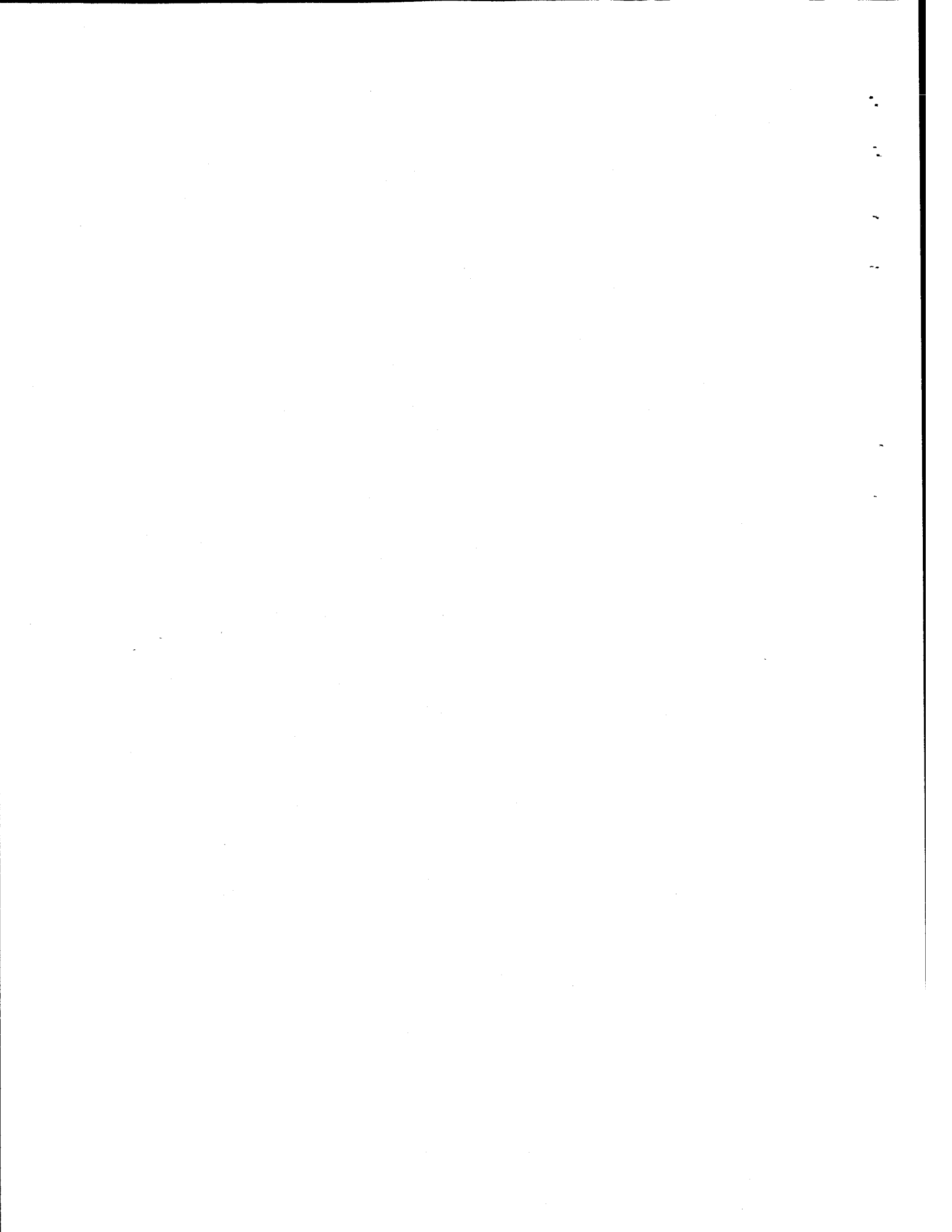
6.3. Exemplo 3: Síntese de (2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-etóxi-tetraidro-piran-3,4,5-triol

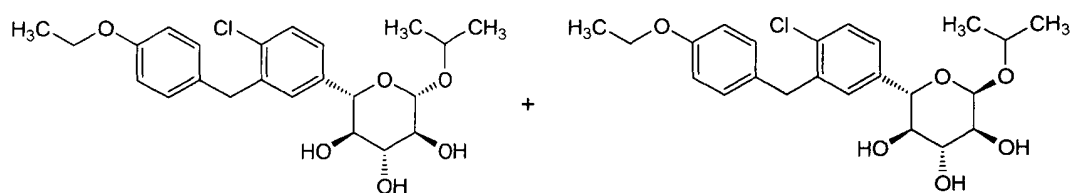


Uma solução de 0,35 M HCl em EtOH foi preparada mediante a adição de AcCl (0,025 ml, 0,35 mmol) em EtOH (1 ml) e agitação durante 15 minutos. O álcool do Exemplo 1, etapa D (61 mg, 0,11 mmol) foi tratado com esta solução durante 2 horas a 80°C em um frasco vedado. A reação esfriou até a temperatura ambiente, foi temperada com NH₄OH concentrado até a básica, tratada com NaHCO₃ durante 30 minutos, diluída com CH₂Cl₂, filtrada e concentrada sob vácuo. O produto foi purificado por cromatografia instantânea (4 g SiO₂, 0 a 10% MeOH: CH₂Cl₂, 40 minutos, 10 ml/min), colocado em suspensão em H₂O, e liofilizado para fornecer (2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-etóxi-tetraidro-piran-3,4,5-triol (40 mg, 0,095 mmol, 85%) como um sólido branco. RMN revelou um 1,75:1 relação de α e β anômeros.

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

6.4 Exemplo 4: Síntese de (2S,3R,4R,5S,6S)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-isopropóxi-tetraidro-piran-3,4,5-triol e (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-isopropóxi-tetraidro-piran-3,4,5-triol





Uma solução de 0,35 M HCl em i-PrOH foi preparada mediante a adição de AcCl (0,025 ml, 0,35 mmol) em i-PrOH (1 ml) e agitação durante 15 minutos. O álcool do Exemplo 1, etapa D (68 mg, 0,12 mmol) foi tratado com esta solução durante 2 horas a 80°C em um frasco lacrado. A reação

5 esfriada para a temperatura ambiente, extinta com NH₄OH concentrado até que básica, tratado com NaHCO₃ durante 30 minutos, diluída com CH₂Cl₂, filtrada, e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (4 g SiO₂, 0 a 10% MeOH: CH₂Cl₂, 40 minutos, 10 ml/min) para fornecer 50 mg de material, que foi ainda purificado por HPLC prep (19 x 50

10 mm C18 column, 20 a 70% MeCN:H₂O (10 mM NH₄OAc), 14 minutos, 30 ml/min) para fornecer (2S,3R,4R,5S,6S)-2-[4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-isopropóxi-tetraidro-piran-3,4,5-triol (β anômero, 7 mg, 0,016 mmol) e (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-isopropóxi-tetraidro-

15 piran-3,4,5-triol (α anômero, 25 mg, 0,057 mmol).

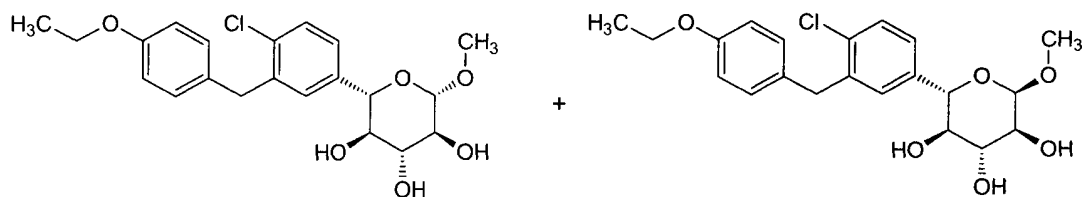
(2S,3R,4R,5S,6S)-2-[4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-isopropóxi-tetraidro-piran-3,4,5-triol: ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ ppm: 7,37 - 7,40 (m, 1 H), 7,26 (m, 2 H), 7,12 (d, J = 8,59 Hz, 2 H), 6,80 - 6,84 (m, 2 H), 4,48 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 4,15 (d, J = 9,35 Hz, 1 H), 3,95 - 4,10 (m, 5 H), 3,69 (t, J = 9,09 Hz, 1 H), 3,46 - 3,52 (m, 2 H), 2,69 (br. s., 1

20 H), 2,43 (br. s., 1 H), 2,05 (br. s., 1 H), 1,41 (t, J = 7,07 Hz, 3 H), 1,22 (t, J = 6,57 Hz, 6 H). MS (ES⁺) [M + NH₄]⁺ = 454.

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-isopropóxi-tetraidro-piran-3,4,5-triol: ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio -d) δ ppm 7,39 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,22 (m, 2 H), 7,11 (d, J = 8,59 Hz, 2 H), 6,80

25 - 6,85 (m, 2 H), 5,04 (d, J = 4,04 Hz, 1 H), 4,51 (d, J = 9,60 Hz, 1 H), 3,98 - 4,10 (m, 4 H), 3,93 (ddd, J = 12,25, 6,32, 6,19 Hz, 1 H), 3,82 (t, J = 9,22 Hz, 1 H), 3,62 (dd, J = 9,47, 3,66 Hz, 1 H), 3,49 (t, J = 9,22 Hz, 1 H), 2,03 (br s, 3 H), 1,41 (t, J = 6,95 Hz, 3 H), 1,23 (d, J = 6,32 Hz, 3 H), 1,19 (d, J = 6,06 Hz, 3 H). MS (ES⁺) [M + NH₄]⁺ = 454.

6.5. Exemplo 5: Síntese de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-metóxi-tetraidro-piran-3,4,5-triol e (2S,3R,4R,5S,6S)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-metóxi-tetraidro-piran-3,4,5-triol



Uma amostra de composto do Exemplo 1 etapa E (80 mg) foi
 5 dissolvida em 4 ml de 30% etanol/hexanos e injetada em porções de 400 µl
 em uma coluna ChiralPak AD-H (20 x 250 mm, 5,5 ml/min, 31,55% eta-
 nol/hexano como eluente isocrático, temperatura ambiente, operação de 30
 min) para separar os dois isômeros um do outro. O primeiro isômero (t.a. 23
 min) foi identificado como o alfa isômero (6R, 20 mg) e o segundo (t.a. 26
 10 minutos, 21 mg) foi identificado como o beta isômero (6S).

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-metóxi-
 tetraidro-piran-3,4,5-triol: ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ ppm 7,39 (d, J
 = 8,84 Hz, 1 H), 7,22 - 7,25 (m, 2 H), 7,11 (d, J = 8,59 Hz, 2 H), 6,83 (d, J =
 8,59 Hz, 2 H), 4,85 (d, J = 4,04 Hz, 1 H), 4,42 (d, J = 9,60 Hz, 1 H), 3,99 -
 15 4,11 (m, 4 H), 3,82 (t, J = 9,22 Hz, 1 H), 3,66 (br. s., 1 H), 3,42 - 3,48 (m, 4
 H), 2,79 (br. s., 1 H), 2,23 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 2,12 (br. s., 1 H), 1,40 (t, J =
 6,95 Hz, 3 H). MS (ES+) $[\text{M} + \text{NH}_4]^+ = 426$.

(2S,3R,4R,5S,6S)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-metóxi-
 tetraidro-piran-3,4,5-triol: ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ ppm 7,39 (d, J
 20 = 8,59 Hz, 1 H), 7,23 - 7,26 (m, 2 H), 7,11 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 6,80 - 6,84
 (m, 2 H), 4,33 (d, J = 7,58 Hz, 1 H), 4,07 - 4,17 (m, 2 H), 3,98 - 4,04 (m, 3 H),
 3,68 (t, J = 9,09 Hz, 1 H), 3,46 - 3,55 (m, 5 H), 2,89 (br. s., 1 H), 2,64 (br. s.,
 1 H), 2,16 (br. s., 1 H), 1,40 (t, J = 7,07 Hz, 3 H). MS (ES+) $[\text{M} + \text{NH}_4]^+ = 426$.

(2S,3R,4R,5S,6S)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-metóxi-
 25 tetraidro-piran-3,4,5-triol também foi sintetizado seletivamente usando o se-
 guinte procedimento:

A. Preparação de éster (3S,4R,5S,6S)-2,4,5-triacetóxi-6-[4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-tetraidro-piran-3-il de ácido acético. O álcool do E-

xemplo 1, etapa D (6,80 g, 12,4 mmols) foi tratado com 3:2 AcOH/H₂O (62 ml) em 100°C durante 22 horas. A reação foi concentrada sob vácuo, em evaporador rotatório 3 vezes com tolueno, e colocada sob vácuo elevado. O resíduo foi tratado com anidrido acético (9,4 ml, 99,2 mmols) em piridina (25 ml) durante 16 horas. A reação foi extinta com H₂O, agitada 1 hora, diluída com Et₂O, lavada com 1 M NaHSO₄ aq., H₂O, NaHCO₃ sat. aq., e salmoura (com extração de retorno), secada por MgSO₄, filtrada e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (120 g SiO₂, 0 a 50% EtOAc/Hex) para fornecer éster (3S,4R,5S,6S)-2,4,5-triacetóxi-6-[4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-tetraidro-piran-3-il de ácido acético (6,10 g, 10,9 mmols, 87%).

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

B. Preparação de éster (2S,3S,4R,5S,6S)-4,5-diacetóxi-2-bromo-6-[4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-tetraidro-piran-3-ílico de ácido acético. O tetra-acetato de etapa A (8,08 g, 14,4 mmols) foi tratado com 33% HBr em AcOH (30 ml) durante 1 hora. A reação foi diluída com CH₂Cl₂ (60 ml), agitada durante 30 minutos, diluída com mais DCM, lavada 3x com H₂O gelado e com NaHCO₃ sat. aq. (com extração de retorno), secada por MgSO₄, filtrada, e concentrada sob vácuo para fornecer éster (2S,3S,4R,5S,6S)-4,5-diacetóxi-2-bromo-6-[4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-tetraidro-piran-3-ílico de ácido acético.

¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ ppm 7,37 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 7,17 (dd, J = 8,21, 2,15 Hz, 1 H), 7,12 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 7,06 (d, J = 8,59 Hz, 2 H), 6,83 (d, J = 8,59 Hz, 2 H), 6,71 (d, J = 4,04 Hz, 1 H), 5,64 (t, J

= 9,73 Hz, 1 H), 5,10 (t, J = 9,73 Hz, 1 H), 4,92 - 4,98 (m, 2 H), 3,94 - 4,11 (m, 4 H), 2,13 (s, 3 H), 2,03 (s, 3 H), 1,74 (s, 3 H), 1,41 (t, J = 7,07 Hz, 3 H). MS (ES+) $[M + NH_4]^+$ = 602.

5 C. Preparação de éster (2S,3S,4R,5S,6S)-4,5-diacetóxi-6-[4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-2-metóxi-tetraidro-piran-3-ílico de ácido acético.
O brometo bruto da etapa B (8,4 g, 14,4 mmols) e ZnO (1,2 g, 14,4 mmols) foram dissolvidos em MeOH (144 ml) e aquecidos em 70°C durante 1 hora. A reação foi esfriada para a temperatura ambiente, filtrada através de celita com EtOAc, e concentrada sob vácuo. O resíduo foi recristalizado a partir de
10 MeOH em duas bateladas para fornecer éster (2S,3S,4R,5S,6S)-4,5-diacetóxi-6-[4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-2-metóxi-tetraidro-piran-3-ílico de ácido acético (5,98 g, 11,2 mmols, 78%) como o β -anômero puro.

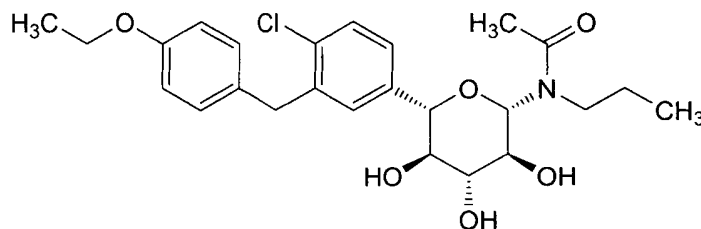
1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ ppm 7,37 (d, J = 8,08 Hz, 1 H), 7,22 (dd, J = 8,21, 2,15 Hz, 1 H), 7,05 - 7,10 (m, 3 H), 6,80 - 6,85 (m, 2
15 H), 5,29 (t, J = 9,47 Hz, 1 H), 5,11 (dd, J = 9,73, 7,96 Hz, 1 H), 5,02 (t, J = 9,73 Hz, 1 H), 4,54 (d, J = 8,08 Hz, 1 H), 4,33 (d, J = 9,85 Hz, 1 H), 3,96 - 4,09 (m, 4 H), 3,49 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H), 1,99 (s, 3 H), 1,71 (s, 3 H), 1,41 (t, J = 6,95 Hz, 3 H). MS (ES+) $[M + NH_4]^+$ = 552.

20 D. Preparação de (2S,3R,4R,5S,6S)-2-[4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-metóxi-tetraidro-piran-3,4,5-triol. Triacetato recristalizado da etapa C (5,98 g, 11,2 mmols) foi tratado com K_2CO_3 (7,7 g, 56 mmols) em MeOH (112 ml) com agitação vigorosa durante 1 hora. A reação foi filtrada através de celita e concentrada sob vácuo. O resíduo foi dissolvido em DCM, lavada com H_2O e salmoura, secada por $MgSO_4$, filtrada e concentrada sob vácuo.
25 O resíduo foi passado através de um tampão de sílica-gel com 5% MeOH: CH_2Cl_2 , concentrado sob vácuo, colocado em suspensão em H_2O , e liofilizado para fornecer (2S,3R,4R,5S,6S)-2-[4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-metóxi-tetraidro-piran-3,4,5-triol (4,37 g, 10,7 mmols, 96%) como um sólido branco.

30 1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ ppm 7,39 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,23 - 7,27 (m, 2 H), 7,11 (d, J = 8,59 Hz, 2 H), 6,82 (d, J = 8,59 Hz, 2 H), 4,33 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 4,15 (d, J = 9,35 Hz, 1 H), 3,98 - 4,12 (m, 4 H),

3,68 (t, J = 9,09 Hz, 1 H), 3,53 (s, 3 H), 3,46 - 3,53 (m, 2 H), 2,80 (br. s., 1 H), 2,58 (br. s., 1 H), 2,09 (br. s., 1 H), 1,40 (t, J = 7,07 Hz, 3 H). MS (ES+) $[M + NH_4]^+ = 426$.

6.6 Exemplo 6: Síntese de N-((2S,3S,4R,5R,6S)-6-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-3,4,5-triidróxi-tetraidro-piran-2-il)-N-propil-acetamida



O brometo do Exemplo 5, etapa B (58 mg, 0,1 mmol) foi tratado com propilamina (0,1 ml) em CH_2Cl_2 (0,5 ml) a $40^\circ C$ durante 1,5 hora. A reação foi ventilada com N_2 , depois ventilada 2 vezes por CH_2Cl_2 . O resíduo foi tratado com anidrido acético (78 μl , 0,82 mmol) em piridina (1 ml) durante a

10 noite. A reação foi extinta com MeOH, agitada durante 30 minutos, diluída com Et_2O , lavada com 1 M $NaHSO_4$ aq., H_2O , $NaHCO_3$ sat. aq., e salmoura (com extração de retorno), secada por $MgSO_4$, filtrada, e concentrada sob vácuo. O intermediário foi tratado com K_2CO_3 (14 mg, 0,10 mmol) em MeOH

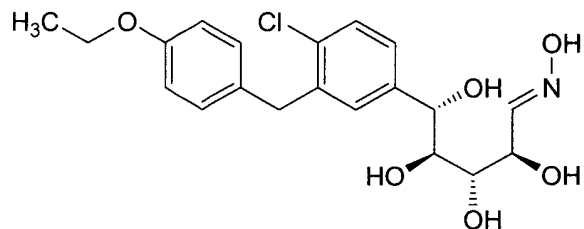
15 (1 ml) durante 1,5 hora. A reação foi filtrada e concentrada sob vácuo, e o resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (12 g SiO_2 , 0 - 10% MeOH: CH_2Cl_2) para fornecer 90% de material puro. O produto foi ainda purificado por HPLC (19 x 50 mm C18 column, 20 - 70% MeCN: H_2O (10 mM NH_4OAc), 14 minutos, 30 ml/min), colocado em suspensão em H_2O , e liofilizado para fornecer N-((2S,3S,4R,5R,6S)-6-[4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-

20 3,4,5-triidróxi-tetraidro-piran-2-il)-N-propil-acetamida (3 mg, 0,0063 mmol, 15%) como uma relação 2:1 de rotâmeros.

1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,29 - 7,40 (m, 1 H), 7,16 - 7,26 (m, 2 H), 7,08 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 6,81 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 5,59 (d, J = 8,6 Hz, 0,33 H), 4,98 (d, J = 11,9 Hz, 0,67 H), 4,25 (d, J = 9,3 Hz, 0,67 H),

25 4,17 (d, J = 9,9 Hz, 0,33 H), 3,92 - 4,06 (m, 4 H), 3,46 - 3,64 (m, 3 H), 3,06 - 3,28 (m, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 1,49 - 1,68 (m, 2 H), 1,36 (t, J = 6,9 Hz, 3 H), 0,93 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 0,87 (t, J = 7,5 Hz, 2 H). MS (ES+) $[M + H]^+ = 478$.

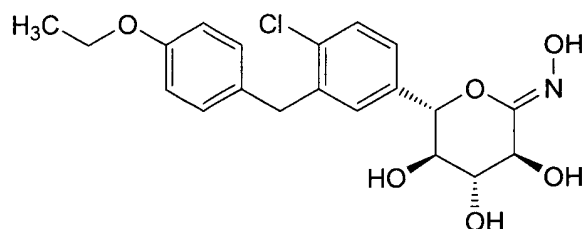
6.7 Exemplo 7: Síntese de (2R,3S,4S,5S)-5-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-2,3,4,5-tetraidróxi-pentanal oxima



O composto do Exemplo 2 (50 mg, 0,13 mmol) e cloridrato de hidroxilamina (26 mg, 0,38 mmol) foram dissolvidos em piridina (0,65 ml) e agitados durante 3 horas. A reação foi diluída com EtOAc, lavada com 1 M NaHSO₄ aq., H₂O, NaHCO₃ sat. aq., e salmoura (com extração de retorno), secada por Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob vácuo. O resíduo foi colocado em suspensão em H₂O e liofilizado para fornecer (2R,3S,4S,5S)-5-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-2,3,4,5-tetraidróxi-pentanal oxima (46 mg, 0,11 mmol, 88%) como uma mistura 5:1 de isômeros de oxima.

Isômero principal ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,31 - 7,36 (m, 2 H), 7,23 - 7,30 (m, 2 H), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,80 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 4,63 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 4,28 (t, J = 6,8 Hz, 1 H), 3,96 - 4,03 (m, 4 H), 3,90 - 3,94 (m, 1 H), 3,59 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1 H), 1,36 (t, J = 6,9 Hz, 3 H); MS (ES+) [M + H]⁺ = 410.

6.8. Exemplo 8: Síntese de (3S,4R,5R,6S)-6-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-3,4,5-triidróxi-tetraidro-piran-2-ona oxima



A. Preparação de éster (3S,4R,5S,6S)-4,5-diacetóxi-6-[4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-2-hidróxi-tetraidro-piran-3-ílico de ácido acético. O tetraacetato do Exemplo 5, etapa A (200 mg, 0,36 mmol) foi tratado com benzilamina (39 µl, 0,36 mmol) em DMF (1,8 ml) durante 2 horas. A reação diluída com Et₂O, lavada com 1 M NaHSO₄ aq., H₂O, NaHCO₃ sat. aq., e salmoura, secada por MgSO₄, filtrada e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purifica-

do por cromatografia instantânea (12 g SiO₂, 0 - 50% EtOAc:Hex.) para fornecer éster (3S,4R,5S,6S)-4,5-diacetóxi-6-[4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-2-hidróxi-tetraidro-piran-3-ílico de ácido acético (142 mg, 0,27 mmol, 77%) como uma relação 3:1 de anômeros.

5 ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ ppm 7,33 - 7,40 (m, 1 H), 7,18 - 7,23 (m, 1 H), 7,09 - 7,14 (m, 1 H), 7,06 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 6,82 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 5,59 - 5,66 (m, 0,75 H), 5,56 (t, J = 3,7 Hz, 0,75 H), 5,34 (t, J = 9,6 Hz, 0,25 H), 4,90 - 5,11 (m, 2,75 H), 4,86 (t, J = 8,2 Hz, 0,25 H), 4,39 (d, J = 9,9 Hz, 0,25 H), 3,93 - 4,10 (m, 4 H), 3,36 (d, J = 8,6 Hz, 0,25 H), 2,81
10 (dd, J = 3,8, 1,3 Hz, 0,75 H), 2,12 (s, 0,75 H), 2,12 (s, 2,25 H), 2,02 (s, 0,75 H), 2,01 (s, 2,25 H), 1,73 (s, 2,25 H), 1,72 (s, 0,75 H), 1,41 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); MS (ES+) [M + NH₄]⁺ = 538.

B. Preparação de éster (3S,4R,5S,6S)-4,5-diacetóxi-6-[4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-2-[(Z)-hidroxiimino]-tetraidro-piran-3-ílico de ácido acético. O composto da etapa A (142 mg, 0,27 mmol) e cloridrato de hidroxilamina (57 mg, 0,82 mmol) foram dissolvidos em piridina (1,4 ml). A reação foi agitada durante 6 horas, diluída com EtOAc, lavada com 1 M NaHSO₄ aq., H₂O, NaHCO₃ sat. aq., e salmoura (com extração de retorno), secada por Na₂SO₄, filtrada e concentradas sob vácuo. O resíduo foi dissolvido em
15 CH₂Cl₂, esfriado para -78°C, e tratado com DBU (49 µL, 0,33 mmol) seguido por N-clorossuccinimida (44 mg, 0,33 mmol). A reação foi agitada durante 20 minutos em -78°C, depois deixada aquecer para a temperatura ambiente durante 15 minutos. A reação foi diluída com EtOAc, lavada com H₂O e salmoura (com extração de retorno), secada por MgSO₄, filtrada e concentra-
20 das sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (12 g SiO₂, 0 - 50% EtOAc:Hex.) para fornecer éster (3S,4R,5S,6S)-4,5-diacetóxi-6-[4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-2-[(Z)-hidroxiimino]-tetraidro-piran-3-ílico de ácido acético (97 mg, 0,18 mmol, 67%).

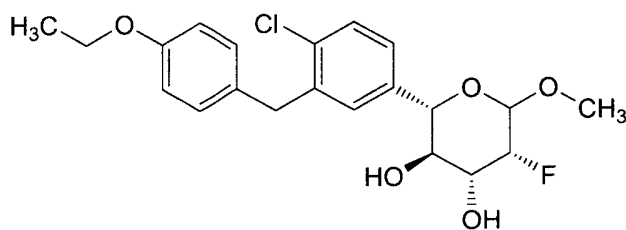
30 ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ ppm 7,42 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,30 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1 H), 7,18 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,07 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 6,83 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 6,64 (s, 1 H), 5,53 (d, J = 4,5 Hz, 1 H), 5,28 (dd, J = 5,8, 4,5 Hz, 1 H), 5,16 - 5,22 (m, 1 H), 5,10 - 5,15 (m, 1 H), 3,98

- 4,10 (m, 4 H), 2,19 (s, 3 H), 2,07 (s, 3 H), 1,78 (s, 3 H), 1,41 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); MS (ES+) [M + H]⁺ = 534.

C. Preparação de (3S,4R,5R,6S)-6-[4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-3,4,5-triidróxi-tetraidro-piran-2-ona oxima. O composto da etapa B (97 mg, 0,18 mmol) foi tratado com 7,0 M NH₃ em MeOH (1,8 ml) durante 1 hora. A reação foi concentrada sob vácuo, e o resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (12 g SiO₂, 0 - 12% MeOH:CH₂Cl₂), colocado em suspensão em H₂O, e liofilizado para fornecer (3S,4R,5R,6S)-6-[4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-3,4,5-triidróxi-tetraidro-piran-2-ona oxima (57 mg, 0,14 mmol, 77%) como um sólido branco.

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

6.9. Exemplo 9: Síntese de (2S,3R,4R,5R)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-5-flúor-6-metóxi-tetraidro-piran-3,4-diol



A. Preparação de diacetato de (2S,3R,4S)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibenzil)fenil)-3,4-diidro-2H-piran-3,4-di-ila. Em um frasco carregado com 282 mg de tetra-acetato do Exemplo 5, etapa A (0,5 mmol), 1,25 ml de HBr (33% em HOAc) foi adicionado. A reação foi agitada durante uma hora, diluída com 50 ml diclorometano e extinta mediante despejo em água gelada. A camada orgânica foi separada e lavada com NaHCO₃ saturado aquoso e salmoura. Após secagem por sulfato de magnésio, os solventes foram concentrados *in vacuo*. O resíduo bruto foi absorvido em 0,5 ml de diclorometano e adicionado a uma suspensão de sulfato de cobre(II) (20 mg, 0,125 mmol), pó de Zn (82 mg, 1,25 mmol), e acetato de sódio (984 mg, 12 mmols)

em 2,5 ml de ácido acético/água (3:2 v:v). Esta mistura foi deixada agitar em temperatura ambiente durante 4 h, após o que a reação foi carregada novamente com 20 mg de sulfato de cobre(II) e 82 mg de pó de Zn e agitada durante mais 18 h. A mistura foi extinta com água, extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi secada por sulfato de magnésio e removida *in vacuo*. A cromatografia instantânea forneceu diacetato de (2S,3R,4S)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibenzil)fenil)-3,4-diidro-2H-piran-3,4-di-ila (32 mg, 16% de rendimento).

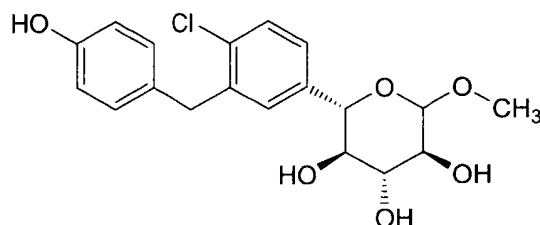
¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) β ppm 7,36 (d, J = 8,08 Hz, 1 H), 7,20 (dd, J = 8,08, 2,27 Hz, 1 H), 7,16 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 7,08 (d, J = 8,59 Hz, 2 H), 6,82 (d, J = 8,59 Hz, 2 H), 6,57 (dd, J = 6,06, 1,52 Hz, 1 H), 5,54 (ddd, J = 7,07, 2,53, 1,52 Hz, 1 H), 5,32 (dd, J = 9,60, 7,07 Hz, 1 H), 4,83 - 4,88 (m, 1 H), 4,01 (q, J = 6,82 Hz, 2 H), 3,96 - 4,10 (m, 2 H), 1,96 (s, 3 H), 1,77 (s, 3 H), 1,40 (t, J = 6,82 Hz, 3 H). MS (ES+) [M + NH₄]⁺ = 462.

B. Preparação de (2S,3R,4R,5R,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil)-5-flúor-6-metóxi-tetraidro-2H-piran-3,4-diol. Selectfluor® (45 mg, 0,128 mmol) foi adicionado a uma solução de composto da etapa A (38 mg, 0,0853 mmol) em 0,4 ml de acetonitrila:metanol (1:1 v:v). A reação foi agitada em temperatura ambiente e monitorada por conclusão por LCMS. A reação foi extinta com 2 ml de NH₄Cl saturado aquoso e extraída com éter dietílico (2 x 5 ml). Os orgânicos extraídos foram secados por sulfato de sódio e concentrados *in vacuo*. A cromatografia instantânea (5 a 10% acetato de etila/hexanos) forneceu o produto fluorado. Carbonato de potássio (5 mg) foi depois adicionado a uma solução deste produto isolado em 0,5 ml de metanol. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h, após o que foi extinta com 2 ml de água e extraída com acetato de etila (2 x 4 ml). A camada orgânica foi filtrada por um tampão de sílica e concentrada para fornecer 6,3 mg de (2S,3R,4R,5R,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil)-5-flúor-6-metóxi-tetraidro-2H-piran-3,4-diol como um óleo transparente.

¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d, relação anomérica α : β 3:2, relação de flúor axial:equatorial 2:1, os isômeros devido à estrutura de flúor equatorial secundária é mencionada em itálicos) δ ppm 7,41 (dd, J = 8,34,

2,78 Hz, 1 H), 7,20 - 7,33 (m, 2 H), 7,11 (d, J = 8,59 Hz, 2 H), 6,83 (d, J = 8,59 Hz, 2 H), 4,92 - 5,02 (m, 1 H), 4,30 - 4,52 (m, 1 H), 3,96 - 4,27 (m, 6 H), 3,74 (t, J = 9,09 Hz, 0,66 H α), 3,57/3,56 (s, 3 H), 3,49 (t, J = 9,09 Hz, 0,33 H β), 3,42/3,41 (s, 3 H). MS (ES⁺) [M + NH₄]⁺ = 428.

5 6.10. Exemplo 10: Síntese de (2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-(4-hidróxi-benzil)-fenil]-6-metóxi-tetraidro-piran-3,4,5-triol



A. Preparação de [4-(5-bromo-2-cloro-benzil)-fenóxi]-terc-butil-dimetil-silano. Este composto foi preparado como descrito na publicação do pedido de patente U.S. N° 2006/0251728 de Himmelsbach et al., publicado em 09 de novembro de 2006.

B. (S)-{3-[4-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-benzil]-4-cloro-fenil}-[(3aS,5S,6R,6aS)-6-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-2,2-dimetil-tetraidro-furo[2,3-d][1,3]dioxol-5-il]-metanol. Uma solução de 0,85 g (2,07 mmols) do composto da etapa A em 4,14 ml de éter dietílico foi esfriada para -78°C sob uma atmosfera inerte. A isto foi adicionado 2,66 ml de terc-butillítio (1,55 M em hexanos, 4,14 mmols) através de seringa durante 5 minutos. A reação foi agitada em -78°C durante 30 minutos. Uma solução de 0,5 g (1,65 mmol) de composto do Exemplo 1, etapa B em 1,65 ml de éter dietílico foi adicionada. Esta mistura de reação foi agitada em -78°C durante 30 minutos seguido por 1,5 h a 0°C. A reação bruta foi filtrada por um tampão de sílica-gel com éter dietílico em excesso, que foi subsequentemente removido *in vacuo*. O produto obtido é aproximadamente uma relação 1,2:1 de diastereômeros no álcool secundário recentemente formado. Os diastereômeros foram facilmente separados por cromatografia em sílica-gel (gradiente 4 a 8% acetato de etila/hexanos). Rendimento: 40% (diastereômero desejado), 58% (diastereômero indesejado).

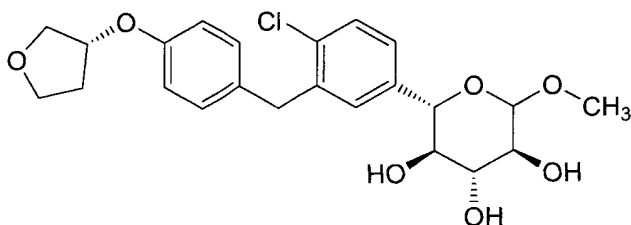
¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ ppm 7,17 (d, J = 8,34 Hz, 1

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

C. Preparação de (2S,3R,4R,5S)-2-[4-cloro-3-(4-hidróxi-benzil)-fenil]-6-metóxi-tetraidro-piran-3,4,5-triol. Cloreto de acetila (0,17 ml) foi adicionado a 7 ml de metanol e agitado durante 15 minutos em temperatura ambiente. Esta solução foi transferida para um frasco carregado com 0,446 g de composto da etapa B, que foi depois lacrado e aquecido para 80°C durante 1 h. A reação foi esfriada para a temperatura ambiente e extinta com 50 ml de bicarbonato de sódio aquoso saturado. Esta camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 50 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas por sulfato de magnésio, e o solvente foi removido *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel (gradiente 0 a 20% metanol/diclorometano) para fornecer aproximadamente uma mistura 1:1 de anômeros α : β . Rendimento: 65%.

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

6.11 Exemplo 11: Síntese de (2S,3R,4S,5R)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-tetraidro-piran-3,4,5-triol

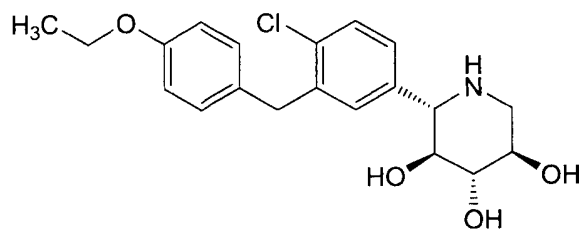


Éster (S)-(tetraidro-furan-3-ílico) de ácido tolueno-4-sulfônico (31

mg, 0,126 mmol) foi adicionado a uma suspensão de composto do Exemplo 10, etapa C (16 mg, 0,042 mmol) e carbonato de césio (46 mg, 0,126 mmol) em 0,22 ml de N,N-dimetilformamida. O recipiente de reação foi lacrado e aquecido para 80°C durante 15 h. Após o esfriamento para a temperatura ambiente, a mistura de reação bruta foi extinta com 2 ml de salmoura e extraída com acetato de etila (3 x 2 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secados por sulfato de sódio e concentrados *in vacuo*. Cromatografia em sílica-gel (gradiente 0 a 10% metanol/diclorometano) forneceu (2S,3R,4S,5R)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-tetraidro-piran-3,4,5-triol como um óleo viscoso transparente, que após concentração em diclorometano foi obtido como um sólido branco (10 mg, 55% rendimento).

¹H RMN (400 MHz, Acetona) δ ppm 7,35 - 7,41 (m, 2 H), 7,30 (dd, J = 8,34, 2,02 Hz, 1 H), 7,16 (d, J = 7,58 Hz, 2 H), 6,83 (d, J = 8,59 Hz, 2 H), 4,93 - 5,01 (m, 1 H), 4,74 (d, J = 3,79 Hz, 0,5 H_α), 4,42 (d, J = 9,60 Hz, 0,5 H_α), 4,33 (d, J = 7,58 Hz, 0,5 H_β), 4,20 (d, J = 9,60 Hz, 0,5 H_β), 4,05 (t, J = 2,53 Hz, 2 H), 4,05 (d, J = 5,31 Hz, 2 H), 3,93 (dd, J = 10,11, 4,80 Hz, 1 H), 3,75 - 3,89 (m, 2 H), 3,72 (t, J = 9,09 Hz, 1 H), 3,50 (t, J = 9,09 Hz, 1 H), 3,41 (s, 1,5 H_β), 3,35 (s, 1,5 H_α), 3,29 - 3,34 (m, 3 H), 2,16 - 2,27 (m, 1 H), 1,97 - 2,04 (m, 1 H). MS (ES+) [M + NH₄]⁺ = 468.

6.12. Exemplo 12: Síntese de (2S,3S,4S,5R)-2-[4-Cloro-3-(4-hidróxi-benzil)-fenil]-piperidina-3,4,5-triol



A. Preparação de ((3aS,5S,6R,6aS)-5-{azido-[(S)-4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-metil}-2,2-dimetil-tetraidro-furo[2,3-d][1,3]dioxol-6-ilóxi)-terc-butil-dimetil-silano. A uma solução do epímero C5 de álcool do Exemplo 1, etapa D (682 mg, 1,24 mmol) e PPh₃ (489 mg, 1,87 mmol) em THF (6,2 ml) foi adicionado DIAD (366 µl, 1,87 mmol) seguido por difenil fosforil azido (DPPA, 323 µl, 1,49 mmol). A reação foi agitada durante 1,5 hora, extinta

com NH_4Cl sat. aq., diluída com Et_2O , lavada com H_2O e salmoura (com extração de retorno), secada por MgSO_4 , e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (40 g SiO_2 , 0 - 8% $\text{EtOAc}:\text{Hex.}$) para fornecer ((3aS,5S,6R,6aS)-5-{azido-[(S)-4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-metil}-2,2-dimetil-tetraidro-furo[2,3-d][1,3]dioxol-6-ilóxi)-terc-butil-dimetil-silano (636 mg, 1,11 mmol, 89%) como um óleo amarelo.

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

B. Preparação de (2R,3S,4S,5S)-5-{azido-[(S)-4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-metil}-tetraidro-furan-2,3,4-triol. Cloreto de acetila (0,175 ml, 2,45 mmols) foi adicionado a MeOH (7 ml). A solução foi agitada 15 minutos, depois adicionada ao azido da etapa A (392 mg, 0,68 mmol). A reação foi agitada durante 16 horas, depois concentrada sob vácuo, *em evaporador rotatório* 2 vezes com MeOH, e colocada no vácuo elevado para fornecer um sólido branco. O sólido foi tratado com 1:1 AcOH: H_2O (7 ml) em 100°C durante 2,5 horas. A reação foi concentrada sob vácuo, *em evaporador rotatório* 2 vezes com tolueno, e colocada no vácuo elevado. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (40 g SiO_2 , 0 - 6% MeOH: CH_2Cl_2) para fornecer (2R,3S,4S,5S)-5-{azido-[(S)-4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-metil}-tetraidro-furan-2,3,4-triol (223 mg, 0,53 mmol, 78%) como um mistura de a-nômeros.

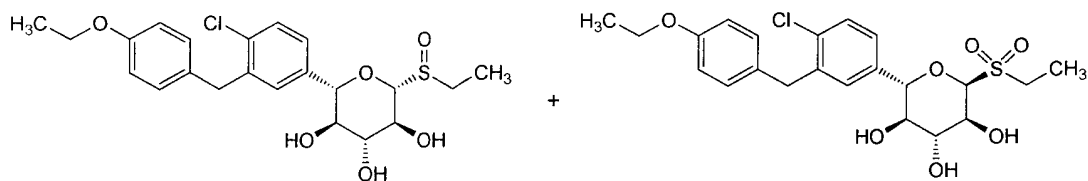
^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,39 (dd, $J = 8,46, 3,41$ Hz, 1 H), 7,24 - 7,30 (m, 2 H), 7,09 (d, $J = 8,84$ Hz, 2 H), 6,81 (dd, $J = 8,59, 1,77$ Hz, 2 H), 5,33 (d, $J = 3,54$ Hz, 0,5 H), 4,98 (s, 0,5 H), 4,84 (d, $J = 10,17$ Hz, 0,5 H), 4,66 (d, $J = 9,09$ Hz, 0,5 H), 4,10 - 4,23 (m, 2 H), 3,97 - 4,05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

C. Preparação de (2S,3S,4S,5R)-2-[4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-

fenil]-piperidina-3,4,5-triol. O composto da etapa B (216 mg, 0,52 mmol) foi hidrogenado sob pressão atmosférica H₂ por PtO₂ (6 mg, 0,026 mmol) em MeOH (5 ml) com AcOH (0,25 ml) durante 6 horas. A reação foi filtrada, concentrada sob vácuo, diluída com EtOAc, lavada com 10% K₂CO₃ aq. e salmoura, secada por Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob vácuo. Uma parte do material (cerca de 55 mg) foi purificado HPLC prep (coluna Sunfire C18 30 x 100 mm, 20 - 70% MeCN:H₂O (10 mM NH₄OAc), 15 minutos, 45 ml/min) e liofilizada para fornecer (2S,3S,4S,5R)-2-[4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-piperidina-3,4,5-triol (27 mg, 0,071 mmol) como um sólido branco.

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

6.13. Exemplo 13: Síntese de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-etanossulfonil-tetraidro-piran-3,4,5-triol e (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-etanossulfonil-tetraidro-piran-3,4,5-triol



A. Preparação de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-etilsulfanil-tetraidro-piran-3,4,5-triol. A uma solução de brometo do Exemplo 5, etapa B (291 mg, 0,50 mmol) em EtOH (5 ml) a 0°C foi adicionado NaSEt (84 mg, 1,0 mmol). A reação foi agitada 30 minutos, depois diluída com EtOAc, lavada com NaOH aq. diluído e com salmoura (com extração de retorno), secada por Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (40 g SiO₂, 0 a 7% MeOH:CH₂Cl₂), colocado em suspensão em H₂O, e liofilizado para fornecer (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-etilsulfanil-tetraidro-piran-3,4,5-triol (126 mg, 0,29 mmol, 58%) como um pó branco.

^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ ppm 7,39 (d, J = 8,08 Hz, 1 H), 7,18 - 7,26 (m, 2 H), 7,10 (d, J = 8,59 Hz, 2 H), 6,80 - 6,85 (m, 2 H), 4,46 (d, J = 9,60 Hz, 1 H), 4,17 (d, J = 9,35 Hz, 1 H), 3,98 - 4,11 (m, 4 H), 3,67 - 3,73 (m, 1 H), 3,49 - 3,57 (m, 2 H), 2,79 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 2,67 - 2,77 (m, 2 H), 2,53 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 2,04 (d, J = 2,78 Hz, 1 H), 1,41 (t, J = 6,95 Hz, 3 H), 1,29 (t, J = 7,45 Hz, 3 H); MS (ES+) $[\text{M} + \text{NH}_4]^+ = 456$.

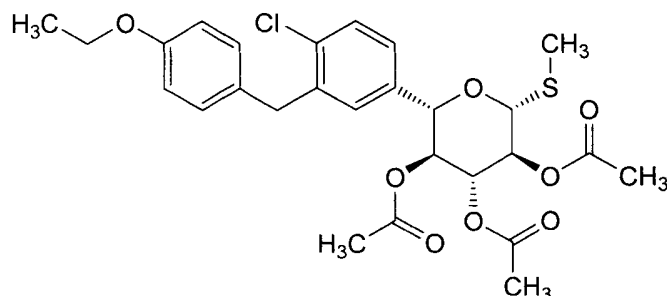
B. Preparação de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-etanossulfonil-tetraidro-piran-3,4,5-triol e (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-etanossulfonil-tetraidro-piran-3,4,5-triol. A uma solução de composto da etapa A (10 mg, 0,023 mmol) em AcOH (0,5 ml) foi adicionado H_2O_2 (35% em peso de solução em H_2O , 3 mg, 0,092 mmol, 9 μl). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas antes de ser concentrada sob vácuo. A purificação da mistura por cromatografia em sílica-gel (5% MeOH/ CH_2Cl_2) proporcionou (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-etanossulfonil-tetraidro-piran-3,4,5-triol (como uma mistura de diastereômeros em enxofre) (2 mg, 19%) e (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-etanossulfonil-tetraidro-piran-3,4,5-triol (5mg, 46%) ambos como sólido brancos.

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-etanossulfonil-tetraidro-piran-3,4,5-triol: ^1H RMN (400 MHz, metanol) δ ppm 7,37 (m, 3 H), 7,31 (m, 1 H), 7,24 (m, 2 H), 7,10 (m, 4 H) 6,81 (m, 4 H), 4,46 (d, J = 9,9 Hz, 1 H), 4,28 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 4,25 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 4,19 (d, J = 9,9 Hz, 1 H), 4,03(m, 4 H), 4,00 (m, 4 H), 3,85 (t, J = 9,6 Hz, 1 H), 3,76 (t, J = 9,6 Hz, 1 H), 3,57(m, 2 H), 3,37 (m, 2 H), 3,09 (m, 1 H), 2,99 (m, 1 H), 2,91 (m, 1 H), 2,80 (m, 1 H), 1,31 (m, 12 H); MS (ES+) $[\text{M} + \text{H}]^+ = 455$.

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-etanossulfonil-tetraidro-piran-3,4,5-triol: ^1H RMN (400 MHz, metanol) δ ppm 7,28 (m, 1 H), 7,16 (m, 2 H), 6,99 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 6,71 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 4,46 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 4,19 (d, J = 9,4 Hz, 1 H), 3,90 (m, 4 H), 3,81 (t, J = 9,3 Hz, 1 H), 3,46 (t, J = 9,1 Hz, 1 H), 3,24 (t, J = 9,1 Hz, 1 H), 2,98 (m, 2 H), 1,26 (t, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3 H); MS (ES+) $[\text{M} + \text{NH}_4]^+ = 488$.

6.14. Exemplo 14: Síntese de Éster (2R,3S,4R,5S,6S)-4,5-diacetóxi-6-[4-

cloro-3-(4 etóxi-benzil)-fenil]-2-metilsulfanil-tetraidro-piran-3-il de ácido acético



A. Preparação de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-metilsulfanil-tetraidro-piran-3,4,5-triol. A uma solução de brometo do Exemplo 5, etapa B (347 mg, 0,60 mmol) em EtOH (6 ml) a 0°C foi adicionado NaSMe (70 mg, 0,72 mmol). A reação foi agitada 30 minutos, depois diluída com EtOAc, lavada com NaOH aq. diluído e com salmoura (com extração de retorno), secada por Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (40 g SiO₂, 0-7% MeOH:CH₂Cl₂), colocada em suspensão em H₂O, e liofilizada para fornecer (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-metilsulfanil-tetraidro-piran-3,4,5-triol (212 mg, 0,43 mmol, 72%) como um pó branco.

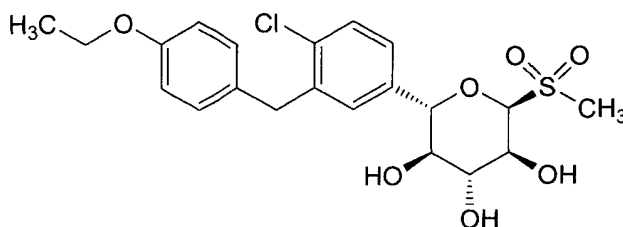
¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ ppm 7,39 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 7,22 (dd, J = 8,08, 2,27 Hz, 1 H), 7,17 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,10 (d, J = 8,59 Hz, 2 H), 6,83 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 4,38 (d, J = 9,60 Hz, 1 H), 4,19 (d, J = 9,35 Hz, 1 H), 3,98 - 4,11 (m, 4 H), 3,67 - 3,73 (m, 1 H), 3,48 - 3,59 (m, 2 H), 2,80 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 2,53 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 2,19 (s, 3 H), 2,04 (d, J = 2,78 Hz, 1 H), 1,41 (t, J = 6,95 Hz, 3 H); MS (ES⁺) [M + NH₄]⁺ = 442.

B. Preparação de éster (2R,3S,4R,5S,6S)-4,5-diacetóxi-6-[4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-2-metilsulfanil-tetraidro-piran-3-ilico de ácido acético. Triol da etapa A (45 mg, 0,11 mmol) foi tratado com anidrido acético (60 μl, 0,64 mmol) em piridina (0,5 ml) durante 16 horas. A reação foi diluída com Et₂O, lavada com 1 M NaHSO₄ aq., H₂O, NaHCO₃ sat. aq., e salmoura (com extração de retorno), secada por MgSO₄, filtrada, e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (4 g SiO₂, 0 - 25% EtOAc/Hex), colocada em suspensão em H₂O, e liofilizada em éster

(2R,3S,4R,5S,6S)-4,5-diacetóxi-6-[4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-2-metilsulfanil-tetraidro-piran-3-ílico de ácido acético (46 mg, 0,087 mmol, 79%) como um sólido branco.

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

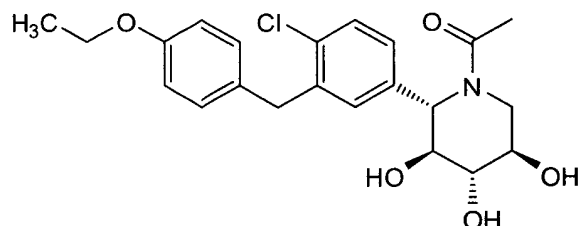
10 Exemplo 15: Síntese de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-metanossulfonil-tetraidro-piran-3,4,5-triol



A uma solução do composto do Exemplo 14, etapa A (41 mg, 0,097 mmol) em AcOH (0,5 ml) foi adicionado H_2O_2 (35% em peso de solução em H_2O , 20 mg, 0,58 mmol, 57 μl). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas antes de ser concentrada sob vácuo. A purificação da mistura por cromatografia em sílica-gel (5% MeOH/ CH_2Cl_2) proporcionou (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-metanossulfonil-tetraidro-piran-3,4,5-triol (20 mg, 45%) como um sólido branco.

^1H RMN (400 MHz, metanol) δ ppm 7,28 (m, 1 H), 7,27 (m, 2 H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 6,81 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 4,53 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 4,30 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 4,00 (m, 4 H), 3,88 (t, J = 9,1 Hz, 1 H), 3,55 (t, J = 9,1 Hz, 1 H), 3,35 (t, J = 9,1 Hz, 1 H), 2,92 (s, 3 H), 1,36 (t, J = 6,8 Hz, 3 H); MS (ES+) $[\text{M} + \text{NH}_4]^+ = 474$.

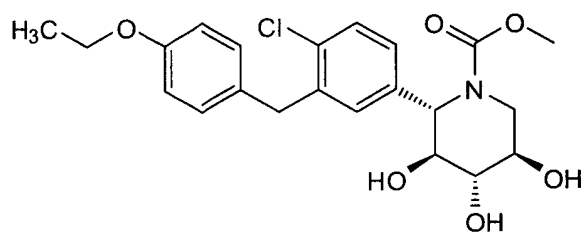
25 6.16. Exemplo 16: Síntese de 1-((2S,3S,4S,5R)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-3,4,5-triidróxi-piperidin-1-il)-etanona



Preparação de 1-((2S,3S,4S,5R)-2-[4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-3,4,5-triidróxi-piperidin-1-il)-etanona. A uma solução do composto bruto do Exemplo 12, etapa C (38 mg, 0,1 mmol) em MeOH (1 ml) foi adicionado anidrido acético (19 μ L, 0,2 mmol). A reação foi agitada durante 4 horas, mais anidrido acético (10 μ L, 0,1 mmol) foi adicionado, e a agitação continuou durante a noite. A reação foi diluída com EtOAc, lavada com NaHCO₃ sat. aq. e salmoura, secada por Na₂SO₄, filtrada, e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (12 g SiO₂, 0 a 8% MeOH:CH₂Cl₂), colocada em suspensão em H₂O, e liofilizada para fornecer 1-((2S,3S,4S,5R)-2-[4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-3,4,5-triidróxi-piperidin-1-il)-etanona (14 mg, 0,033 mmol, 33% durante 2 etapas) como um sólido branco.

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

6.17. Exemplo 17: Síntese de éster metílico de ácido (2S,3S,4S,5R)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-3,4,5-triidróxi-piperidina-1-carboxílico

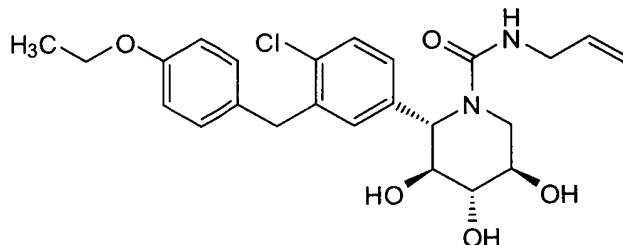


A uma solução do composto bruto do Exemplo 12, etapa C (38 mg, 0,1 mmol) e NaHCO₃ (42 mg, 0,5 mmol) em 1:1:1 EtOAc:EtOH:H₂O (1,5 ml) a 0°C foi adicionado cloroformiato de metila (23 μ L, 0,3 mmol). A reação foi agitada durante 1 hora, depois diluída com EtOAc, lavada com H₂O e sal-

moura (com extração de retorno), secada por Na_2SO_4 , filtrada e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (4 g SiO_2 , 0 - 10% $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$), colocada em suspensão em H_2O , e liofilizada para fornecer éster metílico de ácido (2S,3S,4S,5R)-2-[4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-3,4,5-triidróxi-piperidina-1-carboxílico (12 mg, 0,026 mmol, 26% para 2 etapas) como um sólido branco.

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

6.18. Exemplo 18: Síntese de alil amida de ácido (2S,3S,4S,5R)-2-[4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-3,4,5-triidróxi-piperidina-1-carboxílico

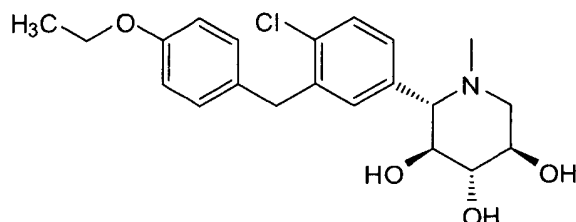


A uma solução do composto bruto do Exemplo 12, etapa C (38 mg, 0,1 mmol) em 1:1 $\text{EtOH}:\text{EtOAc}$ (1 ml) foi adicionado isocianato de alila (18 μL , 0,2 mmol). A reação foi agitada durante 1 hora, depois concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (4 g SiO_2 , 0 - 10% $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$), colocado em suspensão em H_2O , e liofilizado para fornecer alil amida de ácido (2S,3S,4S,5R)-2-[4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-3,4,5-triidróxi-piperidina-1-carboxílico (14 mg, 0,030 mmol, 30% para 2 etapas) como um sólido branco.

^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,32 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,16 - 7,20 (m, 2 H), 7,07 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 6,80 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 5,68 - 5,79 (m, $J = 17,2, 10,2, 5,3, 5,2$ Hz, 1 H), 4,92 - 5,00 (m, 2 H), 4,77 (d, $J = 6,3$ Hz, 1 H), 3,94 - 4,05 (m, 4 H), 3,86 (dd, $J = 14,0, 3,4$ Hz, 1 H), 3,69 - 3,81 (m, 3 H), 3,59 - 3,68 (m, 1 H), 3,56 (dd, $J = 7,3, 5,1$ Hz, 1 H), 3,47 (dd, $J = 13,9,$

3,5 Hz, 1 H), 1,36 (t, J = 6,9 Hz, 3 H); MS (ES+) [M + H]⁺ = 461.

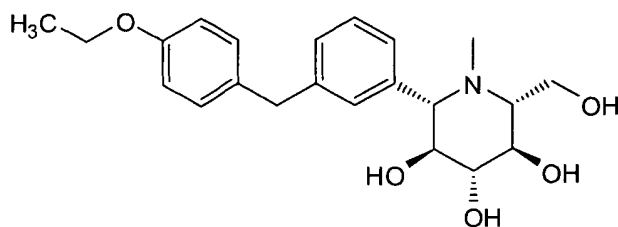
6.19. Exemplo 19: Síntese de (2S,3S,4S,5R)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-1-metil-piperidina-3,4,5-triol



A uma solução do composto do Exemplo 12, etapa C (50 mg, 0,13 mmol) e K₂CO₃ (55 mg, 0,40 mmol) em DMF (0,65 ml) foi adicionado iodeto de metila (10 μL, 0,16 mmol). A reação foi agitada durante 3 horas, depois diluída com EtOAc, lavada com H₂O e salmoura (com extração de retorno), secada por Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (12 g SiO₂, 2 - 12% MeOH:CH₂Cl₂), colocado em suspensão em H₂O, e liofilizado para fornecer (2S,3S,4S,5R)-2-[4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-1-metil-piperidina-3,4,5-triol (16 mg, 0,040 mmol, 31%) como um sólido branco.

¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,35 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,20 - 7,24 (m, 1 H), 7,17 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1 H), 7,09 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 6,80 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 4,03 (s, 2 H), 3,99 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,64 (ddd, J = 10,5, 9,2, 4,8 Hz, 1 H), 3,33 - 3,37 (m, 1 H), 3,21 (t, J = 9,0 Hz, 1 H), 3,03 (dd, J = 11,1, 4,8 Hz, 1 H), 2,74 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 2,15 (t, J = 10,9 Hz, 1 H), 1,95 (s, 3 H), 1,36 (t, J = 6,9 Hz, 3 H); MS (ES+) [M + H]⁺ = 392.

6.20. Exemplo 20: Síntese de (2S,3S,4R,5R,6R)-2-[3-(4-Etóxi-benzil)-fenil]-6-hidroximetil-1-metil-piperidina-3,4,5-triol



A. Preparação de (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(benzilóxi)-6-(benziloximetil) tetraidro-2H-piron-2-ona. Tetra-O-benzil-D-glicopiranosose (2,07 g,

3,8 mmols) foi dissolvido em DMSO (10,1 ml). A esta mistura foi adicionado anidrido acético (7,0 ml) e agitada em temperatura ambiente durante a noite. À mistura de reação gelo foi adicionado e agitada durante 1 h. A mistura foi extraída com éter (3 x 20 ml). O extrato foi lavado com água (2 x 10 ml), bicarbonato de sódio aquoso (2 x 10 ml), salmoura, secado (sulfato de sódio) e concentrado sob vacuo. A cromatografia de coluna em sílica-gel instantânea com 0 - 25% etilacetato/Hexano resultou em 1,712 g de (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(benzilóxi)-6-(benziloximetil) tetraidro-2H-piron-2-ona (83%).

5
10
15
20
B. Preparação de (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(benzilóxi)-6-(benziloximetil)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibenzil)fenil)tetraidro-2H-piran-2-ol. n-Butil lítio (2,5N em hexano) (1,263 ml, 3,16 mmols) foi adicionado por gotejamento a uma solução de composto do Exemplo 1, etapa C (1,028 g, 3,16 mmols) em THF anidro (15 ml) em -78 °C. Após agitação durante 30 min em -78°C, uma solução do composto da etapa A (1,7 g, 3,16 mmols) em THF anidro (10 ml) foi adicionada por gotejamento e agitada durante 1 h enquanto se deixa aquecer para a temperatura ambiente. Cloreto de amônio aquoso (10 ml) foi adicionado à mistura de reação, THF removido sob vácuo, e a camada aquosa extraída com acetato de etila (2 x 20 ml). As fases orgânicas combinadas lavadas com salmoura, secadas (sulfato de sódio) e concentradas sob vácuo. A mistura bruta purificada por cromatografia de coluna em sílica-gel instantânea com 0 - 20% acetato de etila/Hexano para fornecer 712 mg de (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(benzilóxi)-6-(benziloximetil)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibenzil)fenil)tetraidro-2H-piran-2-ol (29%). M + H₂O = 802,1.

25
30
C. Preparação de (2R,3R,4S)-2,3,4,6-tetraquis(benzilóxi)-1-(4-cloro-3-(4-etoxibenzil)fenil)hexano-1,5-diona. A uma solução agitada de reagente Dess-Martin (500 mg, excesso) em CH₂Cl₂ (10 ml) foi adicionado o composto da etapa B (500 mg, 0,6 mmol) em diclorometano anídrico (10 ml) e agitada durante a noite. A mistura de reação extinta com 1N hidróxido de sódio (3 ml), extraída com diclorometano (2 x 10 ml), as frações orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas por sulfato de sódio, concentradas sob pressão reduzida para obter 487 mg de produto bruto. (M + H₂O = 800,1).

D. Preparação de (3R,4R,5S)-3,4,5-tris(benzilóxi)-2-(benziloximetil)-6-(4-cloro-3-(4-etoxibenzil)fenil)piperidina. Uma solução do composto da etapa C (400 mg, 0,5 mmol), 7N amônia em MeOH (1,0 ml) e peneiras moleculares 4 Å recentemente ativadas (250 mg) em diclorometano (20 ml) foram submetidas a refluxo durante a noite. A mistura de reação foi esfriada para a temperatura ambiente, depois cianoboroidreto de sódio (160 mg, 2,55 mmols) foi adicionado e submetido a refluxo durante 2 h adicionais. A mistura de reação foi filtrada, diluída com diclorometano (20 ml), lavada com água, salmoura, secada (sulfato de sódio), e concentrada sob pressão reduzida. A cromatografia em sílica-gel (gradiente 50 a 100% acetonitrila contendo 0,1% acetato de amônio/água) forneceu (3R,4R,5S)-3,4,5-tris(benzilóxi)-2-(benziloximetil)-6-(4-cloro-3-(4-etoxibenzil)fenil)piperidina (136 mg, 34%).

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

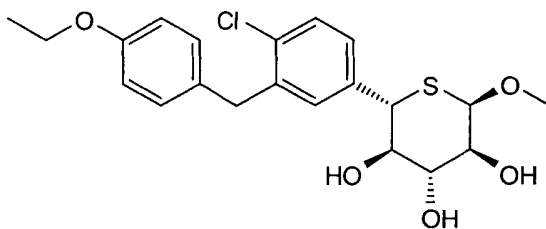
E. Preparação de (3R,4R,5S)-3,4,5-tris(benzilóxi)-2-(benziloximetil)-6-(4-cloro-3-(4-etoxibenzil)fenil)-1-metilpiperidina. Composto da etapa D (50 mg, 0,065 mmol) foi dissolvido em acetonitrila (1 ml) e tratado com carbonato de potássio (18 mg, 0,13 mmol) durante 30 minutos. A esta mistura iodometano (20 μL , 0,32 mmol) foi adicionado e agitado durante a noite. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila (10 ml), lavada com água, salmoura, secada (sulfato de sódio), e concentrada sob vácuo. A cromatografia em sílica-gel (gradiente 50 a 100% acetonitrila contendo 0,1% acetato de amônio/água) forneceu (3R,4R,5S)-3,4,5-tris(benzilóxi)-2-(benziloximetil)-6-(4-cloro-3-(4-etoxibenzil)fenil)-1-metilpiperidina (29 mg, 56%). $\text{MH}^+ 782,1$.

F. Preparação de (2S,3S,4R,5R,6R)-2-[3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-

hidroximetil-1-metil-piperidina-3,4,5-triol. O composto da etapa E (50 mg) em metanol e ácido acético (25 uL) foi tratado 5% líquido Pd-C (10 mg) sob atmosfera de H₂ durante 4 h. A mistura de reação foi filtrada através de um tampão de celite e concentrada. A cromatografia em sílica-gel (gradiente 10 a 100% acetonitrila contendo 0,1% acetato de amônio/água) forneceu (2S,3S,4R,5R,6R)-2-[3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-hidroximetil-1-metil-piperidina-3,4,5-triol (6 mg, 70%).

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

6.21. Exemplo 21: Síntese de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibenzil)fenil)-6-metoxitetraidro-2H-tiopiran-3,4,5-triol



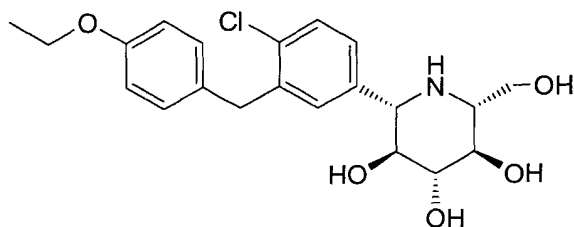
A. Preparação de benzotioato de (S-(1S)-((3aS,6S,6aS)-6-(terc-butildimetilsililóxi)-2,2-dimetiltetraidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-il)(4-cloro-3-(4-etoxibenzil)fenil) metila. Dietilazodicarboxilato (150 µL, 0,914 mmol) foi adicionado a uma solução de trifenilfosfina (240 mg, 0,914 mmol) em 1,0 ml de THF em temperatura ambiente. Após uma hora, o epímero C5 do Exemplo 1, etapa D (167 mg, 0,305 mmol) foi adicionado em 0,5 ml de THF através de seringa e foi seguido pela adição de ácido tiobenzóico (110 µL, 0,914 mmol) através de seringa. Esta solução laranja foi agitada durante 22 horas em temperatura ambiente. Após remoção dos solventes *in vacuo*, o resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (gradiente 0 a 10% acetato de etila/hexanos) para fornecer o composto do título como um óleo amarelo claro (104 mg, 50% rendimento). MS (ES+) [M + NH₄]⁺ = 566.

B. Preparação de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibenzil)fenil)-6-metoxitetraidro-2H-tiopiran-3,4,5-triol. Metóxido de sódio (0,3 ml de uma 4,3M solução em metanol) foi adicionado a uma solução do composto da etapa A (104 mg, 0,152 mmol) em 6 ml de metanol. Após 30 minutos, a reação foi diluída com 20 ml de acetato de etila e lavada com água e salmoura (20 ml cada). A camada orgânica foi secada com sulfato de magnésio, filtrada e os solventes removidos *in vacuo*. O resíduo foi purificado rapidamente por cromatografia instantânea (5% acetato de etila/hexanos) e o produto foi levado adiante diretamente para impedir a formação de dissulfeto.

Uma gota de cloreto de acetila foi adicionada a 1 ml de metanol e agitada durante 15 minutos em temperatura ambiente. Esta solução ácida foi adicionada ao tiol livre do acima e aquecida durante 42 horas em 80°C. A reação foi esfriada para a temperatura ambiente e o solvente foi removido *in vacuo*. O resíduo bruto foi purificado por HPLC prep (coluna 30 x 250 mm C18, 5 a 75% acetonitrila:água (10 mM acetato de amônio), 15 minutos, 45 ml/min) para proporcionar o composto do título (alfa anômero, t = 13,82 minutos, 8,7 mg, 13% rendimento para 2 etapas).

^1H RMN (400 MHz, acetona- d_6) δ ppm 7,33 (m, 2 H), 7,25 (dd, J = 2,27, 8,34 Hz, 1 H), 7,13 (d, J = 8,59 Hz, 2 H), 6,82 (d, J = 8,59 Hz, 2 H), 4,48 (d, J = 3,03 Hz, 1 H), 4,02 (s, 2 H), 3,99 (q, J = 7,07 Hz, 2 H), 3,91 (d, J = 10,36 Hz, 1 H), 3,80 - 3,85 (m, 2 H), 3,68 (dd, J = 8,37, 9,35 Hz, 1 H), 3,42 (s, 3 H), 1,33 (t, J = 7,07 Hz, 3 H). MS (ES+) $[M + \text{NH}_4]^+ = 424$.

6.22. Exemplo 22: Síntese de (2S,3S,4R,5R,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-hidroximetil-piperidina-3,4,5-triol



A. Preparação de (2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-tris-alilóxi-2-aliloximetil-6-metóxi-tetraidro-pirano. A uma solução de α -D-metilglicosídeo (3 g,

15,45 mmols) em DMF (50 ml) foi adicionado NaH (60% dispersão em óleo mineral, 3,34 g, 0,14 mol). Durante esta adição, uma suspensão espessa se forma e uma quantidade adicional de DMF (15 ml) foi adicionada para recobrir em solução. Após agitação em temperatura ambiente durante 30 minutos, a mistura foi esfriada para 0°C e brometo de alila (17 g, 0,14 mol, 12 ml) foi adicionado lentamente. A mistura foi depois deixada aquecer para a temperatura ambiente e agitada durante 18 horas. MeOH foi cuidadosamente adicionado à mistura marrom clara para extinguir o NaH em excesso e depois a mistura foi concentrada. O resíduo foi diluído com CH₂Cl₂ e lavado com H₂O, secado (MgSO₄) e concentrado para proporcionar um óleo amarelo. A purificação por cromatografia em sílica-gel (20% EtOAc/hexanos) proporcionou (2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-tris-alilóxi-2-aliloximetil-6-metóxi-tetrahidropirano (4,06 g, 11,47 mmols, 74%) como um óleo incolor. TLC: R_f = 0,20, 20% EtOAc/hexanos.

15 B. Preparação de (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris-alilóxi-6-aliloximetil-tetraidro-piran-2-ol. Uma solução de composto da etapa A (10g, 0,028 mol) em AcOH (400 ml) foi aquecida para 90°C. TfOH (2 N solução em H₂O, 16,69 g, 0,112 mol, 56 ml) foi adicionado e a mistura agitada em 90 °C durante 75 minutos. A solução foi esfriada e diluída com CH₂Cl₂, lavada com H₂O (x3), NaHCO₃ sat., secada (MgSO₄) e concentrada para fornecer um sólido amarelo. A purificação por cromatografia em sílica-gel (20% - 40% EtOAc/hexanos) proporcionou (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris-alilóxi-6-aliloximetil-tetraidro-piran-2-ol como um mistura de anômeros (5,85 g, 17,2 mmols, 61%) como um sólido branco. TLC: R_f = 0,40, 40% EtOAc/hexanos.

25 C. Preparação de (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris-alilóxi-6-aliloximetil-tetraidro-piran-2-ona. Cloreto de oxalila (2,75 g, 21,7 mmols, 1,89 ml) foi dissolvido em CH₂Cl₂ (90 ml) e a mistura esfriada para -78 °C. DMSO (3,39 g, 43,4 mmols, 3,08 ml) foi adicionado como uma solução em CH₂Cl₂ (60 ml). A mistura foi agitada em -78°C durante 15 minutos e depois o composto da etapa B (6,70 g, 19,7 mmols) foi adicionado como uma solução em CH₂Cl₂ (150 ml). A mistura de reação foi agitada durante mais 15 minutos em -78°C e Et₃N (9,97 g, 98,5 mmols, 13,7 ml) adicionado. A mistura foi agitada em -

78°C durante mais 5 minutos e depois deixada aquecer para a temperatura ambiente durante 30 minutos. A reação foi extinta com H₂O e a camada orgânica separada, lavada duas vezes com H₂O, secada e concentrada para fornecer um óleo amarelo-pálido. A purificação por cromatografia em sílica-gel (15% EtOAc/hexanos) proporcionou (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris-alilóxi-6-aliloximetil-tetraidro-piran-2-ona (2,49 g, 7,37 mmols, 37%) como um óleo incolor. TLC: R_f = 0,40, 20% EtOAc/hexanos.

D. Preparação de (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris-alilóxi-6-aliloximetil-2-[4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-tetraidro-piran-2-ol. O composto do Exemplo 1, Etapa C (2,37 g, 7,31 mmols) foi dissolvido em THF (25 ml) e esfriado para -78°C. n-BuLi (2,5 N solução em hexanos, 0,47 g, 7,31 mmols, 2,92 ml) foi adicionado por gotejamento e a solução agitada durante 15 minutos. O composto da etapa C (2,47 g, 7,31 mmols) foi adicionado como uma solução em THF (25 ml) e a mistura de reação agitada em -78°C durante mais 15 minutos antes de ser deixada aquecer para a temperatura ambiente durante 30 minutos. A reação foi extinta com NH₄Cl sat. e a camada orgânica separada. A camada aquosa foi extraída outra vez com Et₂O e os orgânicos combinados secados e concentrados para fornecer um óleo amarelo. A purificação por cromatografia em sílica-gel (10% - 20% EtOAc/hexanos) proporcionou (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris-alilóxi-6-aliloximetil-2-[4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-tetraidro-piran-2-ol (0,95 g, 1,63 mmol, 22%) como um óleo incolor. MS (ES+) [M + NH₄]⁺ = 602.

E. Preparação de (2R,3R,4S)-2,3,4,6-tetraquis-alilóxi-1-[4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-hexano-1,5-diona. A uma solução do composto da etapa D (0,93 g, 1,59 mmol) em CH₂Cl₂ (25 ml) foi adicionado periodinano Dess-Martin (0,68 g, 1,59 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora e depois uma segunda porção de periodinano Dess-Martin (1 equiv.) foi adicionada. A agitação continuou durante mais uma hora e depois a reação foi extinta com 1N NaOH (~4 ml). H₂O foi adicionado e a camada orgânica separada. A camada aquosa foi extraída outra vez com CH₂Cl₂, secada e concentrada para fornecer um sólido ceroso amarelo. A purificação por cromatografia em sílica-gel (15% - 20% EtOAc/hexanos) pro-

porcionou (2R,3R,4S)-2,3,4,6-tetraquis-alilóxi-1-[4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-hexano-1,5-diona (0,60 g, 1,03 mmol, 65%) como um sólido branco. MS (ES+) $[M + NH_4]^+ = 600$.

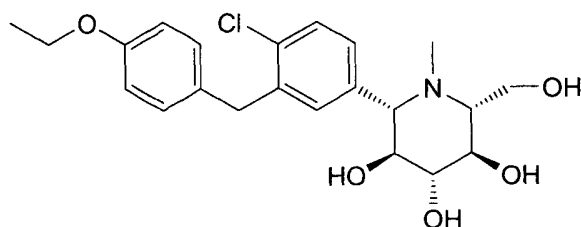
5 F. Preparação de (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-tris-alilóxi-2-aliloximetil-6-[4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-piperidina. A uma solução do composto da etapa E (0,60 g, 1,03 mmol) em MeOH (12 ml) foi adicionado 4 Å MS seguido por formiato de amônio (0,13 g, 2,06 mmols). NaBH₃CN (0,14 g, 2,3 mmols) foi depois adicionado de uma vez e a mistura agitada em temperatura ambiente durante 1 hora 30 minutos. A mistura de reação foi depois filtra-
10 da e concentrada. A purificação por cromatografia em sílica-gel (10% - 20% EtOAc/hexanos) proporcionou (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-tris-alilóxi-2-aliloximetil-6-[4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-piperidina (155 mg, 0,27 mmol, 27%). MS (ES+) $[M + H]^+ = 568$.

15 G. Preparação de (2S,3S,4R,5R,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-3,4,5-tris-(((E)-propenil)óxi)-6-(((E)-propenil)oximetil]-piperidina. Ir(COD)[PCH₃Ph₂]₂PF₆ (8 mg, 30% em mol) em THF (0,3 ml) foi agitado sob uma atmosfera de H₂ até que a cor mudou de vermelho para amarelo-pálido (~5 minutos). O composto da etapa F (19 mg, 0,033 mol) em THF (0,5 ml) foi depois adicionado e a mistura agitada em temperatura ambiente durante 45
20 minutos e depois concentrada. A purificação por cromatografia em sílica-gel (20% EtOAc/hexanos) proporcionou (2S,3S,4R,5R,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-3,4,5-tris-(((E)-propenil)óxi)-6-(((E)-propenil)oximetil]-piperidina (15 mg, 0,026 mmol, 80%) como um óleo incolor. MS (ES+) $[M + H]^+ = 568$.

25 H. Preparação de (2S,3S,4R,5R,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-hidroximetil-piperidina-3,4,5-triol. O composto da etapa G (15 mg, 0,026 mmol) foi dissolvido em uma solução de THF/AcOH/1NHCl (0,2 ml:0,3 ml:0,15 ml) e aquecido para 70°C durante 30 minutos. A mistura foi concentrada para fornecer um óleo amarelo claro. A purificação por HPLC preparativa (Sunfire C18, 30 x 100 mm, 5 µm, 10% - 100% B durante 15 minutos)
30 proporcionou (2S,3S,4R,5R,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-hidroximetil-piperidina-3,4,5-triol (5 mg, 0,012 mmol, 46%) como um sólido branco. MS (ES+) $[M + H]^+ = 408$.

^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,36 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,12 (d, $J = 8,6\text{Hz}$, 2H), 6,81 (d, $J = 8,6\text{Hz}$, 2H), 4,05 (m, 2H), 4,00 (q, $J = 6,8\text{Hz}$, 2H), 3,92 (dd, $J = 3,0\text{Hz}$ e $10,8\text{Hz}$, 1H), 3,58 (dd, $J = 7,6\text{Hz}$ e $11,1\text{Hz}$, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,26 – 3,36 (m, 3H), 2,70 (m, 1H), 1,37 (t, $J = 7,1\text{Hz}$, 3H).

5 6.23. Exemplo 23: Síntese de (2S,3S,4R,5R,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-hidroximetil-1-metil-piperidina-3,4,5-triol



A. Preparação de (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-tris-alilóxi-2-aliloximetil-6-[4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-1-metil-piperidina. A uma solução do composto do Exemplo 22, Etapa F (135 mg, 0,24 mmol) em MeCN foi adicionado K_2CO_3 (164 mg, 1,19 mmol). A mistura foi agitada durante 30 minutos e depois MeI (676 mg, 4,76 mmols) foi adicionado. A agitação continuou em temperatura ambiente durante 8 horas, depois a mistura foi filtrada e concentrada. A purificação por cromatografia em sílica-gel (10% EtOAc/hexanos) proporcionou (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-tris-alilóxi-2-aliloximetil-6-[4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-1-metil-piperidina (90 mg, 0,15 mmol, 65%) como um óleo incolor. MS (ES+) $[\text{M} + \text{H}]^+ = 582$.

B. Preparação de (2S,3S,4R,5R,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-1-metil-3,4,5-tris-[(E)-propenil]óxi-6-[(E)-propenil]oximetil-piperidina. Ir(COD)[PCH₃Ph₂] PF_6 (27 mg, 30% em mol) em THF (1 ml) foi agitado sob uma atmosfera de H_2 até que a cor mudou de vermelho para amarelo-pálido (~5 minutos). O composto da etapa A (62 mg, 0,11 mol) em THF (1,5 ml) foi depois adicionado e a mistura agitada em temperatura ambiente durante 45 minutos e depois concentrada. A purificação por cromatografia em sílica-gel (20% EtOAc/hexanos) proporcionou (2S,3S,4R,5R,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-1-metil-3,4,5-tris-[(E)-propenil]óxi-6-[(E)-propenil]oximetil-piperidina (62 mg, 0,11 mmol, 100%) como um óleo incolor. MS (ES+) $[\text{M} + \text{H}]^+ = 582$.

C. Preparação de (2S,3S,4R,5R,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-hidroximetil-1-metil-piperidina-3,4,5-triol. O composto da etapa B (54 mg, 0,093 mmol) foi dissolvido em uma solução de THF/AcOH/1NHCl (0,5 ml:0,6 ml:0,30 ml) e aquecido para 70°C durante 30 minutos. A mistura foi concentrada para fornecer um óleo amarelo-pálido. A purificação por HPLC preparativa (Sunfire C18, 30 x 100 mm, 5 µm, 10% - 100% B durante 15 minutos) proporcionou (2S,3S,4R,5R,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-hidroximetil-1-metil-piperidina-3,4,5-triol (22 mg, 0,052 mmol, 56%) como um sólido branco. MS (ES+) [M + H]⁺ = 422.

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

6.24. Compostos Adicionais

Usando os procedimentos aqui descritos e métodos conhecidos na técnica, os compostos adicionais listados abaixo na Tabela 1 foram preparados. Os inibidores de SGLT2 potentes são marcados com um asterisco.

Tabela 1

Composto	Fórmula Molecular	MS (M+H) ⁺
(2S,3R,4R,5S)-2-[3-(4-Etóxi-benzil)-fenil]-6-metóxi-tetraidro-piran-3,4,5-triol*	C ₂₁ H ₂₆ O ₆	374
(2S,3R,4R,5S,6S)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-(2-hidróxi-etóxi)-tetraidro-piran-3,4,5-triol*	C ₂₂ H ₂₇ ClO ₇	438,1
(3S,4R,5R,6S)-2-Benzilóxi-6-[4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-tetraidro-piran-3,4,5-triol*	C ₂₇ H ₂₉ ClO ₆	484,1
(2S,3R,4R,5S)-2-(4'-Etóxi-bifenil-3-il)-6-metóxi-tetraidro-piran-3,4,5-triol*	C ₂₀ H ₂₄ O ₆	378 (M+NH ₃) ⁺
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-(2,2,2-triflúor-etóxi)-tetraidro-piran-3,4,5-triol*	C ₂₂ H ₂₄ ClF ₃ O ₆	476,1
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-(2-metóxi-etóxi)-tetraidro-piran-3,4,5-triol*	C ₂₃ H ₂₉ ClO ₇	452,1
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-(2-dimetilamino-etóxi)-tetraidro-piran-3,4,5-triol*	C ₂₄ H ₃₂ ClNO ₆	466,1

Composto	Fórmula Molecular	MS (M+H) ⁺
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-propilsulfanil-tetraidro-piran-3,4,5-triol*	C ₂₃ H ₂₉ ClO ₅ S	452
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-imidazol-1-il-tetraidro-piran-3,4,5-triol	C ₂₃ H ₂₅ ClN ₂ O ₅	445,1
éster metílico de ácido {(3S,4R,5R,6S)-6-[4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-3,4,5-triidróxi-tetraidro-piran-2-ilóxi}-acético*	C ₂₃ H ₂₇ ClO ₈	466,1
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-(4-metil-piperidin-1-il)-tetraidro-piran-3,4,5-triol	C ₂₆ H ₃₄ ClNO ₅	475,1
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-(5-metil-tiazol-2-ilamino)-tetraidro-piran-3,4,5-triol	C ₂₄ H ₂₇ ClN ₂ O ₅ S	491
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-fenóxi-tetraidro-piran-3,4,5-triol*	C ₂₆ H ₂₇ ClO ₆	470,1
N-((2S,3S,4R,5R,6S)-6-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-3,4,5-triidróxi-tetraidro-piran-2-il)-N-metil-acetamida	C ₂₃ H ₂₈ ClNO ₆	450
Éster (2S,3S,4R,5S,6S)-4,5-diacetóxi-6-[4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-2-metóxi-tetraidro-piran-3-ilico de ácido acético	C ₂₇ H ₃₁ ClO ₉	552 (M+NH ₃) ⁺
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-fenóxi)-fenil]-6-metóxi-tetraidro-piran-3,4,5-triol	C ₂₀ H ₂₃ ClO ₇	428 (M+NH ₃) ⁺
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-(4-metóxi-fenilsulfanil)-fenil]-6-metóxi-tetraidro-piran-3,4,5-triol*	C ₁₉ H ₂₁ ClO ₆ S	430 (M+NH ₃) ⁺
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-(4-metóxi-benzenossulfonil)-fenil]-6-metóxi-tetraidro-piran-3,4,5-triol	C ₁₉ H ₂₁ ClO ₇ S	429
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-(3-hidróxi-propóxi)-tetraidro-piran-3,4,5-triol*	C ₂₃ H ₂₉ ClO ₇	452,2
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-(2-hidróxi-etilsulfanil)-tetraidro-piran-3,4,5-triol*	C ₂₂ H ₂₇ ClO ₆ S	472 (M+NH ₃) ⁺
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-(2-mercapto-etóxi)-tetraidro-piran-3,4,5-triol*	C ₂₂ H ₂₇ ClO ₆ S	456,3
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-(2,3-diidroxi-propóxi)-tetraidro-piran-3,4,5-triol*	C ₂₃ H ₂₉ ClO ₈	468,2
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-[4-(2-metóxi-etóxi)-benzil]-fenil]-6-metóxi-tetraidro-piran-3,4,5-triol*	C ₂₂ H ₂₇ ClO ₇	456 (M+NH ₃) ⁺

Composto	Fórmula Molecular	MS (M+H) ⁺
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-etilsulfanil-tetraidro-piran-3,4,5-triol*	C ₂₂ H ₂₇ ClO ₅ S	456 (M+NH ₃) ⁺
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-metilsulfanil-tetraidro-piran-3,4,5-triol*	C ₂₁ H ₂₅ ClO ₅ S	442 (M+NH ₃) ⁺
[2-Cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-triidróxi-6-metóxi-tetraidro-piran-2-il)-fenil]-(4-etóxi-fenil)-metanone*	C ₂₁ H ₂₃ ClO ₇	423
(2S,3R,4R,5S,6S)-2-{4-Cloro-3-[(4-etóxi-fenil)-hidróxi-metil]-fenil}-6-metóxi-tetraidro-piran-3,4,5-triol*	C ₂₁ H ₂₅ ClO ₇	407
(2S,3R,4R,5S)-2-[3-(4-Etóxi-benzil)-4-metil-fenil]-6-metóxi-tetraidro-piran-3,4,5-triol*	C ₂₂ H ₂₈ O ₆	406 (M+NH ₃) ⁺
(2S,3R,4R,5S)-2-{4-Cloro-3-[4-(2-metilsulfanil-etóxi)-benzil]-fenil}-6-metóxi-tetraidro-piran-3,4,5-triol*	C ₂₂ H ₂₇ ClO ₆ S	472 (M+NH ₃) ⁺
(2S,3R,4R,5S)-2-{4-Cloro-3-[4-(piridin-4-ilóxi)-benzil]-fenil}-6-metóxi-tetraidro-piran-3,4,5-triol*	C ₂₄ H ₂₄ ClNO ₆	458
(2S,3R,4R,5S,6S)-2-(4-Cloro-3-[(4-etóxi-fenil)-[(Z)-propilimino]-metil]-fenil)-6-metóxi-tetraidro-piran-3,4,5-triol	C ₂₄ H ₃₀ ClNO ₆	464
(2S,3R,4R,5S)-2-{4-Cloro-3-[4-(tiazol-2-ilóxi)-benzil]-fenil}-6-metóxi-tetraidro-piran-3,4,5-triol*	C ₂₂ H ₂₂ ClNO ₆ S	464
(2S,3R,4R,5S)-2-{4-Cloro-3-[4-(pirimidin-5-ilóxi)-benzil]-fenil}-6-metóxi-tetraidro-piran-3,4,5-triol*	C ₂₃ H ₂₃ ClN ₂ O ₆	459
(2S,3R,4R,5S)-2-{4-Cloro-3-[4-(2,6-dimetóxi-pirimidin-4-ilóxi)-benzil]-fenil}-6-metóxi-tetraidro-piran-3,4,5-triol*	C ₂₅ H ₂₇ ClN ₂ O ₈	519
2-[(2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-3,4,5-triidróxi-tetraidro-piran-2-ilsulfanil]-acetamida*	C ₂₂ H ₂₆ ClNO ₆ S	468,1
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-(furan-2-ilmetilsulfanil)-tetraidro-piran-3,4,5-triol*	C ₂₅ H ₂₇ ClO ₆ S	490,1
(2S,3R,4R,5S,6S)-2-{4-Cloro-3-[(4-etóxi-fenil)-imino-metil]-fenil}-6-metóxi-tetraidro-piran-3,4,5-triol	C ₂₁ H ₂₄ ClNO ₆	422
(2S,3R,4R,5S,6S)-2-{3-[(4-Etóxi-fenil)-hidróxi-metil]-fenil}-6-metóxi-tetraidro-piran-3,4,5-triol	C ₂₁ H ₂₆ O ₇	390

Composto	Fórmula Molecular	MS (M+H) ⁺
éster benzílico de ácido (2S,3S,4S,5R)-2-[4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-3,4,5-triidróxi-piperidina-1-carboxílico	C ₂₈ H ₃₀ ClNO ₆	511
Alilamida de ácido (2S,3S,4S,5R)-2-[4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-3,4,5-triidróxi-piperidina-1-carboxílico*	C ₂₄ H ₂₉ ClN ₂ O ₅	461
N-(2-((2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-3,4,5-triidróxi-tetraidro-piran-2-ilsulfanil)-etil)-acetamida*	C ₂₄ H ₃₀ ClNO ₆ S	496,1
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-(2,2,2-trifluór-etilsulfanil)-tetraidro-piran-3,4,5-triol*	C ₂₂ H ₂₄ ClF ₃ O ₅ S	492,1
(2S,3R,4R,5S,6S)-2-{4-Cloro-3-[1-(4-etóxi-fenil)-1-hidróxi-etil]-fenil}-6-metóxi-tetraidro-piran-3,4,5-triol	C ₂₂ H ₂₇ ClO ₇	438
Éster O-{4-[2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-triidróxi-6-metóxi-tetraidro-piran-2-il)-benzil]-fenil} de ácido dimetil-tiocarbâmico*	C ₂₂ H ₂₆ ClNO ₆ S	468
(2S,3R,4R,5S,6S)-2-{3-[1-(4-Etóxi-fenil)-etil]-fenil}-6-metóxi-tetraidro-piran-3,4,5-triol	C ₂₂ H ₂₈ O ₆	406 (M+NH ₃) ⁺
Éster (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-3,4,5-triidróxi-tetraidro-piran-2-ílico de ácido dietil-ditiocarbâmico	C ₂₅ H ₃₂ ClNO ₅ S ₂	526,2
(2S,3R,4R,5S,6S)-2-(4-Cloro-3-{4-[(R)-(tetraidro-furan-3-il)óxi]-benzil}-fenil)-6-metóxi-tetraidro-piran-3,4,5-triol*	C ₂₃ H ₂₇ ClO ₇	468 (M+NH ₃) ⁺
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-etanossulfínil-tetraidro-piran-3,4,5-triol*	C ₂₂ H ₂₇ ClO ₆ S	455
(2S,3R,4R,5S)-2-{4-Cloro-3-[4-((S)-1-metil-pirrolidin-3-ilóxi)-benzil]-fenil}-6-metóxi-tetraidro-piran-3,4,5-triol*	C ₂₄ H ₃₀ ClNO ₆	522 (M-H+Ac)
(2S,3R,4R,5S)-2-{4-Cloro-3-[4-(tetraidro-piran-4-ilóxi)-benzil]-fenil}-6-metóxi-tetraidro-piran-3,4,5-triol*	C ₂₄ H ₂₉ ClO ₇	523 (M-H+Ac)
(2S,3R,4R,5S)-2-(4-Cloro-3-{4-hidróxi-3-[1-(2-metilamino-etil)-alil]-benzil}-fenil)-6-metóxi-tetraidro-piran-3,4,5-triol	C ₂₅ H ₃₂ ClNO ₆	478
(2S,3R,4R,5S)-2-{4-Cloro-3-[4-(1-metil-piperidin-4-ilóxi)-benzil]-fenil}-6-metóxi-tetraidro-piran-3,4,5-triol*	C ₂₅ H ₃₂ ClNO ₆	478

Composto	Fórmula Molecular	MS (M+H) ⁺
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-metanossulfonil-tetraidro-piran-3,4,5-triol*	C ₂₁ H ₂₅ ClO ₆ S	441
(2S,3S,4S,5R)-1-Benzil-2-[4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-piperidina-3,4,5-triol*	C ₂₇ H ₃₀ ClNO ₄	468
(2S,3R,4R,5S)-2-{3-[4-(2-Benzilóxi-etóxi)-benzil]-4-cloro-fenil}-6-metóxi-tetraidro-piran-3,4,5-triol*	C ₂₈ H ₃₁ ClO ₇	532 (M+NH ₃) ⁺
(2S,3R,4R,5S)-2-{3-[4-(2-Hidróxi-etóxi)-benzil]-fenil}-6-metóxi-tetraidro-piran-3,4,5-triol*	C ₂₁ H ₂₆ O ₇	408 (M+NH ₃) ⁺
(2S,3R,4R,5S)-2-{4-Cloro-3-[4-(2-hidróxi-etóxi)-benzil]-fenil}-6-metóxi-tetraidro-piran-3,4,5-triol*	C ₂₁ H ₂₅ ClO ₇	442 (M+NH ₃) ⁺
2-[(2S,3S,4S,5R)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-3,4,5-triidróxi-piperidin-1-il]-acetamida*	C ₂₂ H ₂₇ ClN ₂ O ₅	435
(2S,3S,4S,5R)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-1-isobutil-piperidina-3,4,5-triol*	C ₂₄ H ₃₂ ClNO ₄	492 (M-H+Ac)
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-(2-metil-tetraidro-furan-3-ilsulfanil)-tetraidro-piran-3,4,5-triol*	C ₂₅ H ₃₁ ClO ₆ S	512 (M+NH ₃) ⁺
Ácido (R)-2-amino-3-[(2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-3,4,5-triidróxi-tetraidro-piran-2-ilsulfanil]-propiónico*	C ₂₃ H ₂₈ ClNO ₇ S	498
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-ciclopentilsulfanil-tetraidro-piran-3,4,5-triol*	C ₂₅ H ₃₁ ClO ₅ S	496 (M+NH ₃) ⁺
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-cicloexilsulfanil-tetraidro-piran-3,4,5-triol	C ₂₆ H ₃₃ ClO ₅ S	510 (M+NH ₃) ⁺
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-(3-metil-butilsulfanil)-tetraidro-piran-3,4,5-triol*	C ₂₅ H ₃₃ ClO ₅ S	498 (M+NH ₃) ⁺
(2S,3R,4R,5S)-2-[3-(4-Etóxi-benzil)-fenil]-6-metóxi-tetraidro-piran-3,4,5-triol*	C ₂₇ H ₃₁ ClO ₉	552 (M+NH ₃) ⁺
1-[(2S,3S,4S,5R)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-3,4,5-triidróxi-piperidin-1-il]-etanona*	C ₂₂ H ₂₆ ClNO ₅	420
éster benzílico de ácido (2S,3S,4S,5R)-2-[4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-3,4,5-triidróxi-piperidina-1-carboxílico	C ₂₈ H ₃₀ ClNO ₆	529 [M + NH ₄] ⁺
(2S,3S,4S,5R)-1-Benzil-2-[4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-piperidina-3,4,5-triol*	C ₂₇ H ₃₀ ClNO ₄	468

Composto	Fórmula Molecular	MS (M+H) ⁺
2-((2S,3S,4S,5R)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-3,4,5-triidróxi-piperidin-1-il)-acetamida*	C ₂₂ H ₂₇ ClN ₂ O ₅	435
(2S,3S,4S,5R)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-1-isobutil-piperidina-3,4,5-triol*	C ₂₄ H ₃₂ ClNO ₄	492 [M+Ac] ⁺
(3S,4R,5R)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-hidroximetil-piperidina-3,4,5-triol*	C ₂₁ H ₂₆ ClNO ₅	408

6.25. Ensaio de Inibição de SGLT2 Humano *In Vitro*

O co-transportador de sódio/glicose humano tipo 2 (SGLT2; número de acesso P31639; GI:400337) foi clonado em vetor pIRESpuro2 para a expressão de mamífero (construto: HA-SGLT2-pIRESpuro2).

5 As células HEK293 foram transfectadas com o vetor HA-SGLT2-pIRESpuro2 humano e a linhagem celular estável volumosa foi selecionada na presença de 0,5 µg/ml de puromicina. As células HA-SGLT2 humanas foram mantidas em meio DMEM contendo 10% FBS, 1% GPS e 0,5 µg/ml de puromicina.

10 As células HEK293 que expressam o HA-SGLT2 humano foram semeadas em 384 placas de poço (30,000 células/poço) em meio DMEM contendo 10% FBS, 1% GPS e 0,5 µg/ml de puromicina, depois incubadas durante a noite em 37 °C, 5% CO₂. As células foram depois lavadas com tampão de absorção (140 mM NaCl, 2 mM KCl, 1 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂,
15 10 mM HEPES, 5 mM Tris, 1 mg/ml albumina de soro bovino (BSA), pH 7,3). Vinte microlitros de tampão de absorção com ou sem compostos de teste foram adicionados nas células. Depois, 20 microlitros de tampão de absorção contendo ¹⁴C-AMG (100 nCi) foram adicionados nas células. As placas de célula foram incubadas em 37°C, 5% CO₂ durante 1 a 2 horas. Após la-
20 vagem das células com tampão de absorção, fluido de cintilação foi adicionado (40 microlitros/poço) e a absorção de ¹⁴C-AMG foi medida mediante a contagem da radioatividade usando um contador de cintilação (TopCoulter NXT; Packard Instruments).

6.26. Ensaio de Inibição de SGLT1 Humano *In Vitro*

25 O co-transportador de sódio/glicose humano tipo 1 (SGLT1; nú-

mero de acesso NP_000334; GI:4507031) foi clonado em vetor pIRESpuro2 para a expressão de mamífero (construto: HA-SGLT1-pIRESpuro2).

5 As células HEK293 foram transfectadas com o vetor HA-SGLT1-pIRESpuro2 humano e a linhagem celular estável volumosa foi selecionada na presença de 0,5 µg/ml de puromicina. As células HA-SGLT1 humanas foram mantidas em meio DMEM contendo 10% FBS, 1% GPS e 0,5 µg/ml de puromicina.

10 As células HEK293 que expressam o HA-SGLT2 humano foram semeadas em 384 placas de poço (30.000 células/poço) em meio DMEM contendo 10% FBS, 1% GPS e 0,5 µg/ml de puromicina, depois incubadas durante a noite em 37 °C, 5% CO₂. As células foram depois lavadas com tampão de absorção (140 mM NaCl, 2 mM KCl, 1 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 10 mM HEPES, 5 mM Tris, 1 mg/ml albumina de soro bovino (BSA), pH 7,3). Vinte microlitros de tampão de absorção com ou sem compostos de teste
15 foram adicionados nas células. Depois, 20 microlitros de tampão de absorção contendo ¹⁴C-AMG (100 nCi) foram também adicionados nas células. As placas de célula foram incubadas em 37°C, 5% CO₂ durante 1 a 2 horas. Após lavagem das células com tampão de absorção, fluido de cintilação foi adicionado (40 microlitros/poço) e a absorção de ¹⁴C-AMG foi medida medi-
20 ante a contagem da radioatividade usando um contador de cintilação (Top-Coulter NXT; Packard Instruments).

6.27. Cálculo dos Valores de IC₅₀

25 A IC₅₀ de um composto com referência a um dado alvo é determinada mediante o ajuste dos dados relevantes, usando o algoritmo Levenburg Marquardt, na equação:

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

em que A é o valor y mínimo; B é o valor y máximo; C é a IC₅₀; e D é a inclinação. O cálculo da IC₅₀ é executado usando o software XLFit4 (ID Business Solutions Inc., Bridgewater, NJ 08807) para Microsoft Excel (a equação acima é model 205 deste software).
30

6.28. Efeito *In Vivo* dos Compostos

Os efeitos farmacológicos dos compostos da invenção foram

determinados usando camundongos machos c57 albinos seis tratados com medicamento e seis tratados com veículo desmamados com dieta de alto valor de gordura a 45% e individualmente alojados em uma gaiola metabólica Nalgene. Os camundongos foram providos de água potável e pasta de
5 dieta com alto teor de gordura (2 partes de dieta para 1 parte de água) ad libitum.

Os compostos foram liberados de duas maneiras. Na primeira, os camundongos foram submetidos a gavagem com medicamento ou veículo no dia 1 com 5 ml/kg de volume de dose. O volume de urina inteiro foi co-
10 letado durante as seguintes 24 horas no coletor de urina plástico da gaiola metabólica. As medidas de peso corporal do camundongo, consumo de água, consumo de alimento (considerando a evaporação da água na pasta), e volume de urina foram tomadas diariamente. A urina foi coletada diariamente,
15 centrifugada, e avaliada com relação a concentração de glicose usando um Cobas Autoanalyzer. O resultado final em miligramas de glicose excretada por dia foi calculado a partir do volume total de urina e concentração de glicose na urina.

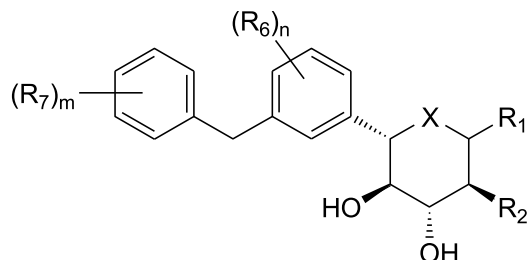
No segundo método, os compostos foram liberados na dieta. Isto foi feito mediante a mistura do composto de teste na pasta de dieta com alto
20 teor de gordura na concentração apropriada, quando se leva em conta o peso corporal da linha de base e o consumo de alimento da linha de base. A pasta contendo o medicamento foi novamente fornecida com excesso a cada dia. A quantidade de composto liberada per dia foi confirmada mediante o cálculo do peso corporal do animal e consumo de alimento.

25 A Figura 1 mostra o efeito de quatro compostos da invenção (A, B, C e D), quando oralmente administrados em dose em 30 mg/kg, na quantidade de glicose excretada durante as 24 horas seguintes a administração em doses. Por comparação, os animais de controle excretaram cerca de 1 mg de glicose durante as 24 horas.

30 Todas as publicações (por exemplo, patentes e pedidos de patente) citadas acima são aqui incorporadas por referência em suas totalidades.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula:



ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que:

- 5 X é O, S ou NR₃;
quando X for O, R₁ é OR_{1A}, SR_{1A}, SOR_{1A}, SO₂R_{1A} ou N(R_{1A})₂;
quando X for S, R₁ é hidrogênio, OR_{1A}, SR_{1A}, SOR_{1A}, ou SO₂R_{1A};
- 10 quando X for NR₃, R₁ é OR_{1A}, SR_{1A}, SOR_{1A}, SO₂R_{1A}, ou R_{1A};
cada R_{1A} é independentemente hidrogênio, alquila, arila ou heterociclo;
- R₂ é flúor ou OR_{2A};
cada um de R_{2A}, R_{2B}, e R_{2C} é independentemente hidrogênio, alquila, C(O)alquila, C(O)arila ou arila;
- 15 R₃ é hidrogênio, C(O)R_{3A}, CO₂R_{3A}, CON(R_{3B})₂, alquila, arila ou heterociclo;
- cada R_{3A} é independentemente alquila ou arila;
cada R_{3B} é independentemente hidrogênio ou alquila ou arila;
- 20 cada R₆ é independentemente hidrogênio, hidróxi, halogênio, amino, ciano, nitro, C≡CR_{6A}, OR_{6A}, SR_{6A}, SOR_{6A}, SO₂R_{6A}, C(O)R_{6A}, CO₂R_{6A}, CO₂H, CON(R_{6A})(R_{6A}), CONH(R_{6A}), CONH₂, NHC(O)R_{6A}, NHSO₂R_{6A}, alquila, arila, ou heterociclo;
- cada R_{6A} é independentemente alquila, arila ou heterociclo;
- 25 cada R₇ é independentemente hidrogênio, hidróxi, halogênio, amino, ciano, nitro, C≡CR_{7A}, OR_{7A}, SR_{7A}, SOR_{7A}, SO₂R_{7A}, C(O)R_{7A}, CO₂R_{7A}, CO₂H, CON(R_{7A})(R_{7A}), CONH(R_{7A}), CONH₂, NHC(O)R_{7A}, NHSO₂R_{7A}, alquila, arila ou heterociclo;

cada R_{7A} independentemente alquila, arila ou heterociclo;

m é 1 a 3;

n é 1 a 3;

5 "alquila" significa um hidrocarboneto de cadeia reta, ramificada e/ou cíclica tendo de 1 a 20 átomo de carbono; e

"arila" significa um anel aromático ou um sistema de anel aromático ou parcialmente aromático composto de átomos de carbono e hidrogênio.

10 2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R_1 é OR_{1A} .

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R_1 é SR_{1A}

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R_1 é SOR_{1A} .

15 5. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R_1 é SO_2R_{1A}

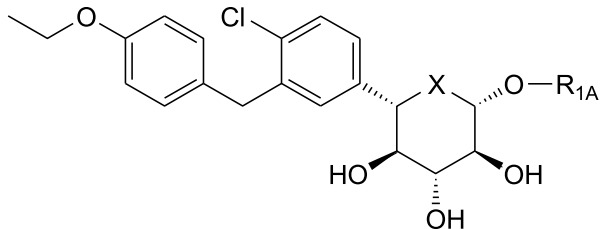
6. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R_1 é hidrogênio ou R_{1A} .

20 7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 6, caracterizado pelo fato de que R_{1A} ou pelo menos um R_{1A} é hidrogênio ou alquila tendo de 1 a 4 átomos de carbono.

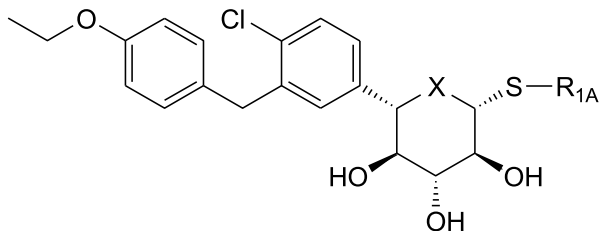
8. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R_6 é hidrogênio, hidróxi, halogênio, OR_{6A} ou alquila tendo de 1 a 4 átomos de carbono.

25 9. Composto de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que R_7 é hidrogênio, $C\equiv CR_{7A}$, OR_{7A} ou alquila tendo de 1 a 4 átomos de carbono.

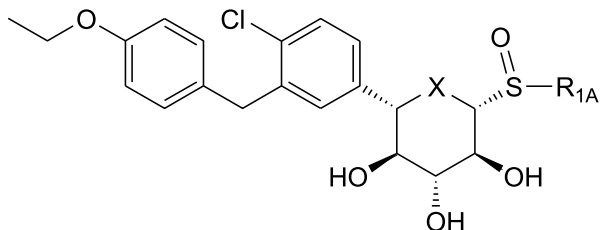
10. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é da fórmula:



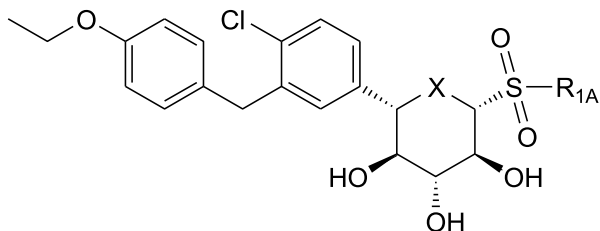
11. Composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que é da fórmula:



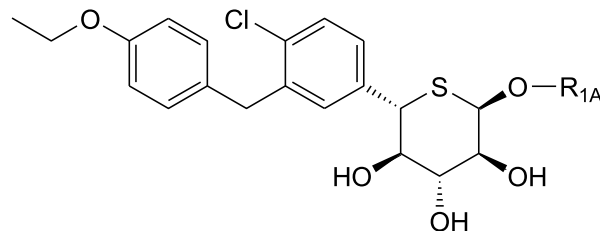
12. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é da fórmula:



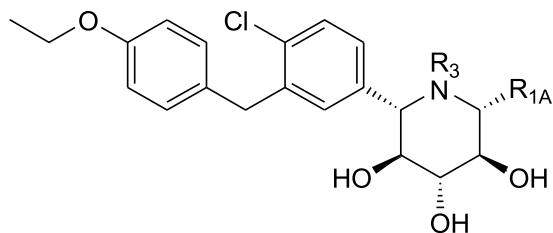
5 13. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é da fórmula:



14. Composto de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que é da fórmula:



ou da fórmula:



15. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 a 13, caracterizado pelo fato de que X é O.

5 16. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 a 15, caracterizado pelo fato de que R_{1A} é hidrogênio, metila ou etila.

17. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-metilsulfanil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

10 18. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 17, e um diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável.

15 19. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 18, caracterizada pelo fato de que compreende (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-metilsulfanil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e um diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável.

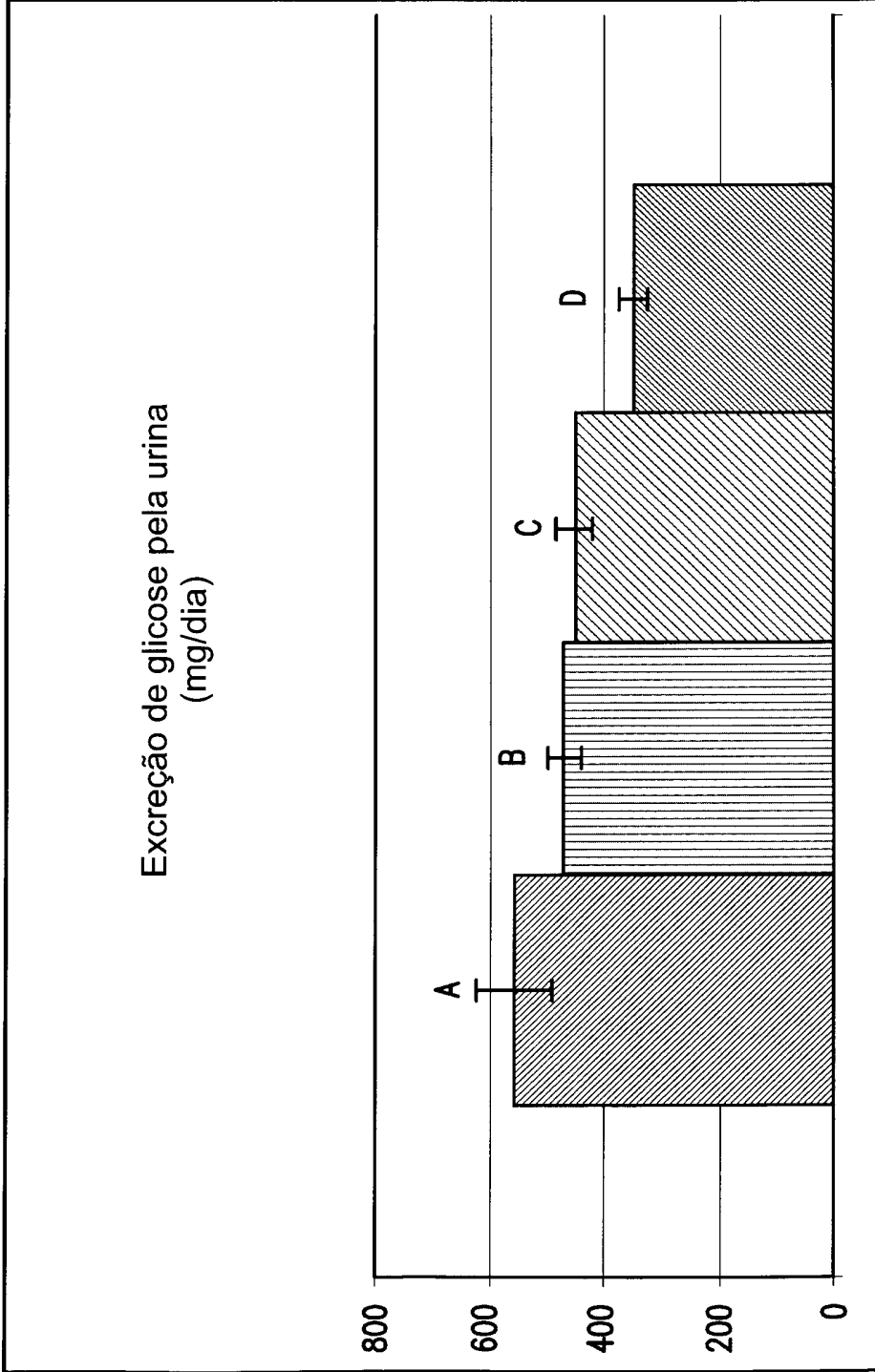


FIG. 1