

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 800**

51 Int. Cl.:

C07H 5/04 (2006.01)

C07H 7/04 (2006.01)

C07H 9/04 (2006.01)

C07H 15/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08826634 .1**

96 Fecha de presentación: **17.07.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2183263**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.05.2010**

54 Título: **MÉTODOS Y COMPUESTOS ÚTILES PARA LA PREPARACIÓN DE INHIBIDORES DE
COTRANSPORTADOR 2 DE SODIO-GLUCOSA.**

30 Prioridad:
26.07.2007 US 952122 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.03.2012

73 Titular/es:
**LEXICON PHARMACEUTICALS, INC.
8800 TECHNOLOGY FOREST PLACE
THE WOODLANDS, TX 77381, US**

72 Inventor/es:
**GOODWIN, Nicole, Cathleen;
HARRISON, Bryce, Alden;
IIMURA, Shinya;
MABON, Ross;
SONG, Qiuling;
WU, Wenxue;
YAN, Jie;
ZHANG, Haiming y
ZHAO, Matthew, Mangzhu**

74 Agente: **Sugrañes Moliné, Pedro**

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

ES 2 375 800 T3

DESCRIPCIÓN

Métodos y compuestos útiles para la preparación de inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa

5 **1. CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a métodos de preparación de inhibidores del cotransportador 2 de sodio-

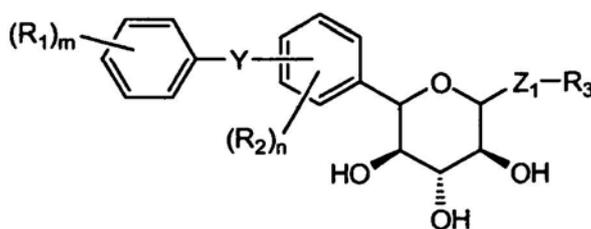
10 **2. ANTECEDENTES**

El cotransportador 2 de sodio-glucosa (SGLT2) es un transportador que reabsorbe glucosa del filtrado renal y evita la pérdida de glucosa en la orina. Debido a que los inhibidores competitivos del SGLT2 provocan la excreción renal de la glucosa, pueden utilizarse para normalizar los niveles elevados de glucosa en sangre asociados a enfermedades tales como la diabetes. (Handlon A.L., Expert Opin. Ther. Patents 15(11):1531-1540, 2005). En la búsqueda de nuevos fármacos que puedan utilizarse para tratar la diabetes, se han dado a conocer varios inhibidores del SGLT2. Ver, por ejemplo, Handlon, *supra*; patente US nº 6.515.117; solicitudes de patente US nº de publicación US 2006/0035841 y nº US 2004/0138439. Por lo menos un inhibidor se encuentra en fase de desarrollo clínico como tratamiento para la diabetes mellitus de tipo 2. Ver, por ejemplo, Komoroski B. *et al.*, "Dapagliflozin (BMS-512148), a Selective Inhibitor of the Sodium-Glucose Uptake Transporter 2 (SGLT2), Reduces Fasting Serum Glucose and Glucose Excursion in Type 2 Diabetes Mellitus Patients Over 14 Days", American Diabetes Assn. 67th Scientific Sessions, resumen nº 0188OR (2007).

20 **3. DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCION**

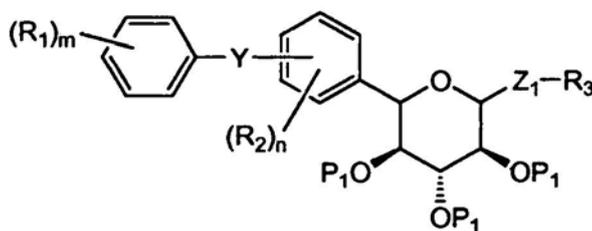
La presente invención comprende métodos de preparación de determinados inhibidores de SGLT2, así como compuestos que resultan útiles en los mismos.

Una realización de la invención comprende un método de preparación de compuestos de fórmula I:

**I**

30

los sustitutos de la cual se definen en la presente memoria, y las sales de los mismos, que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula II:

**II**

35

con una base, bajo condiciones adecuadas.

También se encuentran comprendidos en la invención diversos intermediarios que resultan útiles en la preparación de inhibidores de SGLT2, incluyendo compuestos de fórmula I.

40

4. BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Determinados aspectos de la invención podrán entenderse haciendo referencia a las figuras adjuntas.

- 5 La figura 1 es un patrón de difracción de rayos X de una forma sólida cristalina de (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triiltriacetato. El espectro se obtuvo utilizando un difractómetro Rigaku MiniFlex (radiación del Cu (1,54060 Å)).
- 10 La figura 2 es un patrón de difracción de rayos X de una forma sólida cristalina de la (4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)((3aS,5R,6S,6aS)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-il)metanona. El espectro se obtuvo utilizando un difractómetro Rigaku MiniFlex (radiación del Cu (1,54060 Å)). La figura 3 es un patrón de difracción de rayos X de una forma sólida cristalina de la ((3aS,5R,6S,6aS)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-il)(morfolino)metanona. El espectro se obtuvo utilizando un difractómetro Rigaku MiniFlex (radiación del Cu (1,54060 Å)).
- 15 La figura 4 es un patrón de difracción de rayos X de una forma sólida cristalina de 1-cloro-2-(4-etoxibencil)-4-yodobenceno. El espectro se obtuvo utilizando un difractómetro Rigaku MiniFlex (radiación del Cu (1,54060 Å)).

5. DESCRIPCIÓN DETALLADA

- 20 Recientemente se han dado a conocer nuevos compuestos que inhiben el cotransportador de sodio-glucosa de tipo 2 (SGLT2). Ver las solicitudes provisionales de patente US nº 60/848.156, presentada el 29 de septiembre de 2006, y la nº 60/905.714, presentada el 8 de marzo de 2007. La presente invención se basa, en parte, en el descubrimiento de nuevos métodos de preparación de dichos compuestos. Algunos métodos particulares de la invención permiten la fabricación a gran escala de los compuestos.

25

5.1. Definiciones

- A menos que se indique lo contrario, el término "alqueniilo" se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal, ramificada y/o cíclica que presenta entre 2 y 20 (por ejemplo entre 2 y 10 ó entre 2 y 6) átomos de carbono, y que incluye por lo menos un doble enlace carbono-carbono. Entre los grupos alqueniilo representativos se incluyen vinilo, alilo, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-metil-1-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 1-heptenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 1-octenilo, 2-octenilo, 3-octenilo, 1-nonenilo, 2-nonenilo, 3-nonenilo, 1-decenilo, 2-decenilo y 3-decenilo.

- 35 A menos que se indique lo contrario, el término "alcoxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. Entre los ejemplos de grupos alcoxi se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -O(CH₂)₂CH₃, -O(CH₂)₃CH₃, -O(CH₂)₄CH₃ y -O(CH₂)₅CH₃.

- 40 A menos que se indique lo contrario, el término "alquilo" se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal, ramificada y/o cíclica ("cicloalquilo") que presenta entre 1 y 20 (por ejemplo entre 1 y 10 ó entre 1 y 4) átomos de carbono. Los grupos alquilo que presentan entre 1 y 4 carbonos se denominan "alquilo inferior". Entre los ejemplos de grupos alquilo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo y dodecilo. Los grupos cicloalquilo pueden ser monocíclicos o multicíclicos, y entre los ejemplos se incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y adamantilo. Los ejemplos adicionales de grupos alquilo presentan partes lineales, ramificadas y/o cíclicas (por ejemplo 1-etil-4-metil-ciclohexilo). El término "alquilo" incluye hidrocarburos saturados, así como grupos alqueniilo y alquinilo.

- 50 A menos que se indique lo contrario, el término "alquilarilo" o "alquilarilo" se refiere a una fracción alquilo unida a una fracción arilo.

A menos que se indique lo contrario, el término "alquilheteroarilo" o "alquilheteroarilo" se refiere a una fracción alquilo unida a una fracción heteroarilo.

- 55 A menos que se indique lo contrario, el término "alquilheterociclo" o "alquilheterociclo" se refiere a una fracción alquilo unida a una fracción heterociclo.

- 60 A menos que se indique lo contrario, el término "alquinilo" se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal, ramificada o cíclica que presenta entre 2 y 20 (por ejemplo entre 2 y 20 ó entre 2 y 6) átomos de carbono, e incluyendo por lo menos un triple enlace carbono-carbono. Entre los grupos alquinilo representativos se incluyen acetilenilo, propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-metil-1-butinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 5-hexinilo, 1-heptinilo, 2-heptinilo, 6-heptinilo, 1-octinilo, 2-octinilo, 7-octinilo, 1-noninilo, 2-noninilo, 8-noninilo, 1-decinilo, 2-decinilo y 9-decinilo.

- 65 A menos que se indique lo contrario, el término "arilo" se refiere a un anillo aromático o a un sistema de anillos aromático o parcialmente aromático compuesto de átomos de carbono y de hidrógeno. Un grupo arilo puede comprender múltiples anillos unidos o fusionados entre sí. Entre los ejemplos de grupos arilo se incluyen, aunque sin

limitarse a ellos, antraceno, azuleno, bifenilo, fluoreno, indano, indeno, naftilo, fenantreno, fenilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno y toliolo.

5 A menos que se indique lo contrario, el término "arilalquilo" o "aril-alquilo" se refiere a una fracción arilo unida a una fracción alquilo.

A menos que se indique lo contrario, los términos "halógeno" y "halo" comprenden flúor, cloro, bromo y yodo.

10 A menos que se indique lo contrario, el término "heteroalquilo" se refiere a una fracción alquilo (por ejemplo lineal, ramificado o cíclico) en el que por lo menos uno de sus átomos de carbono ha sido sustituido por un heteroátomo (por ejemplo N, O o S).

15 A menos que se indique lo contrario, el término "heteroarilo" se refiere a un grupo arilo en el que por lo menos uno de sus átomos de carbono ha sido sustituido por un heteroátomo (por ejemplo N, O o S). Entre los ejemplos se incluyen, aunque sin limitación, acridinilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoquinazolinilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, furilo, imidazolilo, indolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, ftalazinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirimidilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, tetrazolilo, tiazolilo y triazinilo.

20 A menos que se indique lo contrario, el término "heteroarilalquilo" o "heteroaril-alquilo" se refiere a un grupo heteroarilo unido a un grupo alquilo.

25 A menos que se indique lo contrario, el término "heterociclo" se refiere a un anillo o sistema de anillos aromático, parcialmente aromático o no aromático, monocíclico o policíclico, que comprende carbono, hidrógeno y por lo menos un heteroátomo (por ejemplo N, O o S). Un heterociclo puede comprender múltiples anillos (es decir uno o más) fusionados o unidos entre sí. Entre los heterociclos se incluyen heteroarilos. Entre los ejemplos se incluyen, aunque sin limitación, benzo[1,3]dioxolilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, cinnolinilo, furanilo, hidantoinilo, morfolinilo, oxetanilo, oxiranilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo y valerolactamilo.

30 A menos que se indique lo contrario, el término "heterocicloalquilo" o "heterociclo-alquilo" se refiere a una fracción heterociclo unida a una fracción alquilo.

35 A menos que se indique lo contrario, el término "heterocicloalquilo" se refiere a un heterociclo no aromático.

A menos que se indique lo contrario, el término "heterocicloalquilalquilo" o "heterocicloalquilalquilo" se refiere a una fracción heterocicloalquilo unida a una fracción alquilo.

40 A menos que se indique lo contrario, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de ácidos o bases no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos y bases inorgánicos y ácidos y bases orgánicos. Entre las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables adecuadas se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, sales metálicas preparadas a partir de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc, o sales orgánicas preparadas a partir de lisina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaina. Entre los ácidos no tóxicos adecuados se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, ácidos inorgánicos y orgánicos tales como los ácidos acético, algínico, antranílico, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fórmico, fumárico, furoico, galacturónico, glucónico, glucurónico, glutámico, glicólico, hidrobromico, hidrocórico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, propiónico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, tartárico y p-toluenosulfónico. Entre los ácidos no tóxicos específicos se incluyen los ácidos hidrocórico, hidrobromico, fosfórico, sulfúrico y metanosulfónico. De esta manera, entre los ejemplos de sales específicas se incluyen las sales hidrocloruro y mesilato. Otras son bien conocidas de la técnica (ver, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18a edición, Mack Publishing, Easton PA: 1990), y Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19a edición (Mack Publishing, Easton PA: 1995).

55 A menos que se indique lo contrario, la expresión "mezcla estereoisomérica" comprende mezclas racémicas, así como mezclas estereoméricamente enriquecidas (por ejemplo R/S=30/70, 35/65, 40/60, 45/55, 55/45, 60/40, 65/35 y 70/30).

60 A menos que se indique lo contrario, la expresión "estereoméricamente puro" se refiere a una composición que comprende un estereoisómero de un compuesto y que se encuentra sustancialmente libre de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, una composición estereoméricamente pura de un compuesto que presenta un estereocentro se encontrará sustancialmente libre del estereoisómero opuesto del compuesto. Una composición estereoméricamente pura de un compuesto que presenta dos estereocentros se encontrará sustancialmente libre de otros diastereómeros del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro típico comprende más de aproximadamente 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 20% en peso

de otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 10% en peso de los demás estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 5% en peso de los demás estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 3% en peso de los demás estereoisómeros del compuesto, o más de aproximadamente 99% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 1 % en peso de los demás estereoisómeros del compuesto.

A menos que se indique lo contrario, el término "sustituido", utilizado para describir una estructura o fracción química, se refiere a un derivado de dicha estructura o fracción, en la que uno o más de sus átomos de hidrógeno se ha sustituido con una fracción química o grupo funcional tal como, aunque sin limitación, alcohol, aldehído, alcoxi, alcanoiloxi, alcoxicarbonilo, alquenoilo, alquilo (por ejemplo metilo, etilo, propilo, t-butilo), alquinilo, alquilcarbonilo (-OC(O)alquilo), amida (-C(O)NH-alquilo o -alquil-NHC(O)alquilo), amidinilo (-C(NH)NH-alquilo o -C(NR)NH₂), amina (primaria, secundaria y terciaria, tal como alquilamino, arilamino, arilalquilamino), aroilo, arilo, ariloxi, azo, carbamilo (-NHC(O)O-alquilo o -OC(O)NH-alquilo), carbamilo (por ejemplo CONH₂, así como CONH-alquilo, CONH-arilo y CONH-arilalquilo), carbonilo, carboxilo, ácido carboxílico, anhídrido de ácido carboxílico, cloruro de ácido carboxílico, ciano, éster, epóxido, éter (por ejemplo metoxi, etoxi), guanidino, halo, haloalquilo (por ejemplo -CCl₃, -CF₃, -C(CF₃)₃), heteroalquilo, hemiacetal, imina (primaria y secundaria), isocianato, isotiocianato, cetona, nitrilo, nitro, oxo, fosfodiéster, sulfuro, sulfonamido (por ejemplo SO₂NH₂), sulfona, sulfonilo (incluyendo alquilsulfonilo, arilsulfonilo y arilalquilsulfonilo), sulfóxido, tiol (por ejemplo sulfhidrilo, tioéter) y urea (-NHCONH-alquilo).

A menos que se indique lo contrario, el término "incluyen" presenta el mismo significado que "incluyen, aunque sin limitación", y el término "incluye" presenta el mismo significado que "incluye, aunque sin limitación". De manera similar, la expresión "tal como" presenta el mismo significado que la expresión "tal como, aunque sin limitación".

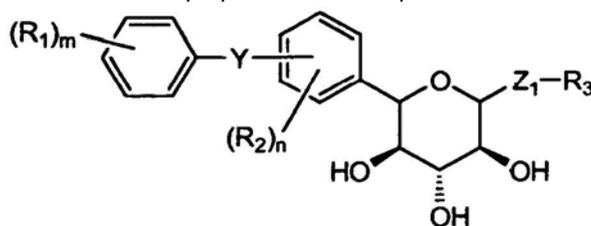
A menos que se indique lo contrario, uno o más adjetivos inmediatamente después de una serie de sustantivos deben interpretarse como aplicables a cada uno de los sustantivos. Por ejemplo, la expresión "alquilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido" presenta el mismo significado que "alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido".

Debe indicarse que una fracción química que forma parte de un compuesto más grande puede describirse en la presente memoria utilizando un nombre que comúnmente lo denomina como molécula individual, o un nombre que comúnmente denomina al radical de la misma. Por ejemplo, a los términos "piridina" y "piridilo" se les asigna el mismo significado en el caso de que se utilicen para referirse a una fracción unida a otras fracciones químicas. De esta manera, las dos expresiones "XOH, en el que X es piridilo" y "XOH, en el que X es piridina" presentan el mismo significado, y comprenden los compuestos piridín-2-ol, piridín-3-ol y piridín-4-ol.

También debe indicarse que, en el caso de que la estereoquímica de una estructura o de una parte de una estructura no se encuentre indicada mediante, por ejemplo, negrita o líneas discontinuas, la estructura o la parte de la estructura debe interpretarse que comprende la totalidad de los estereoisómeros de la misma. Además, cualquier átomo mostrado en un dibujo con valencias no satisfechas se considera que se encuentra unido a suficientes átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias. Además, los enlaces químicos ilustrados con una línea continua paralela a una línea discontinua comprenden enlaces tanto sencillos como dobles (por ejemplo aromáticos), en el caso de que lo permitan las valencias.

5.2. Métodos

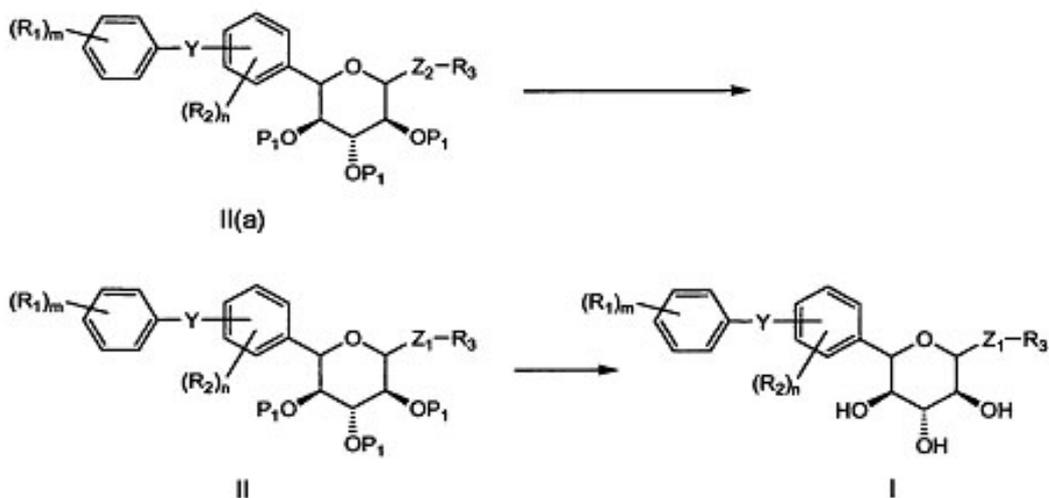
La presente invención comprende métodos de preparación de compuestos de fórmula I:



I

y sales y cocrisales de los mismos, en el que: Y es O, S, NR₄ o C(R₄)₂; Z₁ es O, S, SO o SO₂; cada R₁ es, independientemente, hidrógeno, halógeno, ciano, OR_{1A}, SR_{1A} o alquilo opcionalmente sustituido; cada R_{1A} es, independientemente, hidrógeno o alquilo o arilo opcionalmente sustituido; cada R₂ es, independientemente, hidrógeno, halógeno, ciano, OR_{2A}, SR_{2A}, o alquilo opcionalmente sustituido; cada R_{2A} es, independientemente, hidrógeno o alquilo o arilo opcionalmente sustituido; R₃ es alquilo, arilo o heterociclo opcionalmente sustituidos; cada R₄ es, independientemente, hidrógeno o alquilo o arilo opcionalmente sustituido; n es 1 a 3, y m es 1 a 3.

Se muestra un enfoque particular posteriormente, en el Esquema 1:

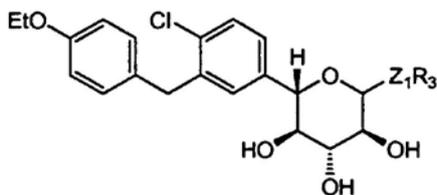


5 en el que cada P_1 es, independientemente, un grupo protector de hidroxilo que es estable bajo condiciones ácidas. En este enfoque, un compuesto de fórmula **II(a)** se oxida, proporcionando un compuesto de fórmula **II**, que seguidamente se pone en contacto con una base, proporcionando el compuesto de fórmula **I**. Las condiciones de oxidación adecuadas son conocidas de la técnica, y entre ellas se incluye la utilización de compuestos peroxi, tales como el m-clorofenil perácido, ácido peracético, oxona, una mezcla de peróxido de hidrógeno o su complejo (por ejemplo urea-peróxido de hidrógeno) y anhídrido ácido (por ejemplo anhídrido ftálico). Las bases adecuadas también son conocidas de la técnica y entre ellas se incluyen alcóxidos, hidróxidos, carbonatos y aminas.

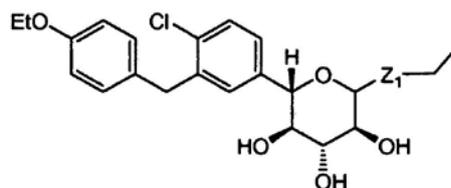
10 Evidentemente las fracciones potencialmente reactivos comprendidas en las definiciones de diversas fracciones (por ejemplo R_1 a R_3) proporcionadas en la presente memoria pueden protegerse utilizando métodos conocidos de la técnica. Además, el producto final puede experimentar reacciones adicionales conocidas de la técnica, proporcionando otros compuestos comprendidos por la fórmula **I**. El producto final también puede cristalizarse. En un método, el producto se cocrystaliza con un aminoácido (por ejemplo L-fenilalanina, L-fenilglicina, L-arginina).

15 Con respecto a la totalidad de las estructuras genéricas y reacciones dadas a conocer en la presente memoria (por ejemplo en los Esquemas 1 a 3), en su caso, en determinadas realizaciones de la invención Y es $C(R_4)_2$. En otras, Z_1 es S, SO o SO_2 . En otras, cada P_1 es, independientemente, $C(O)R_5$, en el que cada R_2 es, independientemente, alquilo, arilo, alquilarilo o arilalquilo. Entre los ejemplos de P_1 se incluyen acetilo, benzoilo y pivaloilo. En otras realizaciones, R_1 es OR_{1A} y R_{1A} es, por ejemplo, alquilo inferior opcionalmente sustituido. En otros, R_2 es halógeno. En otros, R_3 es alquilo inferior (por ejemplo metilo o etilo). En otros, R_4 es hidrógeno. En otros, m es 1. En otros, n es 1.

20 En una realización, Y es CH_2 , Z_1 es S o SO_2 , R_1 es etoxi, R_2 es cloro y R_3 es metilo. Por ejemplo, en un método particular, el compuesto de fórmula **I** presenta la fórmula:

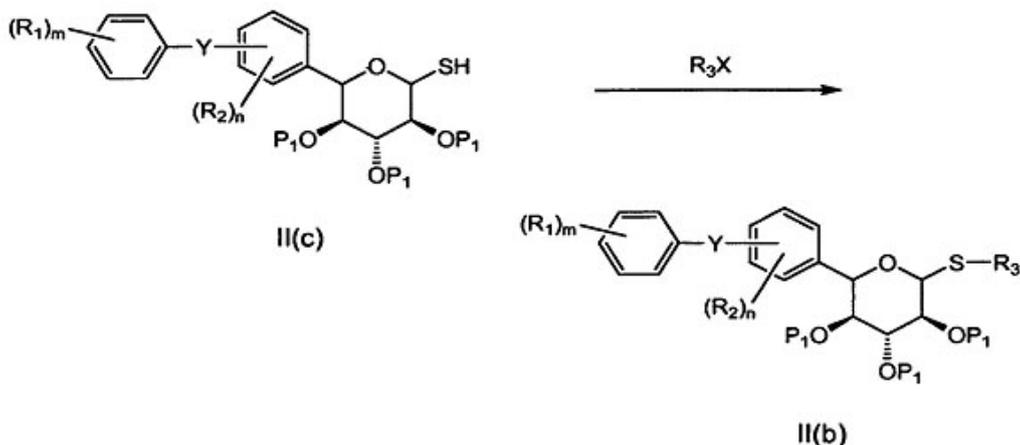


30 En otra realización, Y es CH_2 , Z_1 es S o SO_2 , R_1 es etoxi, R_2 es cloro y R_3 es etilo. Por ejemplo, en un método particular, el compuesto de fórmula **I** presenta la fórmula:



En una realización particular, el compuesto de fórmula **II(a)** es de fórmula **II(b)**, que puede prepararse tal como se muestra a continuación, en el Esquema 2:

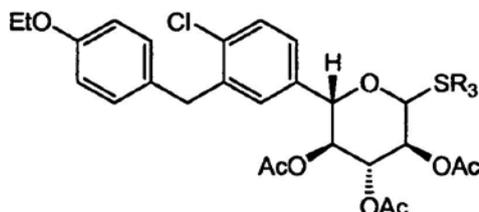
5



Esquema 2

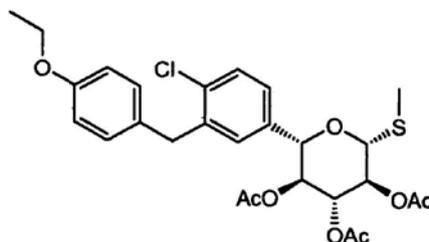
en el que X es bromo, yodo, alcanosulfoxi o alcoxisulfoxi. Las condiciones de reacción adecuadas son conocidas de la técnica. Por ejemplo, pueden utilizarse condiciones básicas (por ejemplo la utilización de una base, tal como N,N-diisopropiletilamina). En un método, el compuesto de fórmula **II(b)** presenta la fórmula:

10



Un compuesto específico de fórmula **II(b)** es (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triil-triacetato:

15

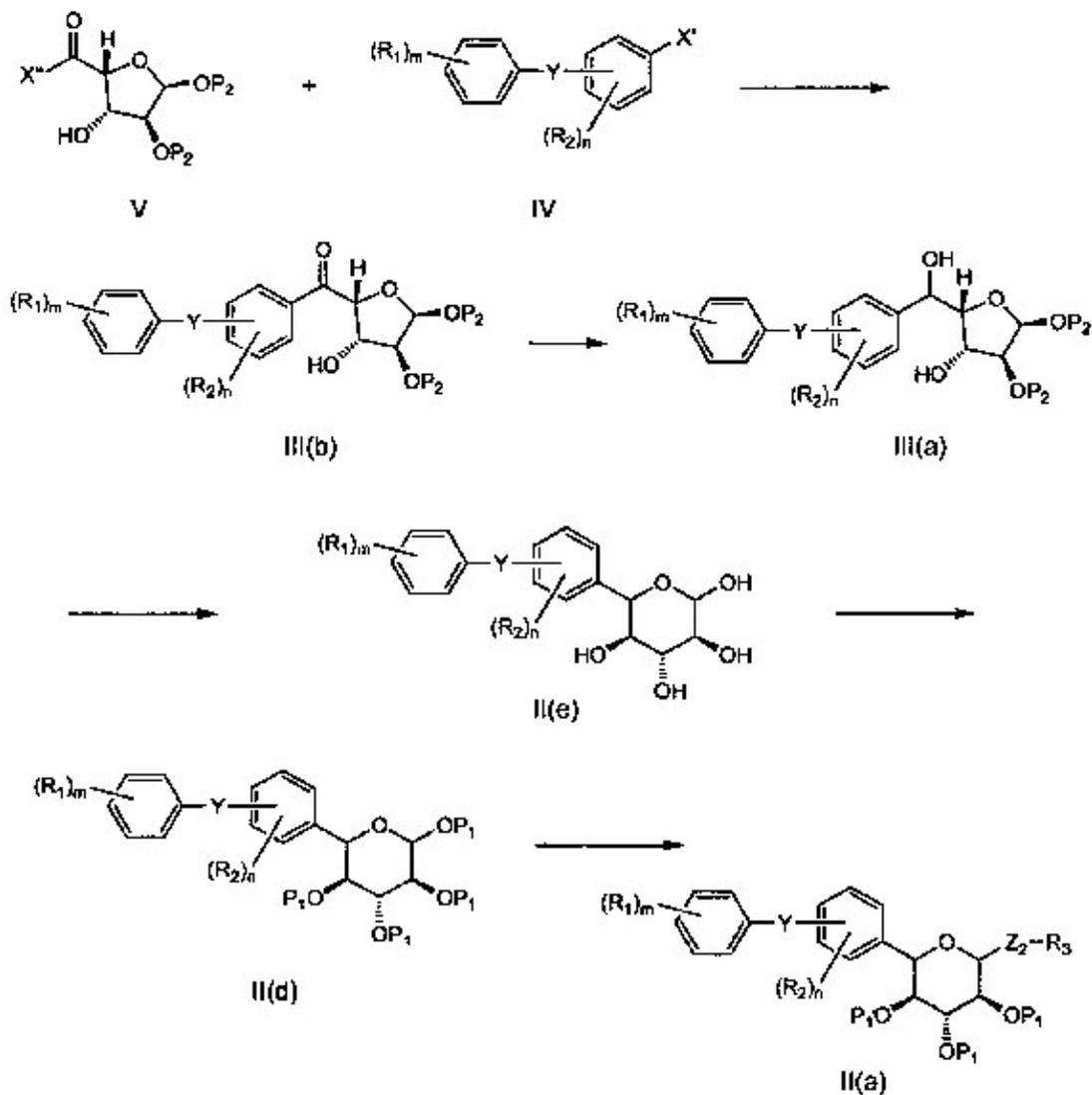


Una forma cristalina particular de dicho compuesto presenta un punto de fusión de aproximadamente 156°C medido mediante calorimetría de barrido diferencial (DSC) (temperatura inicial). La forma proporciona un patrón de difracción de rayos X de los polvos (XRPD) con picos en uno o más de entre 7,7, 11,9, 12,4, 16,9, 19,5, 19,9, 21,9, 23,2, 24,1 y/o 27,7 grados 2θ. Tal como es perfectamente conocido por el experto en la materia, las intensidades relativas en un patrón de difracción de rayos X de una forma cristalina pueden variar dependiendo de cómo se prepara la muestra y de cómo se recogen los datos. Considerando lo anterior, en la figura 1 se proporciona un ejemplo de un patrón de XRPD de dicha forma cristalina.

20

25

En general, los compuestos de fórmula **II(a)** pueden prepararse mediante el enfoque mostrado a continuación, en el Esquema 3:



Esquema 3

5

en el que: cada P_2 es, independientemente, un grupo protector de hidroxilo que es estable bajo condiciones ácidas, o ambos P_2 s conjuntamente proporcionan un único grupo protector; X' es cloro, bromo o yodo; y X'' es un grupo saliente (por ejemplo amino, alcóxiamino, hidroxilo, halógeno, alcoxi, fenoxi, carboxi, sulfoxi). En métodos particulares, cada P_2 es, independientemente, $C(O)R_6$, o los dos P_2 s conjuntamente proporcionan $C(R_6)_2$, en el que cada R_6 es, independientemente, alquilo, arilo, alquilarilo o arilalquilo.

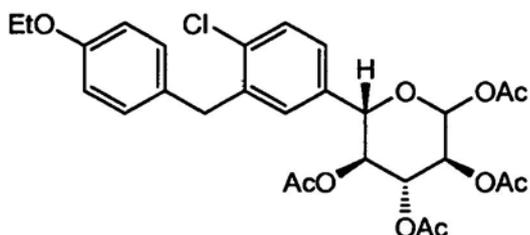
10

En este enfoque, el compuesto de fórmula **II(a)** se obtiene poniendo en contacto un compuesto de fórmula **II(d)** con reactivos y bajo condiciones que dependerán de la naturaleza de Z_2 . Por ejemplo, el compuesto de fórmula **II(d)** puede ponerse en contacto con un ácido de Lewis (por ejemplo trimetilsilil trifluorometanosulfonato) y tiourea con el fin de obtener un compuesto en el que Z_2 es S (por ejemplo de fórmula **II(c)**, mostrado anteriormente en el Esquema 2). El compuesto de fórmula **II(d)** puede ponerse en contacto con un compuesto hidroxilo bajo condiciones ácidas, proporcionando un compuesto en el que Z_2 es O.

15

Los compuestos de fórmula **II(d)** pueden obtenerse poniendo en contacto un compuesto de fórmula **II(e)** con P_1-X''' bajo condiciones de reacción adecuadas, en el que X''' es cloro, bromo, yodo, alquilcarboxi, alcanosulfoxi o alcóxisulfoxi. Las condiciones de reacción adecuadas son conocidas de la técnica. Por ejemplo, la reacción puede ser catalizada por una base, tal como una piridina. En una realización particular, el compuesto de fórmula **II(d)** presenta la fórmula:

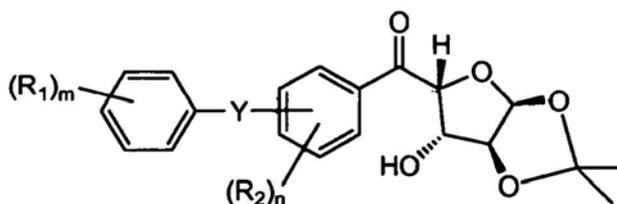
20



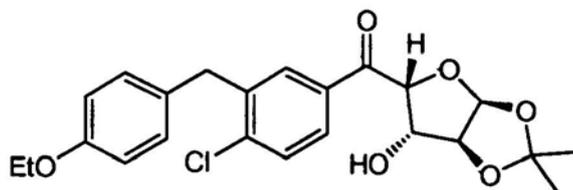
y la sal de P₁ es, por ejemplo, cloruro de acilo o anhídrido acético.

5 Pueden prepararse compuestos de fórmula **II(e)** poniendo en contacto un compuesto de fórmula **III(a)** con un ácido bajo condiciones suficientes para proporcionar el compuesto de fórmula **II(e)**. Los ácidos adecuados son conocidos de la técnica, y entre ellos se incluyen ácido acético, ácido hidrocórico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico y ácido toluenosulfónico.

10 Pueden prepararse compuestos de fórmula **III(a)** mediante la reducción de un compuesto de fórmula **III(b)**. Las condiciones reductoras adecuadas son conocidas de la técnica, e incluyen la utilización de cloruro de cerio y borohidruro sódico, un complejo borano, la reducción enzimática y la hidrogenación o hidrogenación por transferencia. En una realización particular, el compuesto de fórmula **III(b)** presenta la fórmula:

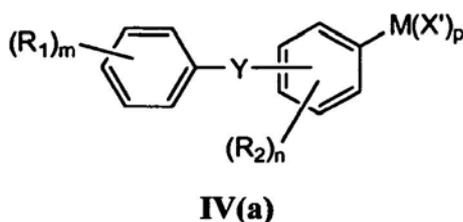


15 Un compuesto específico de fórmula **III(b)** es la (4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)((3aS,5R,6S,6aS)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-il)metanona:



20 Una forma cristalina particular de dicho compuesto presenta un punto de fusión de aproximadamente 113°C medido mediante calorimetría de barrido diferencial (DSC) (temperatura inicial). La forma proporciona un patrón de XRPD con picos en uno o mas de entre aproximadamente 7,6, 13,2, 17,0, 17,4, 18,6, 19,5, 20,5, 20,8 y/o 23,2 grados 2θ. Un ejemplo de un patrón de XRPD de dicha forma cristalina se proporciona en la figura 2.

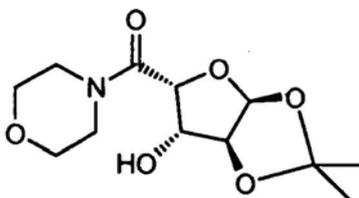
25 Pueden prepararse compuestos de fórmula **III(b)** mediante acoplamiento de un compuesto de fórmula **IV** con un compuesto de fórmula **V**. Las condiciones de acoplamiento adecuadas son conocidas de la técnica, y entre ellas se incluyen la utilización de agentes metalantes (por ejemplo magnesio o litio) o agentes transmetalantes, tales como reactivos de magnesio (por ejemplo haluro de alquil-magnesio, dialquil-magnesio, haluro de litio-trialquil-magnesio) y reactivos de organolitio (por ejemplo n-butil-litio, sec-butil-litio, t-butil-litio). De esta manera, pueden prepararse compuestos de fórmula **III(b)** utilizando compuestos de fórmula **IV(a)**:



35

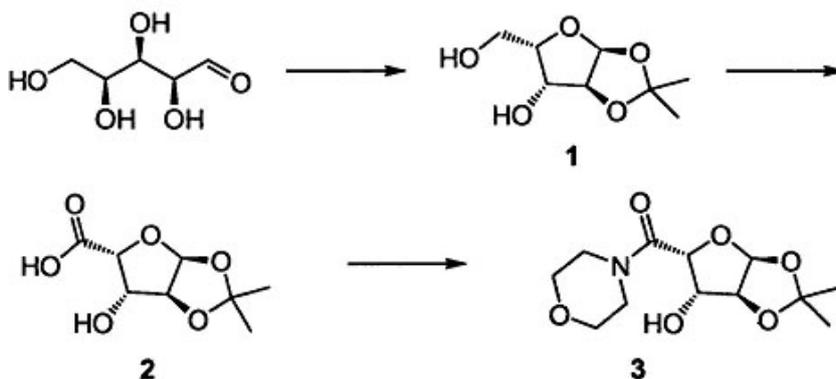
bajo condiciones adecuadas, en el que M es un metal apropiado, tal como Na, K, Li o Mg; X' es Cl, Br o I, y p es 0, 1 ó 2, dependiendo del metal.

5 En un método particular, en el compuesto de fórmula V, X'' es amino (por ejemplo morfolino). Un compuesto específico de fórmula V es ((3aS,5R,6S,6aS)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-il)(morfolino)metanona:



10 Una forma cristalina particular de dicho compuesto presenta un punto de fusión de aproximadamente 136°C medido mediante calorimetría de barrido diferencial (DSC) (temperatura inicial). La forma proporciona un patrón de XRPD con picos en uno o mas de entre aproximadamente 9,0, 16,9, 17,6, 18,2, 18,4, 18,8 y/o 22,7 grados 2θ. Un ejemplo de un patrón de XRPD de dicha forma cristalina se proporciona en la figura 3.

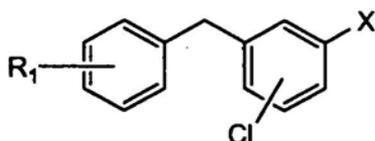
15 Este compuesto particular de fórmula V puede prepararse mediante enfoques tales como los mostrados a continuación, en el Esquema 4:



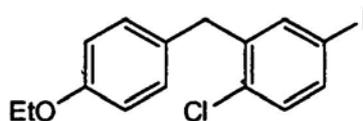
Esquema 4

20 Las condiciones de reacción adecuadas son conocidas de la técnica, e incluyen las descritas posteriormente, en los Ejemplos. En general, la L-(-)-xilosa se cicliza bajo condiciones suficientes para proporcionar el compuesto 1, que seguidamente se oxida para proporcionar el compuesto 2, que seguidamente se pone en contacto con morfolina bajo condiciones suficientes para proporcionar ((3aS,5R,6S,6aS)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-il)(morfolino)metanona. La presente invención comprende compuestos de fórmulas 1 y 2, incluyendo formas cristalinas de los mismos.

25 En referencia nuevamente al Esquema 3, en un método particular de la invención, el compuesto de fórmula IV presenta la fórmula:

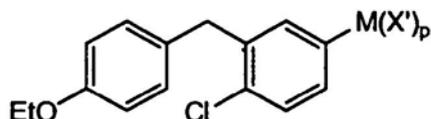


30 Un compuesto específico de fórmula IV es 1-cloro-2-(4-etoxibencil)-4-yodobenceno:

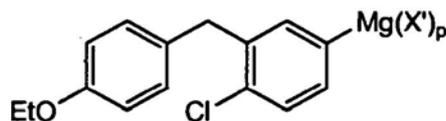


5 Una forma cristalina particular de dicho compuesto presenta un punto de fusión de aproximadamente 65°C (determinado con un aparato de punto de fusión). La forma proporciona un patrón de XRPD con picos en uno o más de entre aproximadamente 5,1, 13,5, 15,2, 20,3, 22,2 y/o 27,0 grados 2θ. Un ejemplo de un patrón de XRPD de dicha forma cristalina se proporciona en la figura 4.

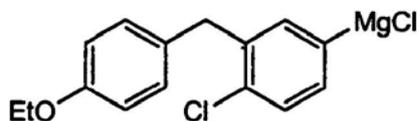
10 Entre los compuestos particulares de fórmula **IV(a)** se incluyen aquellos de fórmula:



15 Algunos compuestos más particulares presentan la fórmula:



20 Son compuestos específicos de fórmula **IV(a)**, yoduro de (4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)magnesio y cloruro de (4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)magnesio, mostrados a continuación:

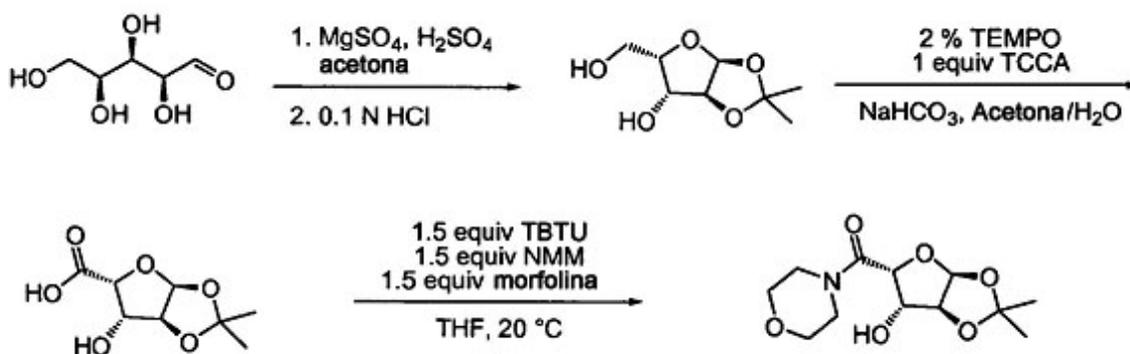


25 Los compuestos de fórmula **IV** y **V** pueden prepararse mediante métodos tales como los dados a conocer posteriormente, así como mediante métodos conocidos de la técnica. Ver, por ejemplo, la patente US nº 6.515.117; Davis N.J. *et al.*, Tetrahedron Letters 34(7):1181-4, 1993.

6. EJEMPLOS

30 Podrán entenderse aspectos de la presente invención a partir de los ejemplos siguientes, los cuales no son limitativos del alcance de la misma.

6.1. Síntesis de ((3aS,5R,6S,6aS)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-il)(morfolino)metanona



5 A un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 12 litros con agitador mecánico, septo de goma con sonda de temperatura y burbujeador de gas se cargó L-(-)-xilosa (504,40 g, 3,360 moles), acetona (5 litros, grado de reactivo) y MgSO_4 anhidro en polvo (811,23 g, 6,740 moles/2,0 equiv.). La suspensión se sometió a agitación a temperatura ambiente y después se añadió H_2SO_4 concentrado (50 mL, 0,938 moles/0,28 equiv.). Se observó una exoterma suave lenta (la temperatura se incrementó hasta 24°C durante aproximadamente 1 hora) y se dejó la reacción bajo agitación a temperatura ambiente durante la noche. Tras 16,25 horas, la TLC sugería que se había consumido la totalidad de la L-xilosa, siendo el producto principal el bis-acetonido conjuntamente con algo de (3aS,5S,6R,6aS)-5-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-ol. La mezcla de reacción se filtró y los sólidos recogidos se lavaron dos veces con acetona (500 mL por lavado). El filtrado amarillo bajo agitación se neutralizó con solución concentrada de NH_4OH (39 mL) hasta $\text{pH}=8,7$. Tras agitar durante 10 minutos, los sólidos suspendidos se eliminaron mediante filtración. Se concentró el filtrado, proporcionando intermediario bis-acetonido crudo en forma de aceite amarillo (725,23 g). El aceite amarillo se suspendió en 2,5 litros de agua bajo agitación en un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 5 litros con un agitador mecánico, septo de goma con sonda de temperatura y burbujeador de gas. El pH se ajustó de 9 a 2 con HCl aq. 1 N (142 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas hasta que la GC mostró suficiente conversión del intermediario bis-acetonido en (3aS,5S,6R,6aS)-5-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-ol. La reacción se neutralizó mediante la adición de solución acuosa al 50% p/p de K_2HPO_4 hasta $\text{pH}=7$. A continuación, se evaporó el solvente y se añadió acetato de etilo (1,25 litros), proporcionando una suspensión blanca que se filtró. El filtrado se concentró al vacío, proporcionando un aceite naranja que se disolvió en 1 litro de éter metil-terc-butílico. La solución presentaba un KF de 0,23% en peso en agua y se concentró, proporcionando (3aS,5S,6R,6aS)-5-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-ol en forma de un aceite naranja (551,23 g, rendimiento de 86%, pureza de 96,7% (área) según la GC). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,22 (s, 3 H) 1,37 (s, 3 H) 3,51 (dd, $J=11,12, 5,81$ Hz, 1 H) 3,61 (dd, $J=11,12, 5,05$ Hz, 1 H) 3,93 -4,00 (m, 1 H) 3,96 (s, 1 H) 4,36 (d, $J=3,79$ Hz, 1 H) 4,86 (br, s., 2 H) 5,79 (d, $J=3,54$ Hz, 1 H). RMN ^{13}C (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 26,48, 27,02, 59,30, 73,88, 81,71, 85,48, 104,69, 110,73.

30 A una solución de (3aS,5S,6R,6aS)-5-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-ol (25,0 g, 131 mmoles) en acetona (375 mL, 15X) y H_2O (125 mL, 5X) se añadió NaHCO_3 (33,0 g, 3,0 equiv.), NaBr (2,8 g, 20% molar) y TEMPO (0,40 g, 2% molar) a 20°C . La mezcla se enfrió a una temperatura de entre 0°C y 5°C y seguidamente se añadió ácido tricloroisocianúrico sólido (TCCA, 30,5 g, 1,0 equiv.) en partes. La suspensión se agitó a 20°C durante 24 horas. Se añadió metanol (20 mL) y la mezcla se agitó a 20°C durante 1 hora. Se formó una suspensión blanca en este punto. La mezcla se filtró y se lavó con acetona (50 mL, 2X). Se eliminó el solvente orgánico bajo vacío y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (300 mL, 12X x3) y las capas orgánicas agrupadas se concentraron, proporcionando una mezcla aceitosa con cierta cantidad de residuo sólido. Se añadió acetona (125 mL, 5X) y se filtró la mezcla. A continuación, se concentró la solución de acetona, proporcionando el ácido deseado (ácido (3aS,5R,6S,6aS)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-carboxílico) en forma de sólido amarillo (21,0 g, 79%). RMN ^1H (metanol- d_4) δ 6,00 (d, $J= 3,2$ Hz, 1H), 4,72 d, $J= 3,2$ Hz, 1H), 4,53 (d, $J= 3,2$ Hz, 1H), 4,38 (d, $J= 3,2$ Hz, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,32 (s, 3H).

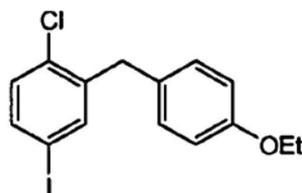
45 A una solución de ácido (3aS,5R,6S,6aS)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-carboxílico (5,0 g, 24,5 mmoles) en THF (100 mL, 20X) se añadió TBTU (11,8 g, 1,5 equiv.), N-metilmorfolina (NMM, 4,1 mL, 1,5 equiv.) y la mezcla se agitó a 20°C durante 30 minutos. A continuación, se añadió morfolina (3,2 mL, 1,5 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 6 horas adicionales. Se separó mediante filtración el sólido y la torta se lavó con THF (10 mL, 2X x2). La solución orgánica se concentró bajo vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexanos: EtOAc , de 1:4 a 4:1), proporcionando 4,3 g de la amida de morfolina deseada (64%) en forma de sólido blanco. RMN ^1H (CDCl_3) δ 6,02 (d, $J= 3,2$ Hz, 1H), 5,11 (br s, 1H), 4,62 (d, $J= 3,2$ Hz, 1H), 4,58 (d, $J= 3,2$ Hz, 1H), 3,9-3,5 (m, 8H), 1,51 (s, 3H), 1,35 (s, 3H).

6.2. Síntesis alternativa de ((3aS,5R,6S,6aS)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-il)(morfolino)metanona

Se añadieron una solución del diol (3aS,5S,6R,6aS)-5-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-ol en acetonitrilo (5,38 kg, al 65% p/p, 3,50 kg de activo, 18,40 moles), acetonitrilo (10,5 litros) y TEMPO (28,4 g, 1% molar) a una solución de K_2HPO_4 (0,32 kg, 1,84 moles) y KH_2PO_4 (1,25 kg, 9,20 moles) en agua (10,5 l). Se prepararon una solución de $NaClO_2$ (3,12 kg, al 80% p/p, 27,6 moles, 1,50 eq.) en agua (7,0 litros) y una solución de K_2HPO_4 (2,89 kg, 0,90 eq.) en agua (3,0 litros) bajo enfriamiento. Se mezcló lejía (3,0 l, grado doméstico aproximadamente al 6%) con la solución de K_2HPO_4 . Se añadió aproximadamente 20% de la solución de $NaClO_2$ (1,6 litros) y solución de lejía/ K_2HPO_4 (400 mL, ~1% molar). Se añadieron los restos de las dos soluciones simultáneamente. La mezcla de reacción adquirió un color marrón rojizo oscuro y se observó una exoterma lenta. La tasa de adición de la solución de $NaClO_2$ era de aproximadamente 40 mL/min (adición durante 3 a 4 horas) y la tasa de adición de la solución de lejía/ K_2HPO_4 era de aproximadamente 10 a 12 mL/min (adición durante 10 horas), manteniendo el lote a una temperatura de entre 15°C y 25°C. Se llevaron a cabo cargas adicionales de TEMPO (14,3 g, 0,5% molar) cada 5 a 6 horas hasta completarse la reacción (habitualmente resultaron suficientes dos cargas). Se llevó a cabo una barrida con nitrógeno del espacio de cabeza hasta un despojador con solución acuosa para impedir la acumulación en el recipiente del gas verde amarillento. Se enfrió la mezcla de reacción a <10°C y se refrescó con Na_2SO_3 (1,4 kg, 0,6 eq.) en tres partes durante 1 hora. A continuación, la mezcla de reacción se acidificó con H_3PO_4 hasta que el pH alcanzó un valor de entre 2,0 y 2,1 (2,5 a 2,7 litros) a una temperatura de entre 5°C y 15°C. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con acetonitrilo (10,5 litros x 3). La capa orgánica agrupada se concentró al vacío (~100 a 120 torr) a <35°C (vapor a 28-32°C, baño a 45-50°C) hasta un volumen reducido (~6 a 7 litros) y después se enjuagó con acetonitrilo (40 litros) hasta que el KF de la solución se redujo a <1% al diluir hasta un volumen de aproximadamente 12 a 15 litros con acetonitrilo. Se añadió morfolina (1,61 litros, 18,4 moles, 1,0 eq.) durante 4 a 6 horas y la suspensión se dejó en reposo durante la noche bajo nitrógeno. La mezcla se enfrió a una temperatura de entre 0°C y 5°C y se dejó en reposo durante 3 horas y después se filtró. La torta de filtración se lavó con acetonitrilo (10 litros). El secado bajo flujo de nitrógeno proporcionó 4,13 kg de la sal morfolina del ácido ((3aS,5R,6S,6aS)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-carboxílico en forma de sólido blanco (pureza de 92% a 94% basada en la RMN 1H con 1,4-dimetoxibenceno como estándar interno), rendimiento de 72% a 75% corregido para la pureza. RMN 1H (D_2O) δ 5,96 (d, J=3,6 Hz, 1H), 4,58 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 4,53 (d, J= 3,2 Hz, 1H), 4,30 (d, J= 3,2 Hz, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 1,40 (s, 1H), 1,25 (s, 1H). RMN ^{13}H (D_2O) δ 174,5, 112,5, 104,6, 84,2, 81,7, 75,0, 63,6, 43,1, 25,6, 25,1.

La sal morfolina del ácido ((3aS,5R,6S,6aS)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-carboxílico (7,85 g, 26,9 moles), morfolina (2,40 litros, 27,5 moles) y ácido bórico (340 g, 5,49 moles, 0,2 eq.) se añadieron a tolueno (31 litros). La suspensión resultante se desgasificó y se calentó bajo reflujo con una trampa de Dean-Stark bajo nitrógeno durante 12 horas y después se enfrió a la temperatura ambiente. Se filtró la mezcla para eliminar los insolubles y la torta de filtración se lavó con tolueno (5 litros). Se concentró el filtrado hasta aproximadamente 14 litros y se enjuagó con tolueno (~80 litros) para eliminar el exceso de morfolina. Tras alcanzar el volumen final ~12 litros, se añadió heptano (14 litros) lentamente a una temperatura de entre 60°C y 70°C. La suspensión resultante se enfrió gradualmente hasta la temperatura ambiente y se dejó en reposo durante 3 horas. A continuación, se filtró y se lavó con heptano (12 litros) y se secó bajo nitrógeno, proporcionando un sólido ligeramente rosado (6,26 kg, pureza del 97%, rendimiento: 98%). p.f.: 136°C (DSC). RMN 1H ($CDCl_3$) δ 6,02 (d, J= 3,2 Hz, 1H), 5,11 (br s, 1H), 4,62 (d, J= 3,2 Hz, 1H), 4,58 (d, J= 3,2 Hz, 1H), 3,9-3,5 (m, 8H), 1,51 (s, 3H), 1,35 (s, 3H). RMN ^{13}C (metanol- d_4) δ 26,84, 27,61, 44,24, 47,45, 68,16, 77,14, 81,14, 86,80, 106,87, 113,68, 169,05.

6.3. Síntesis de 1-cloro-2-(4-etoxibencil)-4-yodobenceno (ejemplo de referencia)



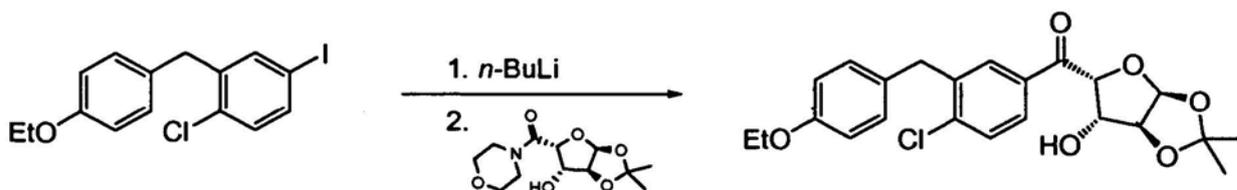
Un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 2 litros con agitador mecánico, septo de goma con sonda de temperatura y embudo de adición de presión equalizada con burbujeador de gas se cargó con ácido 2-cloro-5-yodobenzoico (199,41 g, 0,706 moles), diclorometano (1,2 litros, KF=0,003% en peso de agua) y la suspensión se dejó bajo agitación a temperatura ambiente. A continuación, se añadió N,N-dimetilformamida (0,6 mL, 1,1% molar) seguido de cloruro de oxalilo (63 mL, 0,722 moles, 1,02 equiv.), que se añadió durante 11 minutos. Se dejó la reacción bajo agitación a temperatura ambiente durante la noche, convirtiéndose en una solución. Tras 18,75 horas, se añadió cloruro de oxalilo adicional (6 mL, 0,069 moles, 0,10 equiv.) para consumir el material inicial no reaccionado. Tras 2 horas, se concentró la mezcla de reacción al vacío, proporcionando cloruro de 2-cloro-6-yodobenzoilo crudo en forma de una espuma amarillo pálido que se transfirió a la etapa siguiente.

Un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 2 litros con camisa y agitador mecánico, septo de goma con sonda térmica y embudo de adición de presión equalizada con burbujeador de gas se cargó con cloruro de aluminio (97,68

g, 0,733 moles, 1,04 equiv.), diclorometano (0,65 litros, KF=0,003% en peso de agua) y la suspensión se sometió a agitación bajo nitrógeno y se enfrió hasta aproximadamente 6°C. A continuación, se añadió etoxibenceno (90 mL, 0,712 moles, 1,01 equiv.) durante 7 minutos, manteniendo la temperatura interna inferior a 9°C. La solución naranja resultante se diluyó con diclorometano (75 mL) y se enfrió a -7°C. Seguidamente, se añadió una solución de cloruro de 2-cloro-5-yodobenzoilo (0,706 moles) en 350 mL de diclorometano durante 13 minutos, manteniendo la temperatura interna inferior a +3°C. La mezcla de reacción se calentó ligeramente y se mantuvo a +5°C durante 2 horas. El análisis de HPLC sugiere que se había completado la reacción y ésta se refrescó en 450 mL de HCl acuoso 2 N preenfriado (~5°C) bajo agitación en un matraz de fondo redondo con camisa. Este refrescamiento se realizó por partes durante 10 minutos, manteniendo la temperatura interna inferior a 28°C. La mezcla bifásica refrescada se agitó a 20°C durante 45 minutos y la fase orgánica inferior se lavó con HCl aq. 1 N (200 mL), dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (200 mL por lavado) y con solución acuosa saturada de cloruro sódico (200 mL). El extracto lavado se concentró en un evaporador giratorio, proporcionando (2-cloro-5-yodofenil)(4-etoxifenil)metanona cruda en forma de un sólido blanquecino (268,93 g, 99% del área de la HPLC a 220 nm, 1,0% del área del regioisómero a 200 nm, 98,5% rendimiento "de compuesto no modificado")

Un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 1 litro con camisa y agitador mecánico, septo de goma con sonda de temperatura y burbujeador de gas se cargó con (2-cloro-5-yodofenil)(4-etoxifenil)metanona cruda (30,13 g, 77,93 mmoles), acetonitrilo (300 mL, KF=0,004% en peso de agua) y la suspensión se sometió a agitación bajo nitrógeno y se enfrió a aproximadamente 5°C. A continuación, se añadió trietilsilano (28 mL, 175,30 mmoles, 2,25 equiv.) seguido de trifluoruro-dietileterato de boro (24 mL, 194,46 moles, 2,50 equiv.) que se añadió durante aproximadamente 30 segundos. La reacción se calentó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se agitó durante 17 horas. La reacción se diluyó con éter metil-terc-butílico (150 mL) seguido de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (150 mL) que se añadió durante aproximadamente 1 minuto. Se observó una producción reducida de gas y se agitó la solución bifásica a temperatura ambiente durante 45 minutos. La fase orgánica superior se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 mL) y con solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 mL). El extracto lavado se concentró en un evaporador giratorio hasta aproximadamente la mitad de su volumen original y se diluyó con agua (70 mL). Se realizó una concentración adicional al vacío a 45°C hasta la aparición de un pellet blanco, que se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente bajo agitación. Tras aproximadamente 30 minutos a temperatura ambiente, los sólidos suspendidos se aislaron mediante filtración, se lavaron con agua (30 mL) y se secaron al vacío a 45°C. Tras aproximadamente 2,5 horas, lo anterior proporcionó 1-cloro-2-(4-etoxibencil)-4-yodobenceno en forma de unos polvos granulares blancos ligeramente cerosos (28,28 g, 98,2% del área de la HPLC a 220 nm, 97,4% de rendimiento "de compuesto no modificado").

6.4. Síntesis de (4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)((3aS,5R,6S,6aS)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-il)metanona



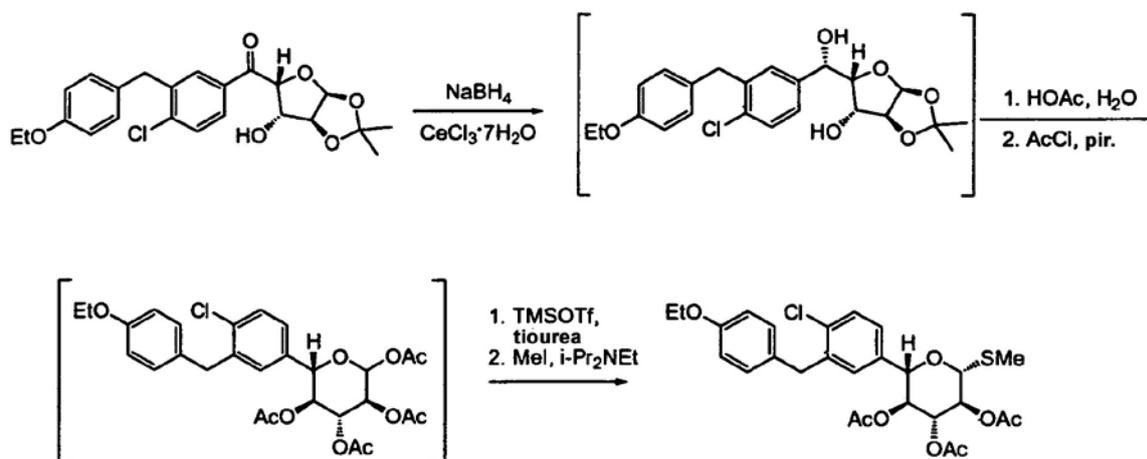
A una solución de 1-cloro-2-(4-etoxibencil)-4-yodobenceno (500 mg, 1,34 mmoles) en THF (5,0 mL) se añadió *i*-PrMgCl (2,0 M en THF, 1,0 mL, 2,0 mmoles) a una temperatura de entre 0°C y 5°C, y la mezcla se agitó durante 1,5 horas a una temperatura de entre 0°C y 5°C. Se añadió gota a gota una solución de (3aS,5R,6S,6aS)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-il(morfolino)metanona (146,5 mg, 0,536 mmoles) en THF (1,0 mL) a una temperatura de entre 0°C y 5°C y la mezcla se mantuvo bajo agitación durante 1 hora, se calentó a 20°C y se agitó a 20°C durante 2 horas. La reacción se refrescó con solución acuosa saturada de NH₄Cl, se extrajo con MTBE y se lavó con solución hipersalina. La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice, proporcionando la cetona deseada (178 mg, 76%) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,88 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 2,0, 50Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,07 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 5,21 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 4,03 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,42 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,37 (s, 3H).

6.5. Síntesis alternativa de (4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)((3aS,5R,6S,6aS)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-il)metanona

A un reactor de 20 litros dotado de un agitador mecánico, un controlador de la temperatura y una entrada de nitrógeno se cargó con el yoduro (3,00 g, 8,05 moles) y THF (8 litros, 4X a la morfolinoamida) a temperatura ambiente y se enfrió a -5°C. La solución anteriormente indicada se añadió gota a gota una solución de *i*-PrMgCl en THF (Aldrich 2 M, 4,39 litros, 8,82 moles) a -5°C durante 3 horas. Se utilizó esta solución de Grignard en la formación de cetona, posteriormente.

En un reactor de 50 litros dotado de un agitador mecánico, un controlador de la temperatura y una entrada de nitrógeno se cargó la morfolinoamida (pureza de HPLC=97% en peso, 2,01 kg, 7,34 moles) y THF (11 litros, 5,5X) a temperatura ambiente y se agitó durante 45 minutos a temperatura ambiente y durante 15 minutos a 30°C. A continuación, la solución homogénea se enfrió a -25°C. A esta solución se añadió una solución de t-BuMgCl en THF (Aldrich 1 M, 7,32 litros, 7,91 moles) a -25°C durante 3 horas. A continuación, se añadió la solución de Grignard anteriormente indicada a dicha solución a -20°C durante 41 minutos. La solución resultante se agitó adicionalmente a -20°C antes del refrescamiento. La mezcla de reacción se añadió a una solución acuosa al 10% en peso de NH₄Cl (10 litros, 5X) a 0°C bajo agitación vigorosa, y se agitó durante 30 minutos a 0°C. A esta mezcla se añadió lentamente HCl 6 N (4 litros, 2X) a 0°C, obteniendo una solución transparente y se agitó durante 30 minutos a 10°C. Tras la separación de fases, la capa orgánica se lavó con NaCl acuoso al 25% en peso (5 litros, 2,5X). A continuación, se concentró la capa orgánica hasta formar una solución 3X bajo las condiciones siguientes: 200 mbar, temp. del baño de 50°C. Se añadió EtOAc (24 litros, 12X) y se evaporó hasta formar una solución 3X bajo las condiciones siguientes: 150 mbar, temp. del baño de 50°C. Tras eliminar los sólidos mediante una filtración de pulido, se añadió EtOAc (4 litros, 2X) y se concentró a sequedad (150 mbar, temp. del baño de 50°C). La torta húmeda seguidamente se transfirió a un reactor de 50 litros dotado de un agitador mecánico, de un controlador de la temperatura y una entrada de nitrógeno. Tras añadir EtOAc, la suspensión se calentó a 70°C, obteniendo una solución homogénea 2,5X. A la solución homogénea resultante se añadió lentamente heptano (5 litros, 2,5X) a la misma temperatura. Se sembró una solución homogénea y se añadió lentamente heptano (15 litros, 7,5X) a una solución ligeramente turbia a 70°C. Tras agitar durante 0,5 horas a 70°C, la suspensión se enfrió lentamente a 60°C y se agitó durante 1 hora a 60°C. A continuación, la suspensión se enfrió lentamente hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 14 horas a la misma temperatura. Se recogieron los cristales, se lavaron con heptano (8 litros, 4X) y se secaron al vacío a 45°C, proporcionando la cetona deseada en forma de sólidos esponjosos (2,57 kg, 100% en peso según HPLC, rendimiento ajustado según la pureza: 81%).

6.6. Síntesis de triacetato de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil]-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triilo



A una solución de la cetona (4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)((3aS,5R,6S,6aS)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-il)metanona (114,7 g, 0,265 moles) en MeOH (2 litros, 17X) se añadió CeCl₃·7H₂O (118,5 g, 1,2 equiv.) y la mezcla se agitó a 20°C hasta la disolución de todos los sólidos. A continuación, la mezcla se enfrió a -78°C y se añadió NaBH₄ (12,03 g, 1,2 equiv.) en partes, de manera que la temperatura de la reacción no excediese -70°C. Se agitó la mezcla a -78°C durante 1 hora, se calentó lentamente hasta 0°C y se refrescó con solución acuosa saturada de NH₄Cl (550 mL, 5X). La mezcla se concentró al vacío para eliminar el MeOH y después se extrajo con EtOAc (1,1 litros, 10X x2) y se lavó con solución hipersalina (550 mL, 5X). Las fases orgánicas agrupadas se concentraron al vacío, proporcionando el alcohol deseado en forma de un aceite incoloro (crudo, 115 g). A este aceite incoloro se añadió AcOH (650 mL) y H₂O (450 mL) y la mezcla se calentó a 100°C y se agitó durante 15 horas. A continuación, la mezcla se enfrió a la temperatura ambiente (20°C) y se concentró al vacío, proporcionando un aceite amarillo (crudo, ~118 g). A este aceite crudo se añadió piridina (500 mL) y la mezcla se enfrió a 0°C. A continuación, se añadió Ac₂O (195 mL, ~8,0 equiv.) y la mezcla se calentó a 20°C y se agitó a 20°C durante 2 horas. La reacción se refrescó con H₂O (500 mL) y se diluyó con EtOAc (1.000 mL). La capa orgánica se separó y se concentró al vacío, eliminando el EtOAc y la piridina. El residuo se diluyó con EtOAc (1.000 mL) y se lavó con solución acuosa de NaHSO₄ (1 N, 500 mL, x2) y solución hipersalina (300 mL). Se concentró la capa orgánica, proporcionando el intermediario tetraacetato deseado en forma de una espuma amarilla (~133 g).

A una solución de tetraacetato (133 g, 0,237 moles bajo la premisa de pureza) y tiourea (36,1 g, 2,0 equiv.) en dioxano (530 mL, 4X) se añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (TMSOTf) (64,5 mL, 1,5 equiv.) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 3,5 horas. Se enfrió la mezcla a 20°C, se añadió MeI (37 mL, 2,5 equiv.) y

N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (207 mL, 5,0 equiv.) y la mezcla se agitó a 20°C durante 3 horas. A continuación, la mezcla se diluyó con éter metil-terc-butílico (MTBE) (1,3 litros, 10X) y se lavó con H₂O (650 mL, 5X x2). Se separó la capa orgánica y se concentró al vacío, proporcionando un sólido amarillo. A este sólido amarillo se añadió MeOH (650 mL, 5X), la mezcla se resuspendió a 60°C durante 2 horas y después se enfrió a 0°C y se agitó a 0°C durante 1 hora. Se filtró la mezcla y la torta se lavó con MeOH (0°C, 70 mL, x3). Se secó la torta al vacío a 45°C durante la noche, proporcionando el triacetato deseado triacetato de (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triilo (88 g, 60% en 4 etapas) en forma de un sólido amarillo pálido. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,37 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,20 (dd, J= 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,07 (m, 2H), 6,85 (m, 2H), 5,32 (t, J= 9,6 Hz, 1H), 5,20 (t, J= 9,6 Hz, 1H), 5,05 (t, J= 9,6 Hz, 1H), 4,51 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 4,38 (d, J=9,6 Hz, 1h), 4,04 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,73 (s, 3H), 1,42 (t, J= 7,2 Hz, 3H).

6.7. Síntesis alternativa de triacetato de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil]-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triilo

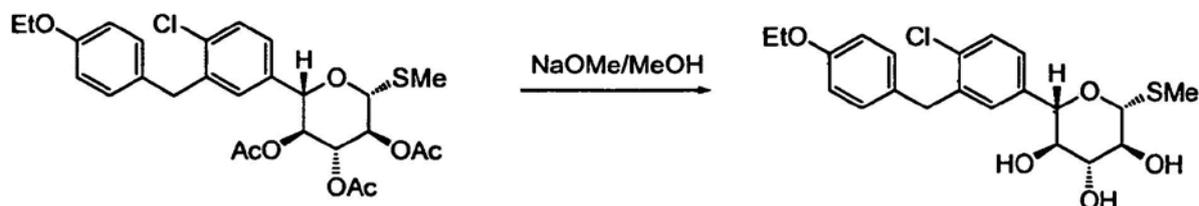
A un reactor de 50 litros bajo una atmósfera de nitrógeno se cargaron 40 litros de MeOH, seguido de la cetona (2,50 kg, 5,78 moles) y CeCl₃·7H₂O (2,16 kg, 1,0 equiv.). Se añadió metanol (7,5 litros) en forma de enjuague (en total 47,5 litros, 19X). Se añadió lentamente (35 minutos) una solución recién preparada de NaBH₄ (87,5 g, 0,4 equiv.) en solución acuosa 1 N de NaOH (250 mL) a una temperatura de entre 15°C y 25°C. A continuación, la mezcla se sometió a agitación durante 15 minutos. El análisis de HPLC de la mezcla de reacción mostró una proporción de diastereómeros de aproximadamente 90:10. La reacción se refrescó con solución acuosa al 10% en peso de NH₄Cl (2,5 litros, 1X) y la mezcla se concentró al vacío a 5X, se diluyó con agua (10 litros, 4X) y MTBE (12,5 litros, 5X). La mezcla se enfrió a 10°C y se añadió solución acuosa de HCl 6 N hasta que el pH de la mezcla alcanzó 2,0. Se continuó la agitación durante 10 minutos y se separaron las capas. Se lavó la capa orgánica con H₂O (5 litros, 2X). La capa acuosa agrupada se extrajo con MTBE (12,5 litros, 5X). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (2,5 litros, 1X) y se concentraron al vacío a 3X. Se añadió MeCN (15 litros, 6X). Se concentró nuevamente la mezcla a 10 litros (4X) y se separó cualquier residuo sólido mediante una filtración de pulido. Se lavó la torta con una cantidad mínima de MeCN.

El filtrado orgánico se transfirió a un reactor de 50 litros y se añadió una solución acuosa 20% molar previamente preparada de H₂SO₄ (61,8 mL, H₂SO₄ concentrado al 98% y 5 litros de H₂O). Se calentó la mezcla a 80°C durante 2 horas y después se enfrió a 20°C. Se refrescó la reacción con una solución acuosa saturada de K₂CO₃ (5 litros, 2X) y se diluyó con MTBE (15 litros, 6X). Se separó la capa orgánica, se lavó con solución hipersalina (5 litros, 2X) y se concentró al vacío hasta 5 litros (2X). Se añadió MeCN (12,5 litros, 5X) y la mezcla se concentró a 7,5 litros (3X).

La solución de MeCN anteriormente indicada de (3S,4R,5R,6S)-6-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)tetrahidro-2H-pirán-2,3,4,5-tetraol se enfrió a 10°C, se añadió dimetilaminopiridina (17,53 g, 2,5% molar), seguido de la adición lenta de anhídrido acético (3,23 litros, 6,0 equiv.) y trietilamina (5 litros, 2X, 6,0 equiv.), de manera que la temperatura de la mezcla se mantuviese inferior a 20°C. A continuación, se calentó la reacción a 20°C y se agitó durante 1 hora y se diluyó con MTBE (15 litros, 6X). La mezcla se refrescó lentamente con agua (7,5 litros, 3X). Se separó la capa orgánica y se realizaron lavados en secuencia con solución acuosa saturada de KHCO₃ (5 litros, 2X), NaHSO₄ 1 N (5 litros, 2X) y solución hipersalina (5 litros, 2X).

A continuación, la capa orgánica se concentró al vacío hasta 5 litros (2X). Se añadió MeCN (12,5 litros, 5X) y la mezcla se concentró a 7,5 litros (3X) (KF=0,08%). Se añadió dioxano (12,5 litros, 5X) y la solución se concentró a 7,50 litros (3X) (KF=0,02%). Se separó cualquier sólido residual mediante filtración de pulido y la torta se lavó con una cantidad mínima de dioxano (500 mL).

Al filtrado anteriormente indicado se añadió tiourea (880 g, 2,0 equiv.) y TMSOTf (1,57 litros, 1,5 equiv.). Se calentó la mezcla de reacción a 80°C durante 3 horas (conversión >97%). La mezcla se enfrió a 20°C, se añadió yoduro de metilo (541 mL, 1,5 equiv.) y dietilisopropilamina (3,02 litros, 3,0 equiv.) y la mezcla se agitó a 20°C durante 18 horas. Se añadió una carga adicional de yoduro de metilo (90 mL, 0,25 equiv.) y la mezcla se agitó a 20°C durante 1 hora. A continuación, la mezcla se diluyó con MTBE (25 litros, 10X) y se lavó con agua (12,5 litros, 5X x2). Se separó la capa orgánica y se concentró al vacío hasta ~5 litros (2X). Se añadió MeOH (12,5 litros, 5X) y la mezcla se concentró hasta 5X, proporcionando una suspensión. A continuación, la mezcla se calentó a 60°C durante 1 hora, se enfrió a 0°C y se agitó a 0°C durante 1 hora. La mezcla se filtró y la torta se lavó con MeOH (0°C, 2,5 litros, 1X x2, 1,0 litro, 0,4X). Se secó la torta al vacío a 45°C durante la noche, proporcionando el triacetato deseado (1,49 kg, 47% en 4 etapas) en forma de un sólido amarillo pálido/blanquecino.

6.8. Síntesis de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triol

A una suspensión de triacetato de (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triol (90,0 g, 0,164 moles) en MeOH (900 mL, 10X) se añadió NaOMe en MeOH (al 25% en peso, 18 mL, 0,2X) a 20°C y la mezcla se agitó a 20°C durante 2 horas hasta la desaparición de todos los sólidos. A continuación, la mezcla se concentró a 300 mL, se añadió a H₂O (1 litro) y se agitó durante 1 hora. Se filtró el sólido y se lavó con H₂O (100 mL, x3) y la torta se secó bajo vacío a 45°C durante la noche, proporcionando el tiolato de metilo deseado (67,0 g, 95%). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,38 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,11 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 6,83 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 4,35 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 4,15 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 4,10-3,95 (m, 3H), 3,64 (t, J= 8,8 Hz, 1H), 3,50 (m, 2H), 2,73 (br s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,40 (t, J= 7,2 Hz, 3H).

6.9. Preparación de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triol anhidro cristalino Forma 1 (ejemplo de referencia)

Bajo una presión de nitrógeno ligeramente positiva se cargó MeOH (12 litros) y el triacetato (1,70 kg, 3,09 moles) en un reactor de 50 litros. Se añadió metanol (5 litros) como enjuague. A continuación, a la suspensión se añadió NaOMe en MeOH (al 25% en peso, 340 mL, 0,2X) durante 15 minutos a 20°C y la mezcla se agitó a 20°C durante 2 horas, hasta la desaparición de todos los sólidos. A la mezcla se añadió lentamente agua (25,5 litros, 15X) durante 45 minutos con 5 gramos de núcleos de cristalización (DSC, 123°C). Los sólidos precipitaron y la mezcla se agitó a 120°C durante 1 hora, se enfrió a 0°C y se agitó durante 30 minutos. Se filtró el sólido y se lavó con agua (1,7 litros, 1X, x2) y la torta se secó al vacío a 45°C durante la noche, proporcionando el compuesto del título (p.f. ≈ 123°C según el pico de DSC; 1,28 kg, rendimiento de 97,7%).

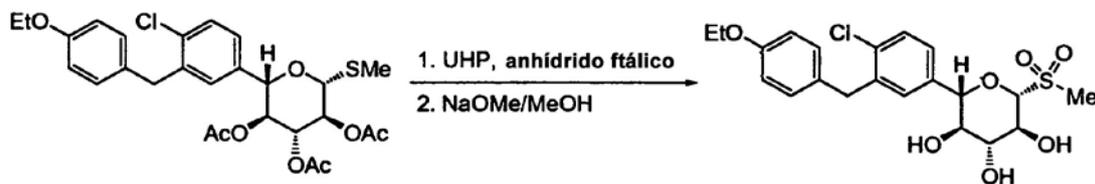
6.10. Preparación de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triol anhidro cristalino Forma 2 (ejemplo de referencia)

Bajo una presión de nitrógeno ligeramente positiva, se cargó MEK (2-butanona, 4 litros) y (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triol Forma 1 (1,49 kg) en un reactor de 50 litros. Se añadió MEK (3,45 litros) como enjuague. La mezcla se calentó a 80°C y se añadió lentamente heptano (14,9 litros, 10X) durante 1,5 horas. Se inició la precipitación de los sólidos y se cargó heptano (14,9 litros, 10X) en la mezcla durante 6 horas. Se agitó la mezcla a 80°C durante 15 horas. La mezcla se enfrió a 20°C durante 3 horas y se agitó a 20°C durante 1 hora. Se filtraron los sólidos y la torta se lavó con MEK/heptano (2,5:7,5, v/v, 1,49 litros, 1X x2), se secó bajo nitrógeno durante 12 horas y bajo vacío a 50°C durante 24 horas, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (p.f. ≈ 134°C según el pico de DSC; 1,48 kg, recuperación del 98%).

6.11. Preparación alternativa de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triol anhidro cristalino Forma 2 (ejemplo de referencia)

En un reactor de 250 litros se cargó el triacetato (10 kg) y metanol (75 kg). Se añadió metóxido sódico (1,6 kg, solución al 30%) con 5 kg de metanol a modo de enjuague. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante por lo menos 2 horas o hasta completar la reacción. Se añadió carbón (Darco G-60, 1 kg) con 5 kg de metanol a modo de enjuague. Esta mezcla se calentó a 40°C durante 1 hora, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. La torta se lavó con metanol (10 kg). Se añadió agua (100 kg) y la mezcla se concentró al vacío. Se añadieron MTBE (200 kg) y agua (50 kg) y se separaron las fases. Se lavó la capa orgánica con agua (100 kg) y se concentró al vacío. Se añadió MEK (100 kg) y la misma cantidad de solvente se destiló al vacío. Se repitieron esta adición de MEK y la destilación para secar la solución. Se añadió suficiente MEK para producir una solución de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triol en 50 litros de MEK. Esta solución se sometió a filtración de pulido y se añadió heptano (100 litros) a aproximadamente 80°C. Se añadieron núcleos de cristalización de Forma 2 (0,1 kg) seguido de la adición lenta de heptano (100 litros) a 80°C. Se continuó el calentamiento durante 8 horas adicionales a 80°C, se enfrió a 20°C durante por lo menos 3 horas, se mantuvo a esta temperatura durante por lo menos 2 horas, se filtró y se lavó con MEK/heptano. La torta se secó a 50°C al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (6,6 kg, rendimiento de 86%).

6.12. Síntesis de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-6-(metilsulfonil)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triol



5

A una mezcla de urea-peróxido de hidrógeno (UHP, 92,34 g, 6,0 equiv.) y anhídrido ftálico (72,70 g, 3,0 equiv.) se añadió MeCN (720 mL) y MeOH (180 mL). La mezcla se agitó a 20°C hasta la disolución de todos los sólidos. A continuación, se añadió una solución de triacetato de (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triilo (90,00 g, 0,163 moles) en MeCN (540 mL, 6X) y la mezcla se agitó a 20°C durante 7 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (900 mL, 10X) y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (900 mL, 450 mL) y H₂O (450 mL). A continuación, la capa orgánica se concentró al vacío, proporcionando un sólido blanco (~95 g). Al sólido blanco anteriormente indicado se añadió MeOH (900 mL) y después NaOMe en MeOH (al 25% en peso, 18 mL, 0,2X) y la mezcla se agitó a 20°C durante 3 horas hasta la desaparición de todos los sólidos. La mezcla se concentró hasta 300 mL y se añadió lentamente a H₂O (1.350 mL) bajo agitación. Se continuó la agitación durante 1 hora. Se filtró el sólido y se lavó la torta con H₂O (90 mL, x2) y se secó bajo vacío a 45°C durante la noche, proporcionando la sulfona deseada (71,4 g, 96%). RMN¹H (CDCl₃) δ 7,35 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,081 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,58 (br s, 1H), 4,51 (br s, 1H), 4,42 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,24 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 4,10-3,90 (m, 4H), 3,74 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,36 (br s, 1H), 2,81 (s, 3H), 1,37 (t, J= 7,2 Hz, 3H).

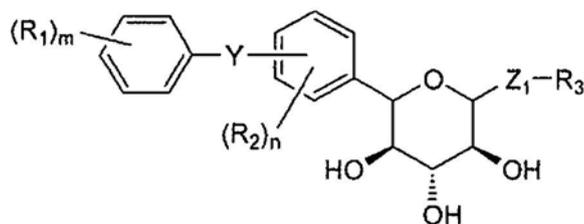
10

15

REIVINDICACIONES

1. Método de preparación de un compuesto de fórmula I:

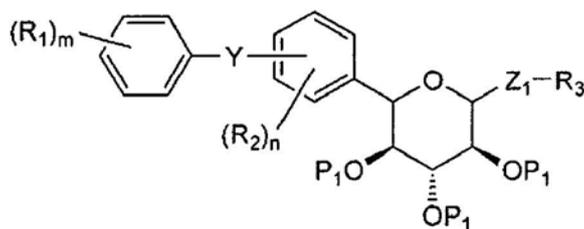
5



I

o una sal del mismo, que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula II:

10



II

con una base bajo condiciones suficientes para proporcionar el compuesto de fórmula I, en el que:

15

Y es O, S, NR₄ ó C(R₄)₂;

Z₁ es O, S, SO ó SO₂;

cada P₁ es, independientemente, un grupo protector de hidroxilo estable bajo condiciones ácidas;

cada R₁ es, independientemente, hidrógeno, halógeno, ciano, OR_{1A}, SR_{1A} ó alquilo opcionalmente sustituido;

20

cada R_{1A} es, independientemente, hidrógeno o alquilo o arilo opcionalmente sustituido;

cada R₂ es, independientemente, hidrógeno, halógeno, ciano, OR_{2A}, SR_{2A} o alquilo opcionalmente sustituido;

cada R_{2A} es, independientemente, hidrógeno o alquilo o arilo opcionalmente sustituido;

25

R₃ es alquilo, arilo o heterociclo opcionalmente sustituidos;

cada R₄ es, independientemente, hidrógeno o alquilo o arilo opcionalmente sustituidos;

n es 1 a 3;

m es 1 a 3;

"alquilo" se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal, ramificada y/o cíclico ("cicloalquilo") que presenta entre 1 y 20 átomos de carbono e incluye hidrocarburos saturados, así como fracciones alqueno y alquino;

30

"arilo" se refiere a un anillo aromático o a un sistema de anillos aromático o parcialmente aromático compuesto de átomos de carbono e hidrógeno;

"heterociclo" se refiere a un anillo o sistema de anillos aromático, parcialmente aromático o no aromático, monocíclico o policíclico, que comprende carbono, hidrógeno y por lo menos un heteroátomo;

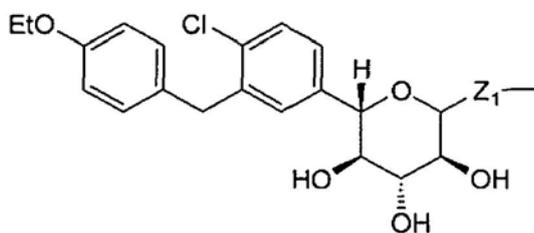
35

"alqueno" se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal, ramificada y/o cíclico que presenta entre 2 y 20 átomos de carbono y que incluye por lo menos un doble enlace carbono-carbono; y

"alquino" se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal, ramificada o cíclico que presenta entre 2 y 20 átomos de carbono, y que incluye por lo menos un triple enlace carbono-carbono.

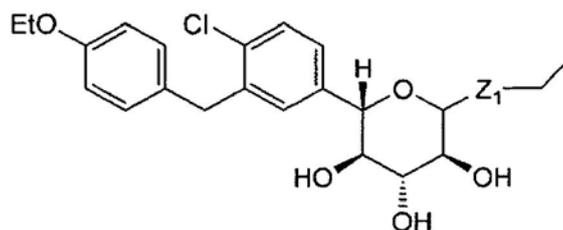
40

2. El método según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula I presenta la fórmula:



5

ó

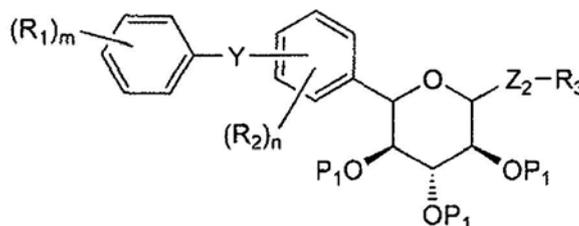


en el que Z₁ es S ó SO₂

10

3. El método según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula II se prepara mediante oxidación (por ejemplo utilizando un compuesto peroxi, tal como m-clorofenilperácido, ácido peracético, oxona o una mezcla de peróxido de hidrógeno o complejo de peróxido de hidrógeno (por ejemplo urea-peróxido de hidrógeno) y anhídrido ácido (por ejemplo anhídrido ftálico)) un compuesto de fórmula II(a):

15



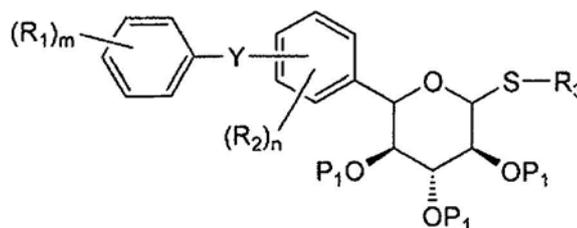
II(a)

en el que Z₂ es S ó SO.

20

4. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende además cristalizar el compuesto de fórmula I.

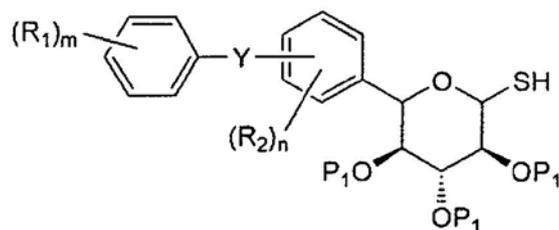
5. Método de preparación de un compuesto de fórmula II(b):



II(b)

25

o una sal del mismo, que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula II(c):



II(c)

con un compuesto de fórmula R_3X bajo condiciones suficientes para proporcionar el compuesto de fórmula **II(b)**, en el que:

5 X es bromo, yodo, alcanosulfoxi o alcoxisulfoxi;

Y es O, S, NR_4 o $C(R_4)_2$;

cada P_1 es, independientemente, un grupo protector de hidroxilos estable bajo condiciones ácidas;

cada R_1 es, independientemente, hidrógeno, halógeno, ciano, OR_4 , SR_4 , o alquilo opcionalmente sustituido;

10 cada R_2 es, independientemente, hidrógeno, halógeno, ciano, OR_4 , SR_4 o alquilo opcionalmente sustituido;

R_3 es alquilo, arilo o heterociclo opcionalmente sustituidos;

cada R_4 es, independientemente, hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

n es 1 ó 2;

15 m es 1 ó 2; en el que "alquilo" se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal, ramificada y/o cíclica ("cicloalquilo") que presenta entre 1 y 20 átomos de carbono e incluye hidrocarburos saturados, así como fracciones alqueno y alquino;

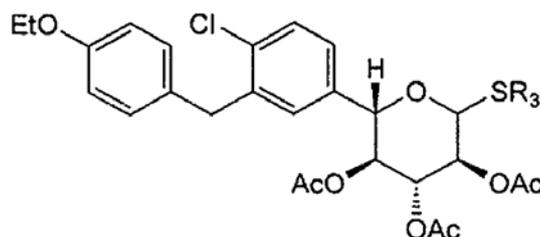
"arilo" se refiere a un anillo aromático o a un sistema de anillos aromático o parcialmente aromático compuesto de átomos de carbono e hidrógeno;

20 "heterociclo" se refiere a un anillo o sistema de anillos aromático, parcialmente aromático o no aromático, monocíclico o policíclico, que comprende carbono, hidrógeno y por lo menos un heteroátomo;

"alqueno" se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal, ramificada y/o cíclica que presenta entre 2 y 20 átomos de carbono y que incluye por lo menos un doble enlace carbono-carbono; y

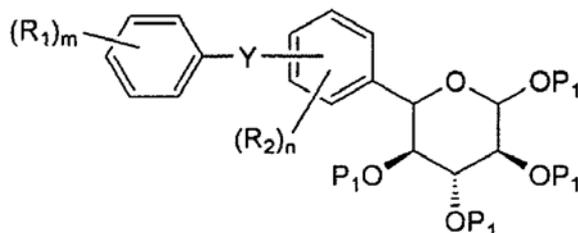
25 "alquino" se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal, ramificada o cíclica que presenta entre 2 y 20 átomos de carbono, y que incluye por lo menos un triple enlace carbono-carbono.

6. El método según la reivindicación 5, en el que el compuesto de fórmula **II(b)** presenta la fórmula:



30

7. El método según la reivindicación 5, en el que el compuesto de fórmula **II(c)** se prepara poniendo en contacto un compuesto de fórmula **II(d)**:



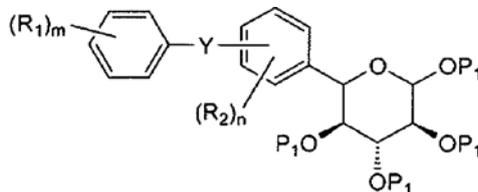
II(d)

35

con un ácido de Lewis (por ejemplo trifluorometanosulfonato de trimetilsililo) y tiourea bajo condiciones suficientes para proporcionar el compuesto de fórmula **II(c)**.

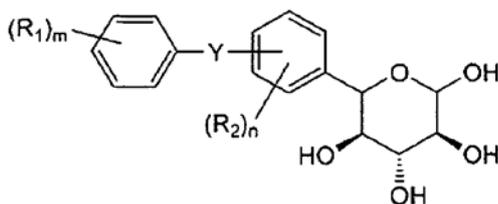
8. Método de preparación de un compuesto de fórmula **II(d)**:

5



II(d)

o una sal del mismo, que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula **II(e)**:



II(e)

10

con una sal de P_1X^m bajo condiciones suficientes para la formación del compuesto de fórmula **II(d)**, en el que:

15

X^m es cloro, bromo, yodo, alquilcarboxi, alcanosulfoxi o alcoxisulfoxi;

Y es O, S, NR_4 o $C(R_4)_2$;

cada P_1 es, independientemente, un grupo protector de hidroxilo estable bajo condiciones ácidas;

cada R_1 es, independientemente, hidrógeno, halógeno, ciano, OR_4 , SR_4 o alquilo opcionalmente sustituido;

20

cada R_2 es, independientemente, hidrógeno, halógeno, ciano, OR_4 , SR_4 o alquilo opcionalmente sustituido;

cada R_4 es, independientemente, hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

n es 1 ó 2;

m es 1 ó 2;

25

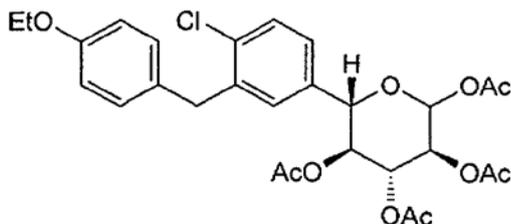
"alquilo" se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal, ramificada y/o cíclica ("cicloalquilo") que presenta entre 1 y 20 átomos de carbono y que incluye hidrocarburos saturados, así como fracciones alqueno y alquino;

"alqueno" se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal, ramificada y/o cíclica que presenta entre 2 y 20 átomos de carbono y que incluye por lo menos un doble enlace carbono-carbono; y

30

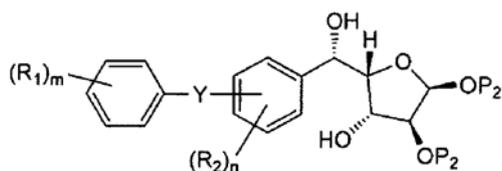
"alquino" se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal, ramificada y/o cíclica que presenta entre 2 y 20 átomos de carbono y que incluye por lo menos un triple enlace carbono-carbono.

9. El método según la reivindicación 8, en el que el compuesto de fórmula **II(d)** presenta la fórmula:



35

10. El método según la reivindicación 8, en el que el compuesto de fórmula **II(e)** se prepara poniendo en contacto un compuesto de fórmula **III(a)**:



III(a)

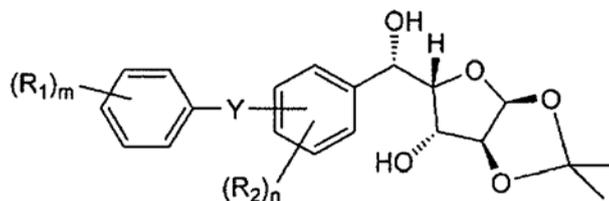
con un ácido bajo condiciones suficientes para proporcionar el compuesto de fórmula II(e), en el que cada P_2 es, independientemente, $C(O)R_6$, o ambos P_2 s conjuntamente proporcionan $C(R_6)_2$, en el que cada R_6 es, independientemente, alquilo, arilo, alquilarilo o arilalquilo;

5 en el que "arilo" se refiere a un anillo aromático o un sistema de anillos aromático o parcialmente aromático compuesto de átomos de carbono e hidrógeno;

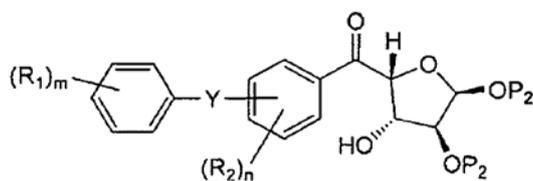
"alquilarilo" se refiere a una fracción arilo unida a una fracción alquilo;

"arilalquilo" se refiere a una fracción arilo unida a una fracción alquilo.

10 11. El método según la reivindicación 10, en el que el compuesto de fórmula III(a) presenta la fórmula:

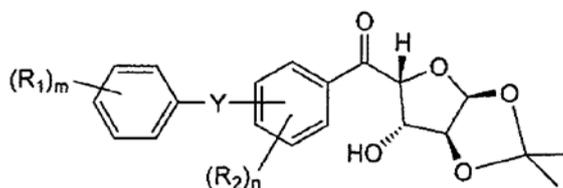


15 12. El método según la reivindicación 10, en el que el compuesto de fórmula III(a) se prepara reduciendo un compuesto de fórmula III(b):

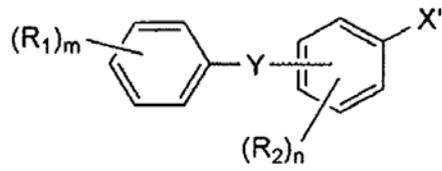


III(b)

20 13. El método según la reivindicación 12, en el que el compuesto de fórmula III(b) presenta la fórmula:

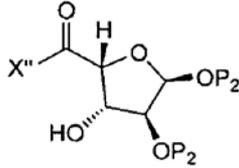


25 14. El método según la reivindicación 12, en el que el compuesto de fórmula III(b) se prepara poniendo en contacto un compuesto de fórmula IV:



IV

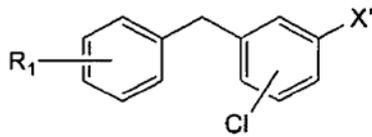
con un compuesto de fórmula V:



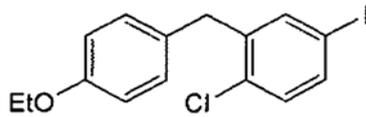
V

5 bajo condiciones suficientes para proporcionar el compuesto de fórmula III(b), en el que: X' es bromo o
 10 yodo; y X'' es un grupo saliente (por ejemplo amino, alcoxi-amino, hidroxilo, halógeno, alcoxi, fenoxi, carboxi, sulfoxi).

15. El método según la reivindicación 14, en el que el compuesto de fórmula IV presenta la fórmula:

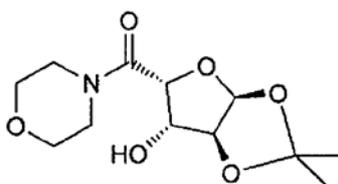


o en el que el compuesto de fórmula IV presenta la fórmula:

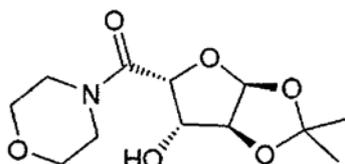


15

16. El método según la reivindicación 14, en el que el compuesto de fórmula V presenta la fórmula:



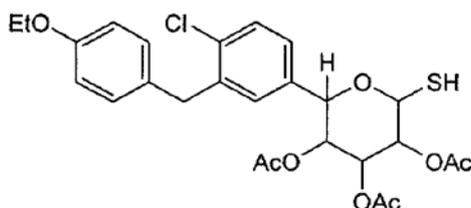
- 5 17. Método de preparación de ((3aS,5R,6S,6aS)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-il)(morfolino)metanona:



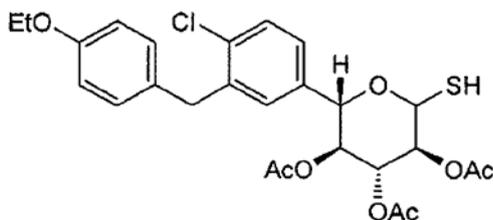
- 10 que comprende poner en contacto ácido (3aS,5R,6S,6aS)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-carboxílico con morfolina bajo condiciones suficientes para proporcionar (3aS,5R,6S,6aS)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-il)(morfolino)metanona.

- 15 18. El método según la reivindicación 17, en el que el ácido (3aS,5R,6S,6aS)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-carboxílico se prepara mediante la oxidación de (3aS,5S,6R,6aS)-5-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-ol bajo condiciones suficientes para proporcionar ácido (3aS,5R,6S,6aS)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-carboxílico, y en el que el (3aS,5S,6R,6aS)-5-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-ol se prepara mediante
20 ciclización de L-(-)-xilosa en presencia de acetona bajo condiciones suficientes para proporcionar (3aS,5S,6R,6aS)-5-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-ol.

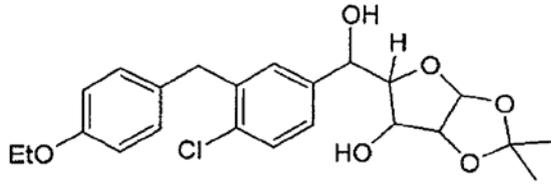
19. Compuesto de fórmula:



- 25 o una sal del mismo;
ó

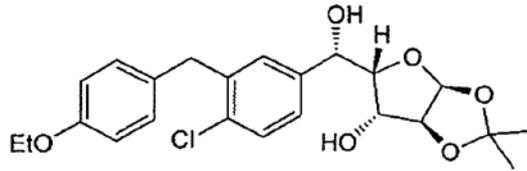


- 30 o una sal del mismo;
ó



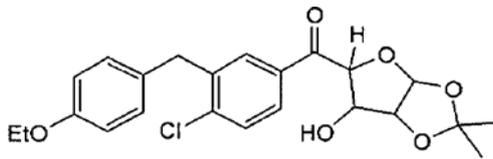
o una sal del mismo;
ó

5



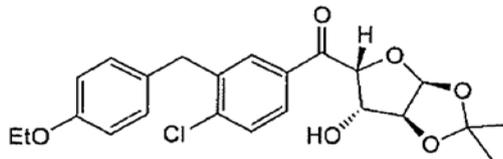
o una sal del mismo;
ó

10



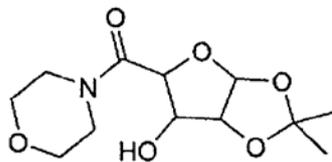
o una sal del mismo;
ó

15



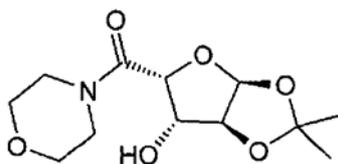
o una sal del mismo;
ó

20

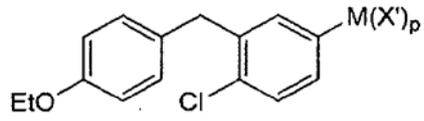


o una sal del mismo;
ó

25

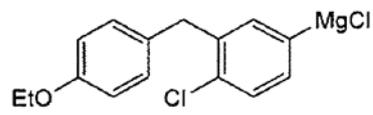


o una sal del mismo;
ó



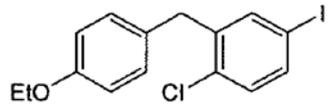
5

en el que M es Na, K, Li o Mg; X' es cloro, bromo o yodo, y p es 1 ó 2;
ó



10

ó



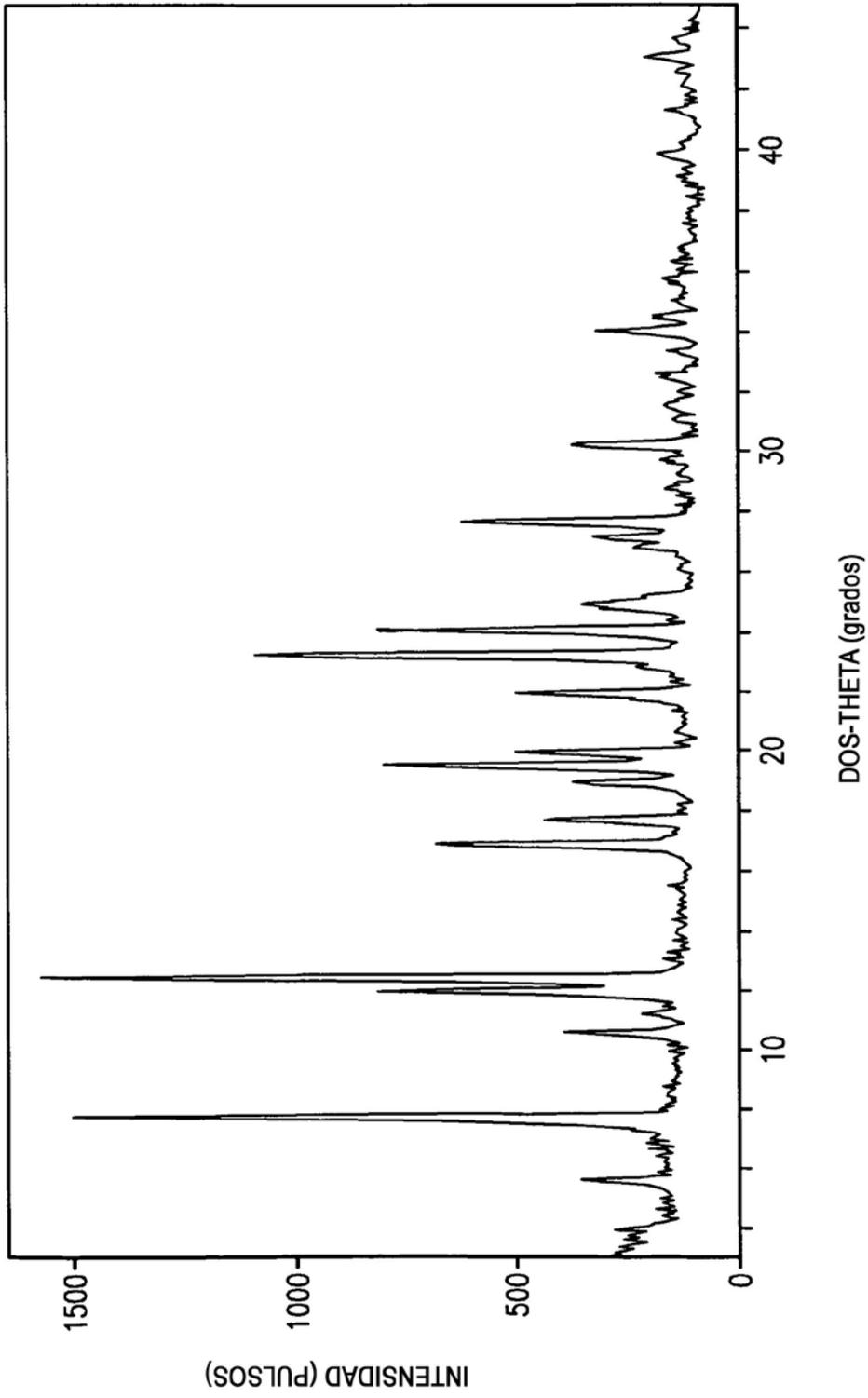


FIG. 1

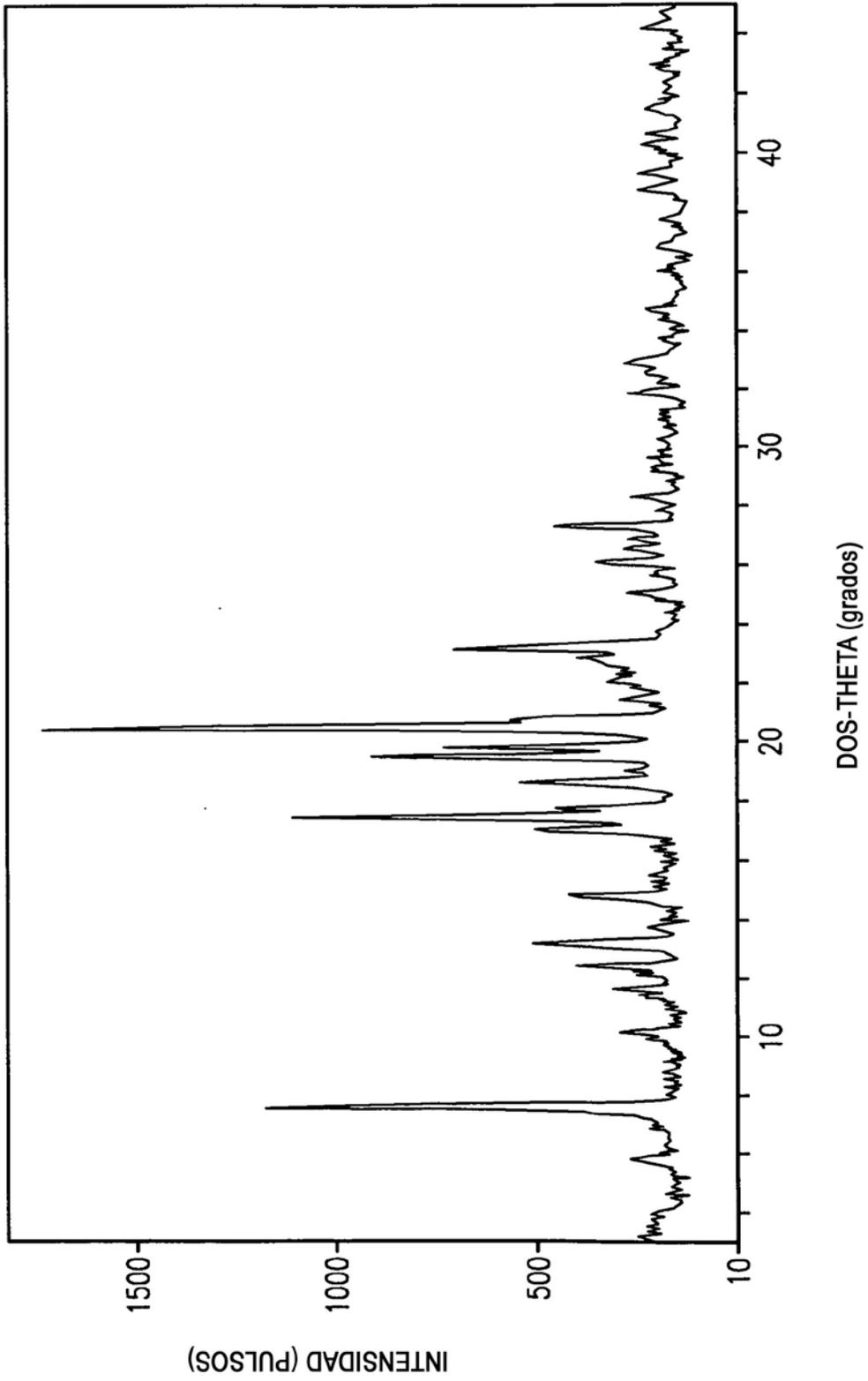


FIG. 2

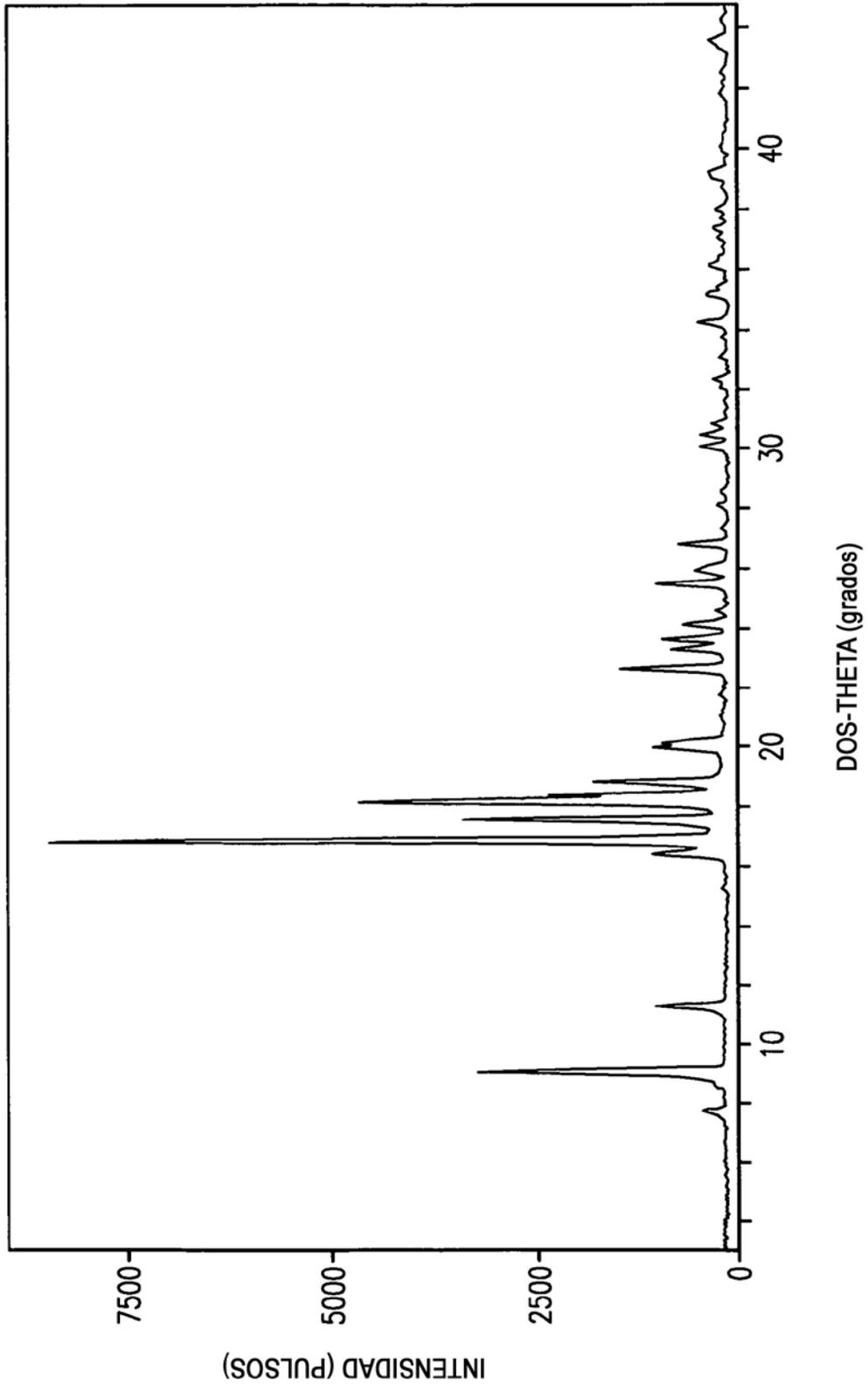


FIG. 3

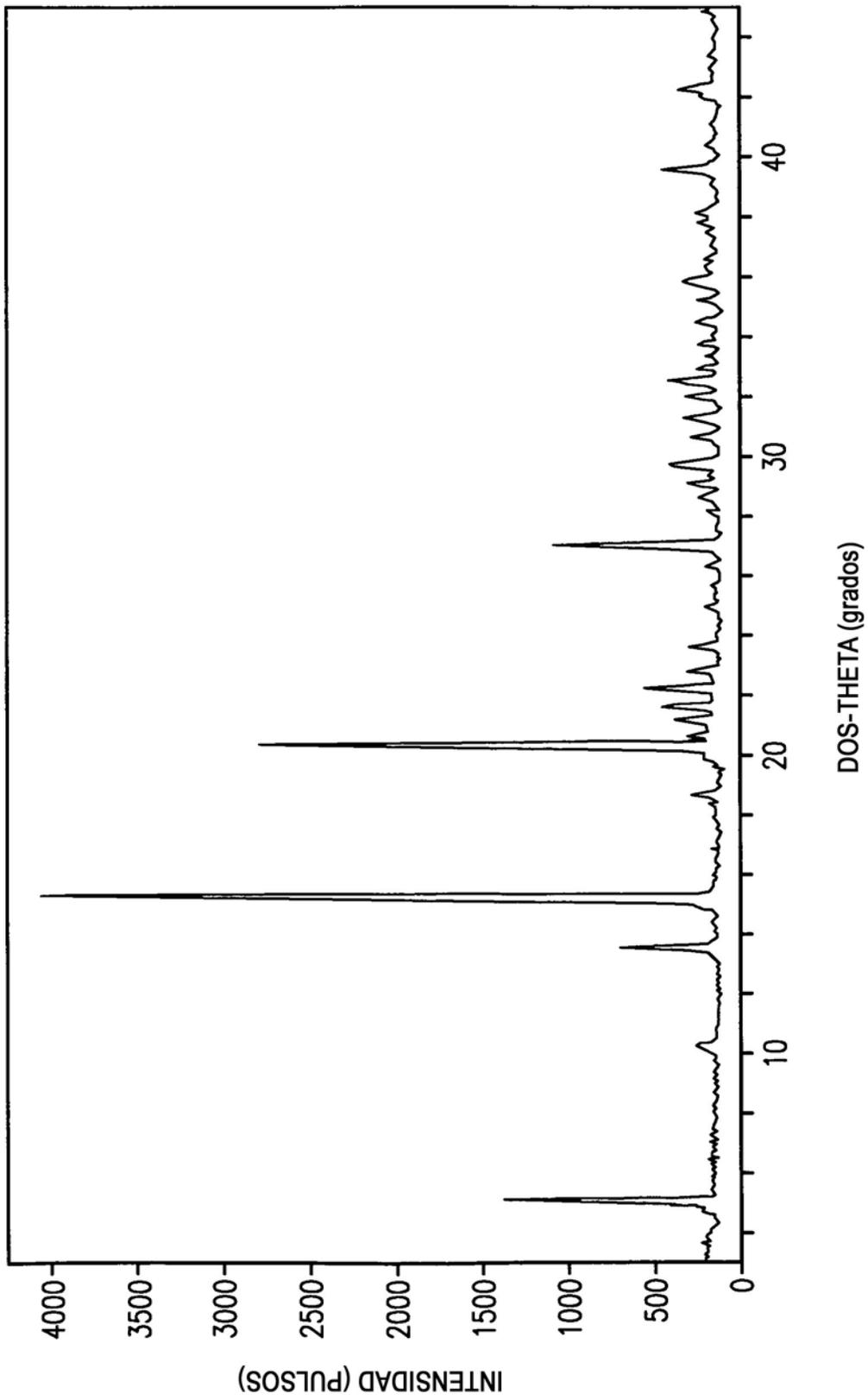


FIG. 4