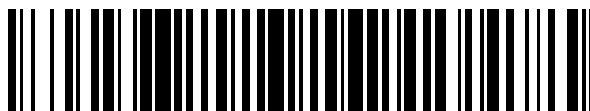


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 490 143**

51 Int. Cl.:

A61K 31/445 (2006.01)

C07D 211/42 (2006.01)

C07D 493/04 (2006.01)

C07D 211/46 (2006.01)

C07D 309/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.05.2008** **E 08795866 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.06.2014** **EP 2152265**

54 Título: **Nuevo método para preparar isofagomina y sus derivados**

30 Prioridad:

22.05.2007 US 939519 P

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

03.09.2014

73 Titular/es:

AMICUS THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
1 Cedar Brook Drive
Cranbury, NJ 08512, US

72 Inventor/es:

MUGRACE, BENJAMIN;
TRETYAKOV, ALEXANDER;
FUERST, DAN;
SHETH, KAMLESH A.;
RYBCZYNSKI, PHILIP J. y
ZHU, XIAOXIANG

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 490 143 T3

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

DESCRIPCIÓN

Nuevo método para preparar isofagomina y sus derivados

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención proporciona procesos e intermediarios nuevos para la fabricación de isofagomina, y sus sales para utilizar como composiciones farmacéuticas.

10 ANTECEDENTES

Los iminoazúcares son potentes inhibidores de glucosidasas. Los azaazúcares de la familia de isofagomina son inhibidores de α -glucosidasas de retención de configuración debido a la formación de una interacción electroestática fuerte entre un nitrógeno endocíclico protonado en el centro anomérico del iminoazúcar y el nucleófilo catalítico de la enzima. Los inhibidores imitan el estado de transición en la hidrólisis del enlace glucosídico. La isofagomina, (3R,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-hidroximetilpiperidina, también conocida como IFG, es un inhibidor de la glucosidasa que se sintetizó previéndose que sería efectivo como un inhibidor de la glucógeno fosforilasa hepática para el tratamiento de la diabetes (ver el documento de los Estados Unidos 5.844.102 de Sierks et al., y 5.863.903 de Lundgren et al.

La sal de tartrato de IFG, su producción y su uso para tratar la enfermedad de Gaucher también se han descrito en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. de Serie 11/752.658.

IFG y derivados de IFG

La IFG y/o derivados de IFG N-alquilados se describen en los siguientes documentos: Patentes de los Estados Unidos 5.844.102 de Sierks, 5.863.903 de Lundgren y 6.046.214 de Kristiansen et al.; Jespersen et al., *AngewChem., Int. ed. Engl.* 1994; 33: 1778-9; Dong et al., *Biochem.* 1996; 35:2788; Schuster et al., *Bioorg Med Chem Lett.* 1999;9(4):615-8; Andersch et al., *Chem. Eur. J.* 2001; 7: 3744-3747; Jakobsen et al., *Bioorg Med Chem.* 2001; 9: 733-44; Pandey et al., *Synthesis.* 2001: 1263-1267; Zhau et al., *Org Lett.* 2001;3(2):201-3; Best et al., *Can. J. Chem./Rev. Can. Chim.* 2002; 80(8): 857-865; Liu et al., *J. Carbohydr Chem.* 2004;23: 223-238; Mehta et al., *Tetrahedron Letters* 2005; 41(30):5747-5751; Ouchi et al., *J Org Chem.* 2005;70(13):5207-14; y más recientemente, Meloncelli et al., *Australian Journal of Chemistry.* 2006; 59(11) 827-833. La síntesis del estereoisómero L se describe en Panfil et al., *J. Carbohydr Chem.* 2006; 25: 673-84.

En pocas palabras, Jespersen describió primero la síntesis de IFG en una síntesis de seis etapas que comenzó a partir de 1,6: 2,3-dianhidro-4-O-bencil- β -D-manopiranosas. Este método empleó la introducción de un grupo hidroximetilo en C-7 por apertura de epóxido con bromuro de vinilmagnesio, seguida de ozonólisis en etanol para proporcionar 1,6-anhidro-4-O-bencil- α -D-glucopiranosas. La hidrólisis del enlace anhidro con ácido sulfúrico y escisión de la cadena de carbono oxidativa proporcionó una pentodialdosa, que se ciclizó por aminación reductora con amoníaco para producir el derivado de 4-O-bencilo de IFG. El grupo protector se retiró mediante hidrogenación en condiciones ácidas (hidrógeno y paladio sobre carbono) para producir la sal HCl de IFG.

Dong et al, describieron la síntesis de derivados de disacáridos de IFG.

Jakobsen describió la síntesis de IFG y derivados de IFG N-sustituídos a partir de acroleína, y la preparación de derivados de N-alquilo mediante alquilación directa de IFG bencilada 3-O. Dichos derivados de N-alquilo incluyen N-metilo, butilo, alilo, propin-3-ilo, 1-dodecilo, acetilo, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$, bencilo, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, $\text{NO}_2\text{PhCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-Ph}$, ciclohexilprop-3-ilo y $\text{CH}_2\text{CH=CHPh}$.

Pandey describió la ciclización del catión radical de α -trimetilsililmetilamina generado por PET a un resto acetileno amarrado, para la generación de un grupo aminometilo junto a un estereocentro (1-[Bencil(trimetilsilil-metil)amino]-1,4,5-tridesoxi-2,3-O-(1-metiletilideno)-treo-pent-4-initol), comenzando con ácido tartárico, en la síntesis de inhibidores de glucosidasa de tipo 1-N-iminoazúcar, incluida la isofagomina.

Andersch describió la síntesis de IFG comenzando con D-arabinosa mediante la aplicación de un método de oxidación de C-4 a α -D-arabino-piranosida de bencilo. La reacción posterior de Henry de la aldacetosa obtenida con nitrometano proporcionó los precursores de carbohidratos ramificados requeridos, lo cual resultó en IFG (rendimiento general de 17-21%).

Best et al. describieron la síntesis de IFG a partir de D-xilosa, la cual se convirtió en 2,3-O-isopropilideno- β -L-xilopiranosida de bencilo por medio de un imidacilato derivado, que se convirtió luego en un nitrilo que, tras reducción y manipulaciones del grupo protector, proporcionó 4-C-aminometil-4-desoxi- α -D-arabinósido de bencilo. La aminación reductora con hidrógeno y paladio sobre carbono resultó en HCl de isofagomina.

Liu describió la síntesis de análogos de IFG (3R,4R,5R)-N-(2-fosfonoetil)-3,4-dihidroxi-5-hidroximetil-piperidina, (3R,4R,5R)-N-(2-fosfonoetil)-3,4-dihidroxi-5-hidroxi-metilpiperidina y (3R,4R,5R)-N-(10-cloro-9-antracenometil)-3,4-dihidroxi-5-hidroxi-metilpiperidina mediante alquilación directa de la azaazúcar correspondiente.

Ouchi et al. describieron la síntesis de 1-azaazúcares incluida IFG comenzando con N-Boc-5-hidroxi-3-piperidina por medio de epoxidación estereoselectiva del derivado de vinilo de *tert*-butildifenilsililcloruro intermedio, seguida de escisión oxidativa del grupo vinilo a un aldehído y luego reducción y desprotección para producir IFG. Schuster et al. divulgaron derivados de metilo e hidroximetilo de IFG que se generaron por medio de la formación de un enlace C-C catalizado por aldolasa.

Mehta et al. describieron la síntesis estereoselectiva de análogos de isofagomina a partir de un intermediario de ciclopenteno adecuadamente funcionalizado extraído del armazón de norbornilo. La aminación reductora doble o las alquilaciones inter e intramoleculares son las etapas principales en la construcción del anillo de piperidina. Los derivados de isofagomina exhiben actividad inhibitoria moderada en ensayos de enzimas.

Ouchi et al. describen la síntesis de IFG a partir de N-Boc-5-hidroxi-3-piperidina quiral por medio de epoxidación estereoselectiva y escisión de anillo regioselectiva de una forma altamente estéreo-controlada.

Zhau et al. describen la síntesis de IFG mediante 1,2-reducción de piridinas sustituidas comenzando con nicotinato de metilo.

IFG para el tratamiento de enfermedades

Se ha demostrado que la isofagomina y los compuestos relacionados son efectivos para aumentar la actividad de la enzima lisosomal β -glucocerebrosidasa (también conocida como GCasa). Ver las patentes de los Estados Unidos 6.158.583, 6.916.839 y 7.141.582, y las Solicitudes de Patente de los Estados Unidos Nos. de Serie. 10/988.428 y 10/988.427, ambas presentadas el 12 de noviembre de 2004. Sorprendentemente se encontró que inhibidores específicos de enzimas podían unirse con especificidad a la enzima durante su síntesis, estabilizando el plegamiento de proteínas en el RE, pero podían disociarse de la enzima en su ubicación nativa en el lisosoma, aumentando de ese modo la actividad enzimática mediante un aumento del nivel de enzima procesada en lugar de degradada. IFG, un inhibidor de la GCasa, se une en el sitio activo de la enzima de tipo silvestre y la GCasa mutante y estabiliza la enzima durante la síntesis y el procesamiento (Steet et al., *Biochem Pharmacol.* 2007;73(9):1376-83; Lieberman et al., *Nature Chem Biol.* 2007;3(2):101-7). Debido a que la IFG puede disociarse del sitio activo, el efecto neto de la unión de IFG es un aumento en el procesamiento de GCasa, tráfico al lisosoma y actividad.

Cabe destacar que la IFG ha demostrado restaurar el procesamiento, tráfico y actividad de formas mutantes de GCasa que son inestables debido a mutaciones de sentido erróneo y se degradan. En ausencia de la "chaperona farmacológica", la proteína enzimática mutada se pliega mal en el RE (Ishii et al., *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1996; 220: 812-815), se retarda su maduración para formar un producto final y posteriormente se degrada por el mecanismo de degradación asociado al RE. La GCasa mutante homocigota se asocia con la enfermedad de Gaucher de almacenamiento lisosomal. *In vitro*, se ha demostrado que la IFG aumenta la actividad de GCasa mutante en fibroblastos de pacientes con Gaucher (ver las Patentes de los Estados Unidos Nos. 6.583.158, 6.916.829 y 7.141.582. *In vivo*, el tratamiento con IFG aumenta la actividad de GCasa y mejora el fenotipo en un modelo de ratón de la enfermedad de Gaucher que expresa mutaciones en el gen de α -glucocerebrosidasa (Gba) (datos no publicados). Recientemente se ha demostrado que el tartrato de IFG aumenta la actividad de GCasa humana en voluntarios saludables hasta 3,5 veces en pruebas clínicas de Fase 1. En pruebas clínicas de Fase 2, el tartrato de IFG también ha demostrado un aumento en la actividad de GCasa en pacientes con Gaucher que expresan determinadas mutaciones de sentido erróneo que crean GCasa mal plegada.

Además, existe una conexión bien establecida entre mutaciones en el gen que codifica la enfermedad de Parkinson. En un estudio, se encontró que pacientes con parkinsonismo extraño, de inicio temprano, resistente al tratamiento tienen al menos un alelo con una mutación de sentido erróneo Gba, incluidos individuos homocigotos y heterocigotos para N370S, una mutación que generalmente se asocia con la enfermedad no neuronopática tipo 1 (Tayebi et al., *Mol. Genet. Metab.* 2003; 79: 104-109). En otro estudio, se evaluaron judíos asquenazíes con enfermedad de Parkinson idiopática para seis mutaciones de Gba (N370S, L444P, 84GG, V394L, y R496H) siendo la mayoría heterocigotos para mutaciones de Gba conocidas (Aharon-Peretz et al., *New Eng. J. Med.* 2004; 351: 1972-77). Las enfermedades de Parkinson y Gaucher también comparten algunas características patológicas, incluidas pérdida neuronal, astrogliosis y la presencia de inclusiones de α -sinucleína con cuerpos de Lewy en neuronas hipocámpicas (la región CA2-4) (Wong et al., *Mol. Genet. Metabol.* 2004; 38: 192-207).

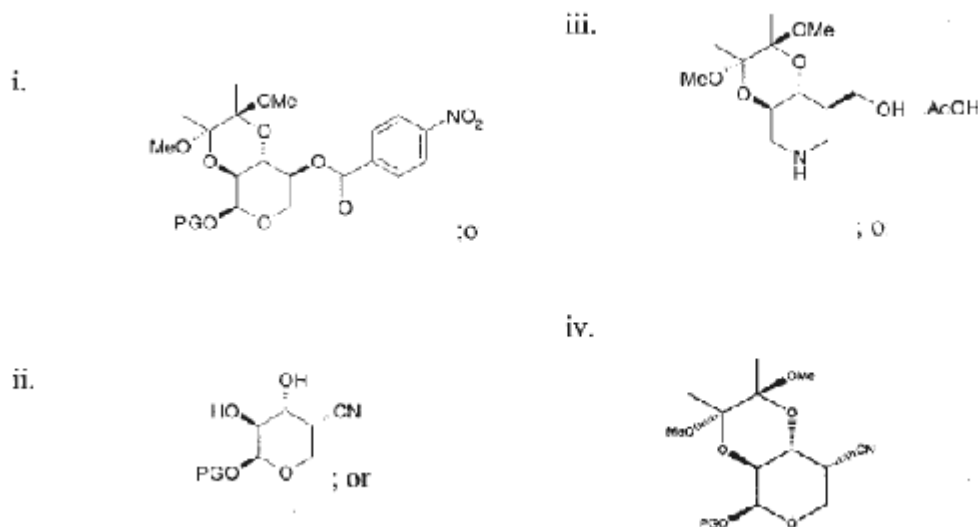
COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona un método para preparar isofagomina o sus sales con HCl, HBr, HClO₄, H₃PO₄, H₂SO₄ o un ácido carboxílico, que comprende:

- i. proteger el grupo hidroxilo anomérico de la D-(-)-arabinosa haciéndolo reaccionar con un alcohol seleccionado entre alcohol bencílico, un alcohol metoxibencílico, un alcohol clorobencílico, difenilmetanol, metanol, etanol, isopropanol y alcohol ciclohexilmetílico para formar un glucósido;
- ii. proteger los grupos 2- y 3-hidroxilo mediante una reacción de dicho glucósido con una 1,2-diona tal como 1,2-butanodiona, 2,3-butanodiona, 1,2-ciclohexanodiona, 1,2-difeniletanodiona o 9,10-fenantrenoquinona, o un dialquiactal dimetilactal de los mismos, para formar un derivado de arabinosa triprotegido;
- iii. invertir dicho derivado de arabinosa triprotegido para obtener un derivado de xilosa triprotegido mediante:
 - a) activación del derivado de arabinosa mediante el reemplazo del OH con un grupo saliente de tipo sulfonato tal como p-toluenosulfonato, metanosulfonato o trifluorometanosulfonato; seguido por el desplazamiento con inversión mediante una reacción con un nitrito de un metal alcalino o alcalinotérreo o un nitrito de tetraalquilamonio; o
 - b) la reacción del derivado de arabinosa con un ácido nitrobenzoico tal como un ácido carboxílico de tipo ácido 4-nitrobenzoico, ácido 2,4-nitrobenzoico o ácido 3,5-nitrobenzoico en las condiciones de Mitsunobu para obtener un éster invertido; seguido de saponificación del éster invertido utilizando una base de un metal alcalino en un disolvente alcohólico;
- iv. convertir dicho derivado de xilosa en un derivado nitrilado de arabinosa triprotegido con inversión de la configuración mediante el reemplazo del OH con un grupo saliente tal como p-toluenosulfonato, metanosulfonato o trifluorometanosulfonato; seguido por el desplazamiento con inversión por reacción con un cianuro de un metal alcalino o alcalinotérreo o un cianuro de tetraalquilamonio; y
- v. convertir el nitrilo triprotegido en el producto requerido mediante:
 - a) la conversión de dicho nitrilo en un diol protegido por eliminación del grupo protector de tipo acetal de las posiciones 2 y 3 utilizando un ácido en agua o un sistema codisolvente acuoso; e
 - b) hidrogenación catalítica para lograr la reducción del nitrilo, desprotección, cierre del anillo e hidrogenación de la imina cíclica intermedia en un único paso;

donde los pasos (a) y (b) se llevan a cabo en cualquier orden.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula:



donde PG es bencilo, metoxibencilo, clorobencilo, difenilmetilo, metilo, etilo, isopropilo o ciclohexilmetilo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Definiciones

Los términos y abreviaturas utilizados en esta memoria descriptiva en general tienen sus significados comunes en la técnica, dentro del contexto de esta invención y el contexto específico en el que se usa cada término. A continuación, o en cualquier otra parte en la memoria descriptiva, se describen determinados términos y abreviaturas para proporcionar orientación adicional al profesional en la descripción de los métodos y composiciones de la invención.

"CsF" significa fluoruro de cesio.

"DMA" significa N,N-dimetilamina.

"DMF" significa N,N-dimetilformamida.

"NMP" significa N-metilpirrolidona.

"DMSO" significa dimetilsulfóxido.

"LG" significa Grupo Saliente

"MTBE" significa metil terc-butil éter.

"Pd/C" significa paladio sobre carbono.

"Pd(OH)₂/C" significa hidróxido de paladio sobre carbono en cualquiera de sus formas variantes, incluido el catalizador de Pearlman de las manifestaciones denominadas catalizador Degussa.

5 "PG" y "PG²" significa un grupo protector hidroxilo.

"PtO₂" significa óxido de platino, incluidas formas hidratadas.

"THF" significa tetrahidrofurano.

"TLC" significa cromatografía de capa fina.

"Bn" significa bencilo.

10

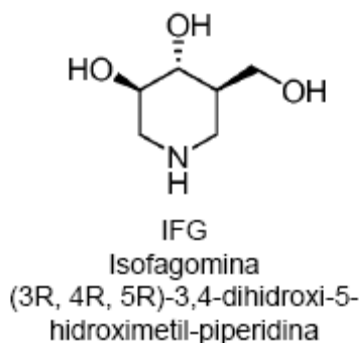
El término "grupo protector hidroxilo" o "PG" o "PG²" incluye cualquier grupo protector común para hidroxilo conocido por un experto en la técnica para evitar reacciones no deseadas, tales como, a modo no taxativo, 4-metoxibencilo, bencilo, trimetilsililo, acetales, cetales y dicetales fusionados. "PG" y "PG²" pueden ser iguales o diferentes.

15

El término "grupo protector" o LG incluye grupos salientes conocidos por los expertos en la técnica tales como, a modo no taxativo, sulfonatos de alquilo y arilo (tales como bencenosulfonato, tosilato, mesilato), haluros (tales como I, Br, y Cl), carboxilatos (tales como acetatos y trifluoroacetatos) y grupos cianato (tal como tiocianato).

20

La abreviatura "IFG" significa isofagomina o (3R, 4R, 5R)-3,4-dihidroxi-5-hidroximetil-piperidina. IFG tiene la fórmula molecular C₆H₁₃NO₃ y un peso molecular de 147,17. IFG se describe en la patente de los Estados Unidos 5.844.102 de Sierks et al. y 5.863.903 de Lundgren et al. y tiene la siguiente estructura:



25

Los derivados de IFG incluyen moléculas que se pueden preparar a partir de IFG utilizando una tecnología de reacción química general que es conocida por un experto en la técnica al momento de la presentación de esta solicitud.

30

Como se utiliza en la presente, alquilo sustituido se refiere a grupos alquilo en donde uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplazaron por un halógeno, oxígeno, hidroxilo, amina (primaria), amina (secundaria-alquilo sustituida por alquilo como se definió anteriormente), amina (terciaria-alquilo sustituida por alquilo como se definió anteriormente), azufre, —SH o fenilo).

35

Como se utiliza en la presente, cicloalquilo sustituido se refiere a cicloalquilo sustituido por un grupo alquilo, en donde alquilo es como se definió anteriormente o un grupo en donde uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplazaron por un halógeno, oxígeno, hidroxilo, amina (primaria), amina (secundaria-alquilo sustituida por alquilo como anteriormente, amina (terciaria-alquilo sustituida por alquilo como se definió anteriormente), azufre, —SH o fenilo).

Como se utiliza en la presente, arilo sustituido se refiere a un anillo arilo sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, halo, alcoxi, aciloxi, amino, hidroxilo, carboxi, ciano, nitro, alquiltio y tioalquilo donde alquiltio se refiere al grupo —S-alquilo y tioalquilo se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más grupos —SH.

40

Síntesis de IFG y derivados de IFG

Síntesis de IFG a través de D-arabinosa protegida con una 1,2-diona

45

D-Arabinosa se puede convertir en el glucósido protegido correspondiente (**A**) utilizando un alcohol apropiado con o sin disolvente (reacción pura), y un agente de activación. Por ejemplo, el rango de alcoholes que se puede utilizar para el grupo hidroxilo incluye alcohol de bencilo, alcoholes de bencilo sustituidos tales como alcohol metoxibencílico, alcohol clorobencílico, difenilmetanol, difenilmetanoles sustituidos, metanol, etanol, isopropanol, alcohol ciclohexilmetílico y similares. La reacción de protección se puede realizar con o sin un disolvente, tal como cloruro de metileno, cloroformo, THF, dioxano, DMF, DMA, NMP o mezclas de los mismos. El agente de activación puede incluir HCl, HBr, H₂SO₄, algunos otros ácidos minerales, cloruros de acetilo, cloruro de propionilo u otro cloruro de ácido de un ácido carboxílico. La reacción se puede llevar a cabo a temperaturas dentro del rango de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 100°C, durante tiempos dentro del rango de aproximadamente 2 a 48 h. Se prefieren alcoholes de bencilo o de bencilo sustituido y es más preferido el alcohol de bencilo. Los disolventes preferidos incluyen dioxano,

50

THF o reacción pura, y es más preferida una reacción pura. Los agentes de activación preferidos incluyen cloruro de acetilo y H_2SO_4 , y es más preferido el cloruro de acetilo. El producto bruto se puede aislar fácilmente mediante precipitación con un disolvente no polar. El disolvente y la temperatura preferidos para este producto es metil-t-butil éter a temperatura ambiente.

5

El glucósido (**A**) puede protegerse adicionalmente como un dicetal (**B**) mediante reacción con una 1,2-diona o el dialquileetal de la misma en presencia de un ácido prótico o un ácido de Lewis y un alcohol que también puede actuar como disolvente. Por ejemplo, dionas alifáticas o aromáticas tales como 1,2-butanodiona, 1,2-ciclohexanodiona, 1,2-difeniletanodiona o 9,10-fenantrenoquinona, o sus cetales correspondientes, pueden reaccionar con un diol vecinal en presencia de un ácido prótico tal como HCl , H_2SO_4 , ácido alcanforsulfónico, ácido p-toluenosulfónico, o un ácido de Lewis tal como eterato de trifluoruro de boro o tetracloruro de titanio. Se puede utilizar un alcohol tal como metanol, etanol, isopropanol, similares, y mezclas de los mismos como un disolvente. Las condiciones preferidas para esta reacción son 1,2-butanodiona o 1,2-ciclohexanodiona en metanol desde la temperatura ambiente a 35°C , con ácido canforsulfónico o eterato de trifluoruro de boro. Las condiciones más preferidas son 1,2-butanodiona en metanol a 35°C con ácido alcanforsulfónico. El producto puro se puede obtener fácilmente, por ejemplo, mediante cristalización a partir de isopropanol, isopropanol y heptano, o acetato de etilo y heptano.

10

15

El derivado de arabinosa intermedio triprotegido (**B**) se puede convertir directamente en el derivado de xilosa correspondiente (**D**) a través de un sistema activado (**C**) donde LG representa un Grupo Saliente. La vía implica la activación del hidroxilo de arabinosa para obtener un sistema activado aislable, discreto (**C**) seguido del desplazamiento con inversión utilizando una fuente de oxígeno como se indica a continuación. El sistema activado (**C**) puede o no aislarse para convertirse en el derivado de xilosa (**D**). El grupo hidroxilo del compuesto **B** se puede activar con un éster tal como p-toluenosulfonato, metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, y similares, formado a partir del anhídrido o cloruro de sulfonilo correspondiente en presencia de una base orgánica tal como piridina, colidina, base de Hunig, trietilamina, en un disolvente no polar tal como cloruro de metileno, cloroformo o tolueno a temperaturas de aproximadamente -20°C a aproximadamente temperatura ambiente. Las condiciones preferidas utilizan cloruro de p-toluenosulfonilo o anhídrido trifluorometanosulfónico y piridina en cloruro de metileno a -20°C seguido de aislamiento del éster de sulfonato sin purificación. Las condiciones más preferidas utilizan anhídrido trifluorometanosulfónico y piridina en cloruro de metileno a -20°C seguido de aislamiento del triflato sin purificación. El desplazamiento con inversión de la configuración se puede lograr con nucleófilos de oxígeno, preferentemente nitrito de metal alcalino o alcalinotérreo o nitrito de tetraalquilamonio en disolventes comúnmente utilizados para este tipo de reacción, por ejemplo, cloruro de metileno, acetona, THF, DMF, DMA, NMP y similares a temperaturas de aproximadamente 0°C a aproximadamente 40°C . Las condiciones preferidas para el desplazamiento del triflato son nitrito de sodio o potasio en DMF a temperatura ambiente, o desplazamiento con nitrito de tetraetilamonio, tetraetilamonio, tetrapropilamonio o tetrabutilamonio en DMF o acetona. Las condiciones más preferidas son nitrito de sodio o potasio en DMF a temperatura ambiente o nitrito de tetraetilamonio en acetona a temperatura ambiente. En otra realización de esta invención donde la conversión se lleva a cabo sin aislamiento del sistema activado (**C**), las condiciones preferidas utilizan anhídrido trifluorometanosulfónico y piridina en cloruro de metileno a -20°C seguido de destrucción del anhídrido sin reaccionar con isopropanol, dilución con acetona y adición de nitrito de tetraetilamonio o tetrabutilamonio a temperatura ambiente. El producto purificado se puede obtener fácilmente mediante cristalización a partir de dos sistemas de disolventes utilizando un componente polar y un componente no polar. Los disolventes de cristalización preferidos para esta reacción son isopropanol y heptano.

20

25

30

35

40

El derivado de xilosa triprotegido de la fórmula general (**D**) se puede convertir en un compuesto de nitrilo (**F**) con inversión de configuración a través de un sistema activado. De forma similar al método descrito anteriormente, la vía implica activación del hidroxilo de xilosa para obtener un sistema activado aislable discreto (**E**) seguido de desplazamiento mediante una fuente de ciano. El compuesto de nitrilo (**F**) también se puede obtener a partir de un derivado de xilosa (**D**) con aislamiento del sistema activado (**E**). El grupo hidroxilo del derivado de xilosa se puede activar con un éster tal como p-toluenosulfonato, metanosulfonato, trifluorometanosulfonato y similares, formado a partir del anhídrido o cloruro de sulfonilo correspondiente en presencia de una base orgánica moderada tal como piridina, colidina, base de Hunig, trietilamina y similares en un disolvente no polar tal como cloruro de metileno, cloroformo o tolueno a temperaturas de aproximadamente -20°C a aproximadamente temperatura ambiente. Las condiciones preferidas utilizan cloruro de p-toluenosulfonilo o anhídrido trifluorometanosulfónico y piridina en cloruro de metileno a -20°C seguido de aislamiento del triflato sin purificación. Las condiciones más preferidas utilizan anhídrido trifluorometanosulfónico y piridina en cloruro de metileno a -20°C seguido de aislamiento del triflato sin purificación. El desplazamiento con inversión de configuración se puede lograr preferentemente con reactivos tales como cianuros de metal alcalino o alcalinotérreo, o cianuros de tetraalquilamonio en disolventes apróticos polares tales como THF, DMF, DMA, NMP, DMSO y similares a temperaturas de aproximadamente 0°C a aproximadamente 40°C . Las condiciones preferidas para el desplazamiento del triflato utilizan cianuro de tetraetilamonio en THF a temperatura ambiente. Cuando la conversión se lleva a cabo sin aislamiento del sistema activado (**E**), las condiciones preferidas utilizan anhídrido trifluorometanosulfónico y piridina en cloruro de metileno a -20°C seguido de destrucción del anhídrido sin reaccionar con isopropanol, dilución con acetona y adición de cianuro de tetraetilamonio a temperatura ambiente. El producto purificado se puede obtener mediante extracción seguida de cristalización a partir de un disolvente alcohólico con o sin un disolvente no polar tal como hexano, heptano o tolueno. El sistema de disolventes preferido es isopropanol y heptano.

50

55

60

65

El nitrilo (**F**) se puede obtener a partir del derivado de arabinosa (**B**) sin purificación del derivado de xilosa (**D**).

Un nitrilo de la fórmula general (**F**) se puede convertir en un diol de la fórmula general (**G**) con un ácido en agua o un sistema de codisolventes acuoso. El ácido puede incluir ácido trifluoroacético, ácido trifluoroetanosulfónico y similares. La desprotección se puede llevar a cabo en agua a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 a aproximadamente 24 h. La tritución a partir de un disolvente no polar puede proporcionar fácilmente el diol. Alternativamente, el producto (**G**) se puede cristalizar a partir de sistemas de disolventes tales como alcohol o acetato de etilo, con o sin un disolvente no polar tal como hexano, heptano o tolueno. Las condiciones preferidas para esta reacción son agua, ácido trifluoroacético a temperatura ambiente durante 16 h seguido de evaporación de disolvente y tritución de heptano del producto de la reacción.

La conversión de un intermediario de nitrilo de la fórmula general (**G**) en sal de ácido de isofagomina se puede llevar a cabo en una etapa mediante la elección apropiada de grupos protectores (por ejemplo grupos bencilo o 4-metoxibencilo). La reducción de nitrilo, desprotección en el centro anomérico, cierre del anillo e hidrogenación de la imina cíclica se pueden lograr en una única etapa en condiciones de hidrogenación para proporcionar sal de ácido de isofagomina con un alto rendimiento. La hidrogenación catalítica se puede llevar a cabo con una variedad de catalizadores comunes utilizados para dicha hidrogenación, incluidos Pd/C, Pd(OH)₂/C, PtO₂, Pd(OAc)₂ o una combinación de catalizadores en cargas de 1% a 20%, bajo presión de gas hidrógeno dentro del rango de 14 psi a 100 psi, en disolventes polares próticos o apróticos, preferentemente un alcohol tal como metanol, etanol, isopropanol, con o sin codisolvente de agua. También se pueden utilizar ésteres tales como acetato de isopropilo, acetato de etilo o acetato de metilo. La hidrogenación se puede llevar a cabo en presencia de un ácido mineral tal como HCl, HBr, HClO₄, H₃PO₄, H₂SO₄, o un ácido carboxílico tal como ácido tartárico o ácido acético. Nótese que el ácido acético puede servir como disolvente, con o sin agua, o como codisolvente. La hidrogenación se puede llevar a cabo durante períodos de tiempo cortos o largos según lo determine la velocidad de conversión. Las condiciones preferidas utilizan Pd(OH)₂/C con cargas de 5% a 20% bajo presiones de 40 a 100 psi en un disolvente alcohólico y agua con HCl, ácido acético, o ácido tartárico. Las condiciones más preferidas son Pd(OH)₂/C de 20% de carga bajo gas hidrógeno a 80 psi en isopropanol y agua con ácido L-(+)-tartárico. Si la isofagomina se forma como el clorhidrato o sal de algún otro ácido, se puede convertir en la base libre y luego en la sal de tartrato. Este método también sirve para purificar la isofagomina a partir de cualquier forma de sal, incluido el tartrato.

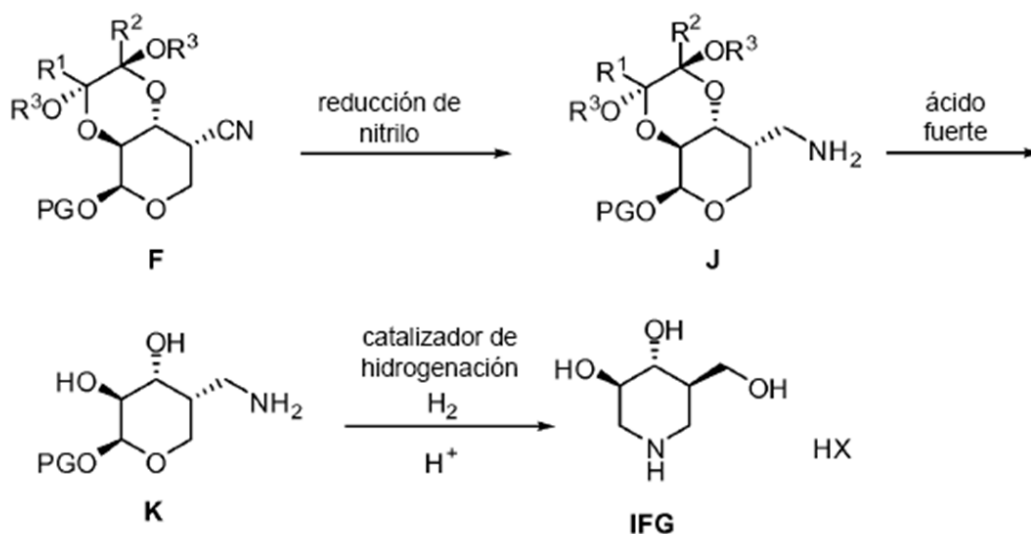
El derivado de arabinosa intermedio (**B**) también se puede convertir en derivado de xilosa (**D**) mediante inversión de Mitsunobu en el derivado de éster invertido (**C'**) y saponificación. La reacción de Mitsunobu se puede llevar a cabo con una variedad de alquilazodicarboxilatos tales como dietilazodicarboxilato, el derivado de diisopropilo, y similares, junto con una fosfina tal como trifenilfosfina, tributilfosfina, y similares, con un ácido carboxílico tal como un derivado de ácido nitrobenzoico. Las reacciones de Mitsunobu se describen en general en Mitsunobu, O.; Yamada, Y. Bull. Chem. Soc. Japón 1967, 40, 2380-2382, The Use of Diethyl Azodicarboxylate and Triphenylphosphine in Synthesis and Transformation of Natural Products Mitsunobu, O. Synthesis 1981, 1-28, Castro, B. R. Org. React. 1983, 29, 1, Hughes, D. L. Org. React. 1992, 42, 335-656, Hughes, D. L. Org. Prep. 1996, 28, 127-164. (Revisadas).

Las condiciones preferidas utilizan diisopropilazodicarboxilato, trifenil- o tributilfosfina, ácido 4-nitrobenzoico o ácido 2,4-dinitrobenzoico o ácido 3,5-dinitrobenzoico. Las condiciones más preferidas utilizan diisopropilazodicarboxilato, trifenilfosfina y ácido 4-nitrobenzoico. El disolvente preferido para la reacción es THF. La temperatura de la reacción puede estar en el rango de temperatura ambiente a reflujo. La temperatura preferida es una mezcla de los componentes de la reacción a 40°C seguida de calentamiento a 60°C. La purificación se puede lograr mediante cristalización de **C'** a partir de un disolvente de alcohol apropiado, con o sin disolvente no polar. Los disolventes preferidos incluyen isopropanol o etanol con o sin heptano o metanol. Las condiciones más preferidas son cristalización a partir de metanol. La saponificación del éster intermedio (**C'**) en derivado de xilosa (**D**) se puede lograr en un disolvente de alcohol y una solución de una base de metal alcalino, a una temperatura dentro del rango de temperatura ambiente a reflujo. Las condiciones preferidas para esta reacción son un alcohol tal como metanol o isopropanol con hidróxido de sodio o potasio. Las condiciones más preferidas son hidróxido de metanol y sodio a temperatura ambiente. Tras el tratamiento final acuoso, el derivado de xilosa (**D**) puede purificarse mediante cristalización a partir de un disolvente no polar o puede utilizarse sin purificación.

La conversión de un nitrilo de la fórmula general (**F**) en una sal de ácido de isofagomina protegida de la fórmula general (**IFG HX**) se puede llevar a cabo en una etapa mediante la elección apropiada del grupo protector en el centro anomérico (por ejemplo bencilo o 4-metoxibencilo). La reducción de nitrilo, desprotección en el centro anomérico, cierre de anillo e hidrogenación de la imina cíclica se pueden lograr en una única etapa en condiciones de hidrogenación para proporcionar sal de ácido de isofagomina con un alto rendimiento. La hidrogenación catalítica se puede llevar a cabo con una variedad de catalizadores incluidos Pd/C, Pd(OH)₂/C, PtO₂, Pd(OAc)₂ o una combinación de catalizadores en cargas de 1% a aproximadamente 20%, bajo presión de gas hidrógeno dentro del rango de 14 psi a 100 psi, en disolventes polares próticos o apróticos, preferentemente un alcohol tal como metanol, etanol, isopropanol, con o sin codisolvente de agua. Ésteres tales como acetato de isopropilo, acetato de etilo o acetato de metilo pueden servir como disolventes apróticos. La hidrogenación se puede llevar a cabo en presencia de un ácido mineral tal como HCl, HBr, HClO₄, H₃PO₄, H₂SO₄, o un ácido carboxílico tal como ácido tartárico o ácido acético. El ácido acético puede servir como disolvente, con o sin agua, o como codisolvente. El grupo protector dicetal es generalmente estable para muchos ácidos, permitiendo la hidrogenación y manteniendo al mismo tiempo el grupo protector intacto. La hidrogenación se

puede llevar a cabo durante períodos de tiempo cortos o largos según lo determine la velocidad de conversión. Las condiciones preferidas utilizan $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ con cargas de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% bajo presiones de aproximadamente 40 a aproximadamente 100 psi en un disolvente alcohólico y agua con HCl, ácido acético o ácido tartárico. Las condiciones más preferidas son $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ con 20% de carga bajo gas hidrógeno a 80 psi en isopropanol y agua con HCl o ácido acético. La isofagomina protegida se puede purificar o desproteger sin purificación.

El derivado de isofagomina de la fórmula general (I) se puede convertir en isofagomina por la acción de un ácido prótico en agua o en un sistema de codisolventes acuoso. Los ácidos pueden incluir ácido trifluoroacético, ácido trifluoroetanosulfónico y similares. La reacción se puede llevar a cabo en agua a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 a aproximadamente 24 h. La eliminación del disolvente bajo presión reducida tiene la ventaja de evaporar ácidos volátiles y dionas volátiles que se eliminan durante la etapa de desprotección. La IFG resultante se puede aislar como una forma de base libre o una sal de ácido.

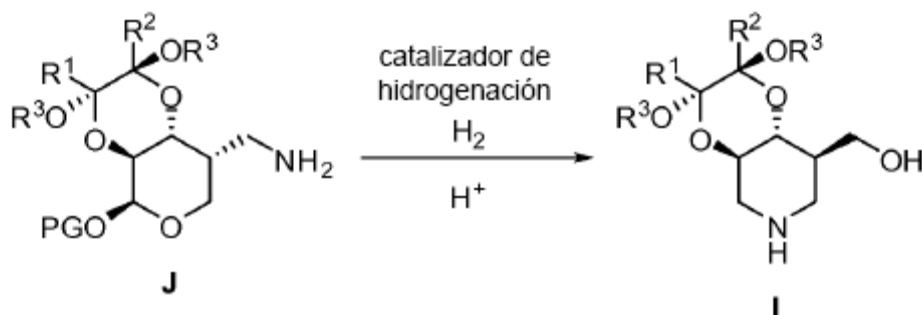


Un compuesto de la fórmula general (F) se puede reducir para formar la amina primaria correspondiente (J) mediante, por ejemplo, la acción de hidruro tal como hidruro de aluminio y litio, selectrida, borano, y similares, o mediante hidrogenación catalítica en presencia de una amina. Dichas condiciones incluyen Pd/C en presencia de trietilamina o base de Hunig.

La desprotección de (J) al diol de fórmula general (K) se puede lograr utilizando condiciones previamente indicadas en esta solicitud o conocidas en la técnica.

Un compuesto de la fórmula general (K) se puede convertir en IFG mediante hidrogenación catalítica utilizando las condiciones expuestas en esta solicitud. La IFG también se puede convertir en tartrato de IFG, utilizando también las condiciones expuestas en esta solicitud para conversión directa o purificación sobre soporte sólido seguida de conversión en Tartrato de IFG.

Se puede acceder a un compuesto de la fórmula general (K) mediante reducción del nitrilo en un compuesto de la fórmula general (G). La reducción se puede lograr mediante hidrogenación utilizando un catalizador metálico e hidrógeno en presencia de amoníaco. Las condiciones incluyen níquel Raney y gas hidrógeno a presiones de aproximadamente 14 psi a aproximadamente 100 psi, en un alcohol con o sin agua. Las condiciones preferidas son níquel Raney e hidrógeno a 50 psi en metanol y agua. La reducción también se puede lograr utilizando un hidruro metálico. Las condiciones incluyen reactivos tales como hidruro de aluminio y litio.



Dos de las etapas expuestas anteriormente se pueden revertir de modo que un compuesto de fórmula general (**J**) se pueda hidrogenar utilizando las condiciones expuestas en esta solicitud para proporcionar un compuesto de la fórmula general (**I**). Este producto puede convertirse fácilmente en IFG, sal de ácido de IFG como Tartrato de IFG.

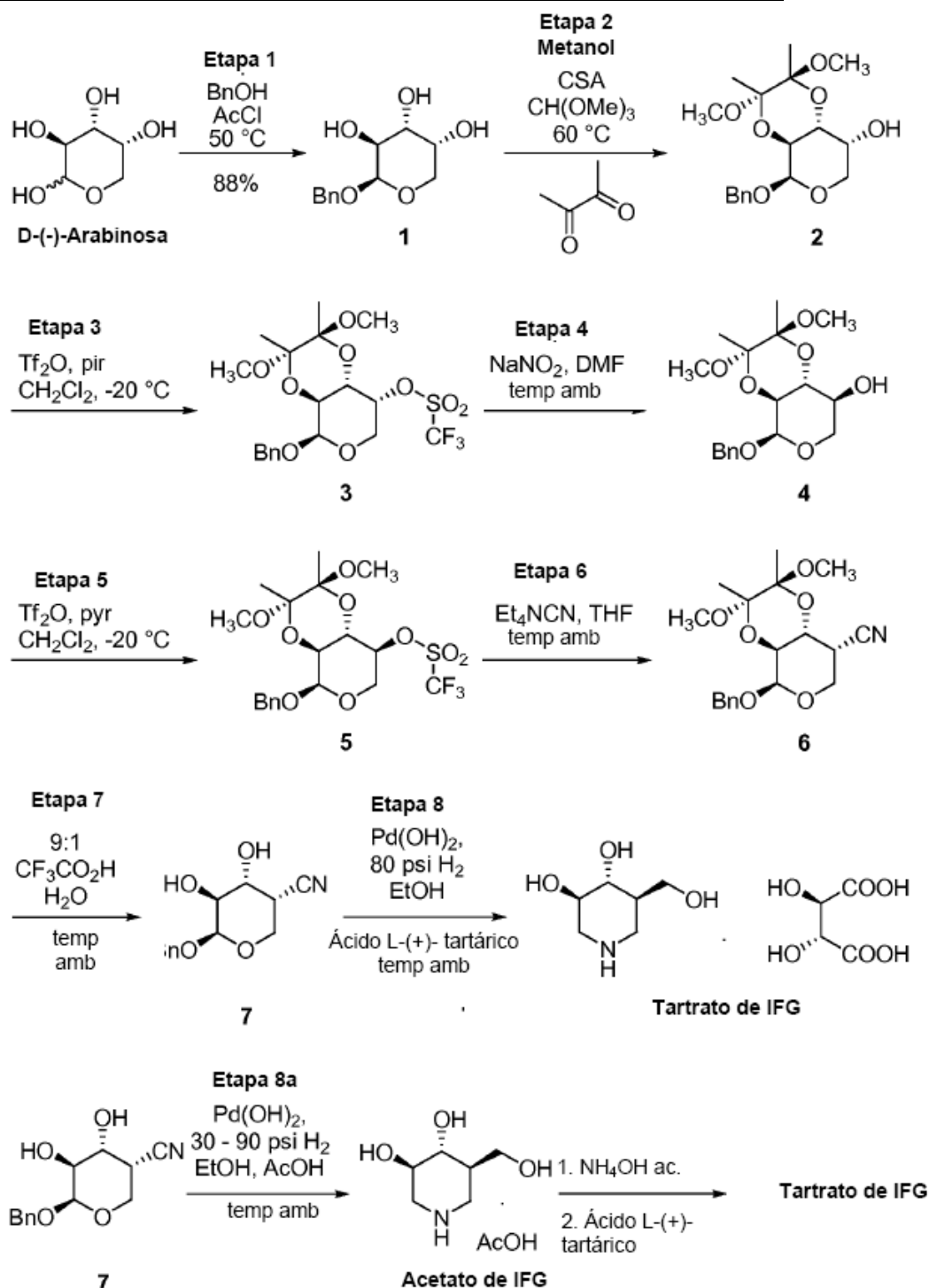
La conversión en tartrato de isofagomina se puede lograr mediante la generación de la base libre, la purificación sobre soporte sólido, la adición de ácido tartárico y la cristalización del producto. La base libre se puede convertir en la sal de tartrato sin purificación sobre soporte sólido. La base libre se pueden formar mediante adición de una base tal como una base mineral, gas o líquido de amoníaco, soluciones de hidróxido de amonio, o mediante la exposición de la sal a resina básica. Los soportes sólidos incluyen gel de sílice, alúmina básica o neutra en varios grados de actividad o una columna de resina básica. La elución se puede realizar con disolventes polares o no polares para proporcionar la isofagomina libre en una forma purificada. La conversión en una sal de ácido tartárico se puede realizar con un rango de relaciones de ácido y base. Debido a que el ácido tartárico es un diácido, el tartrato se puede formar utilizando 0,5 equivalentes molares hasta 1 equivalente molar de tartárico con respecto a la base libre de isofagomina. El ácido tartárico puede ser racémico (la forma D o L) o una de tres las formas estereoisoméricas, la forma L-(+), la forma D-(-) y la forma *meso*. Las condiciones preferidas para realizar la sal de tartrato utilizan solución de hidróxido de amonio para general la base libre, hidróxido 9:1 etanol/amonio para eluir la base libre en una columna de gel de sílice, evaporación de disolvente y exceso de hidróxido de amonio, formación de sal de tartrato en agua/etanol y cristalización a partir de agua/etanol.

La IFG y el ácido tartárico se pueden combinar en un rango de estequiometrías. Debido a que el ácido tartárico es un diácido, las relaciones molares de 2:1 a 1:1 de IFG/ácido tartárico proporcionan sales estables. La relación preferida es 1:1. El rango de estequiometría es aplicable a todos los isómeros de ácido tartárico.

EJEMPLOS

La presente invención se describe adicionalmente mediante los ejemplos presentados a continuación. El uso de dichos ejemplos es ilustrativo solamente.

EJEMPLO 1: Síntesis de Tartrato de IFG a través de arabinosa fusionada a dioxano



- 5 **Etapa 1:** Se agitaron D-arabinosa (250 g, 1,67 mol) y alcohol bencílico (606 mL, 5,83 mol) a 20°C bajo nitrógeno. Se agregó cloruro de acetilo (50 mL, 0,7 mol) a una tasa tal que la temperatura de reacción permaneció a $20 - 30^\circ\text{C}$. La reacción se calentó hasta alcanzar 50°C durante 16 h y la reacción se monitoreó mediante TLC. El lote se enfrió hasta alcanzar 20°C y se diluyó con MTBE (600 mL). El lote adicionalmente se enfrió hasta alcanzar 0°C durante 3 h luego se filtró. El sólido se lavó con MTBE 3 X 300 mL y se secó al vacío. El producto (**1**) se obtuvo como un sólido blanco (349 g, 87%). ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7,32 (m, 5H), 4,76 (s, 1H), 4,66 (d, $J = 12\text{ Hz}$, 1H), 4,59 (m, 3H), 4,45 (d, $J = 12\text{ Hz}$, 1H), 3,70 (m, 4H), 3,47 (dd, $J = 12, 3\text{ Hz}$, 1H).
- 10

Etapa 2: Se mezclaron bencil arabinosa (**1**, 225 g, 0,94 mol), 2,3-butanodiona (90 mL, 1,03 mol), trimetilortoformiato (338 mL, 3,09 mol) y ácido canfor-10-sulfónico ($\square$) (10,3 g, 47 mol) en metanol (1 L) bajo nitrógeno a 20°C . La mezcla

se calentó hasta alcanzar 60°C y se monitoreó mediante TLC hasta que se completó la reacción, típicamente 16 horas (placas de SiO₂, 5% de metanol en diclorometano para el material de partida, 35% acetato de etilo en hexanos para el producto). La reacción se aplacó mediante la adición de trietilamina (20 mL) a 50°C y luego se enfrió hasta alcanzar temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el producto (**2**) se cristalizó a partir de isopropanol (45%). p.f. 147 – 148°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): □ 7,32 (m, 5H), 4,95 (d, J = 3 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 12 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 12 Hz, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,93 (s, 1H), 3,81 (d, J = 12 Hz, 1H), 3,70 (d, J = 12 Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 2,62 (s, 1H), 1,33 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).

Etapa 3: Se mezclaron (2S,3S,4aS,5R,8R,8aR)-5-(benciloxi)-2,3-dimetoxi-2,3-dimetilhexahidro-2H-pirano[4,3-b][1,4]dioxin-8-ol (**2**, 150 g, 0,423 mol) y piridina (137 mL, 1,7 mol) en cloruro de metileno (1,5 L) bajo nitrógeno a temperatura ambiente. La solución se enfrió hasta alcanzar -20°C y se agregó anhídrido trifluorometanosulfónico (114 mL, 0,68 mol) gota a gota de forma tal que la temperatura no excediera -5°C. La mezcla se agitó a -20°C durante una hora, luego el exceso de reactivo se aplacó con HCl 2 N (500 mL). La solución adicionalmente se lavó con bicarbonato de sodio saturado (800 mL), agua (800 mL) y salmuera (500 mL). Se agregó N,N-diisopropiletilamina (15 mL) a la fase orgánica. Los orgánicos combinados se secaron con MgSO₄, se filtraron y se evaporaron hasta secarse a 20 – 30°C. El producto (**3**) se utilizó sin purificación adicional. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): □□ 7,33 (m, 5H), 4,99 (m, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,25 (dd, J = 12, 3 Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 11, 3 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 14 Hz, 1H), 3,79 (d, J = 14 Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,27 (s, 3H).

Etapa 4: Se recogió trifluorometanosulfonato de (2S,3S,4aS,5R,8R,8aS)-5-(benciloxi)-2,3-dimetoxi-2,3-dimetilhexahidro-2H-pirano[4,3-b][1,4]dioxin-8-ilo (**3**) de la etapa previa en DMF bajo nitrógeno y se enfrió hasta alcanzar 15°C. Se agregó nitrato de potasio en una porción y la mezcla se agitó a 30 – 35°C. La mezcla se filtró, luego el disolvente se evaporó con una temperatura de solución a 30 – 40°C. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice utilizando 30% acetato de etilo en hexanos. El producto (**4**) se obtuvo como un sólido (105,6 g, 70%). p.f. 51 – 52°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): □ 7,31 (m, 5H), 4,86 (d, J = 4, 1H), 4,76 (d, J = 13 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 13 Hz, 1H), 4,03 (t, J = 10 Hz, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,56 (t, J = 10 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), 1,34 (s, 3H), 1,32 (s, 3H).

Etapa 5: Se mezclaron (2S,3S,4aS,5R,8S,8aR)-5-(benciloxi)-2,3-dimetoxi-2,3-dimetilhexahidro-2H-pirano[4,3-b][1,4]dioxin-8-ol (**4**, 105 g, 0,3 mol) y piridina (96 mL, 1,2 mol) en cloruro de metileno (1 L) bajo nitrógeno a temperatura ambiente. La solución se enfrió hasta alcanzar -20°C y se agregó anhídrido trifluorometanosulfónico (80 mL, 0,47 mol) gota a gota de forma tal que la temperatura no excediera -5°C. La mezcla se agitó a -20°C durante una hora, luego el exceso de reactivo se aplacó con HCl 2 N (350 mL). La solución adicionalmente se lavó con bicarbonato de sodio saturado (500 mL), agua (500 mL) y salmuera (500 mL). Se agregó N,N-diisopropiletilamina (10 mL) a la fase orgánica. Los orgánicos combinados se secaron con MgSO₄, se filtraron y se evaporaron hasta secarse a 20 – 30°C. El producto (**5**) se utilizó sin purificación adicional.

Etapa 6: Se mezcló trifluorometanosulfonato de (2S,3S,4aS,5R,8S,8aS)-5-(benciloxi)-2,3-dimetoxi-2,3-dimetilhexahidro-2H-pirano[4,3-b][1,4]dioxin-8-ilo (**5**) de la etapa previa con THF seco (700 mL) bajo nitrógeno. Se agregó cianuro de tetraetilamonio (50,1 g, 0,32 mol) como una porción y la mezcla se calentó hasta alcanzar 35°C durante 16 h. La reacción se enfrió hasta alcanzar temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (700 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 X 500 mL). Los lavados acuosos combinados se lavaron con acetato de etilo (700 mL). La fase orgánicas se combinaron y se secaron con MgSO₄. La fase orgánica se filtró y se evaporó hasta secarse. La mezcla bruta (121 g) se disolvió en isopropanol (450 mL) a 50°C, luego se enfrió hasta alcanzar temperatura ambiente con agitación. La solución se enfrió hasta alcanzar 5°C durante 16 h. El sólido se filtró y se lavó con heptano (2 X 100 mL). El sólido se disolvió en isopropanol (420 mL) a 60°C y se agregó lentamente heptano (120 mL) mientras la temperatura se mantuvo a 50 – 60°C. La solución se enfrió hasta alcanzar temperatura ambiente con agitación durante 16 h. El sólido (**6**) se obtuvo mediante filtración, se lavó con heptano (100 mL) y se secó al vacío (60,65 g, 62%). p.f. 121 – 122°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): □□ 7,34 (m, 5H), 4,97 (d, J = 3 Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,21 (dd, J = 12, 5 Hz, 1H), 4,03 (dd, J = 9, 4 Hz, 1H), 3,90 (dd, J = 12, 2 Hz, 1H), 3,79 (dd, J = 12, 1 Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,99 (m, 1H), 1,33 (s, 3H), 1,32 (s, 3H).

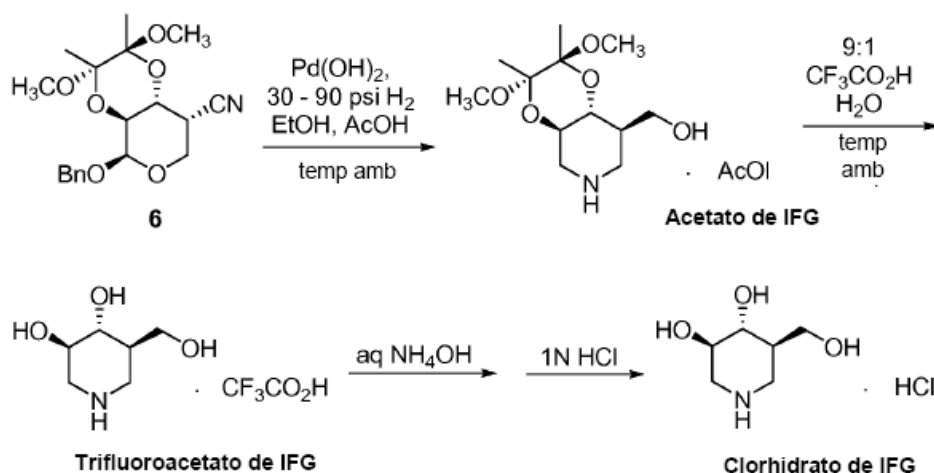
Etapa 7: Se mezcló (2S,3S,4aS,5S,8R,8aR)-5-(benciloxi)-2,3-dimetoxi-2,3-dimetilhexahidro-2H-pirano[4,3-b][1,4]dioxina-8-carbonitrilo (**6**, 20 g, 0,055 mol) con ácido trifluoroacético/agua 9:1 (40 mL) a 20°C bajo nitrógeno y se agitó durante 16 h. La mezcla se evaporó hasta secarse a 30 – 35°C. Se agregó heptano (50 mL) y la mezcla se evaporó. El residuo se mezcló con heptano (50 mL) y se agitó durante 3 h. El producto sólido (**7**) se aisló mediante filtración, se lavó con heptano (2 X 100 mL) y se secó al vacío (13,6 g, 99%). p.f. 103 – 104°C. ¹H NMR (300 MHz, D₂O): □ 7,30 (m, 5H), 4,95 (d, J = 4 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 12 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 12 Hz, 1H), 3,94 (dd, J = 10, 5 Hz, 1H), 3,87 (dd, J = 12, 2 Hz, 1H), 3,73 (dd, J = 12, 2 Hz, 1H), 3,65 (dd, J = 10, 4 Hz, 1H), 3,29 (m, 1H).

Etapa 8: Se mezcló (3R,4R,5S,6S)-6-(benciloxi)-4,5-dihidroxitetrahidro-2H-piran-3-carbonitrilo (**7**, 1,0 g, 0,004 mol) con etanol (30 mL), se calentó hasta alcanzar 35°C, se agitó con carbón y se filtró. La solución se mezcló con agua (8 mL) y ácido L-(+)-tartárico (0,662 g, 4,4 mmol) y Degussa Tipo E101 NE/W (20% de Pd(OH)₂ en carbono) (0,4 g). La mezcla se agitó bajo gas hidrógeno (80 psi) a 30°C durante 24 h. La mezcla se diluyó con agua (10 mL) y se filtró a través de tierra de diatomeas. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (15 mL) y se lavó con diclorometano (2 X 10 mL). La fase acuosa se agitó con carbón 0,6 g), agente barredor de metales (0,3 g), alúmina (0,3 g) y florisilo (0,3 g) durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se agregó gota a gota etanol (75 mL)

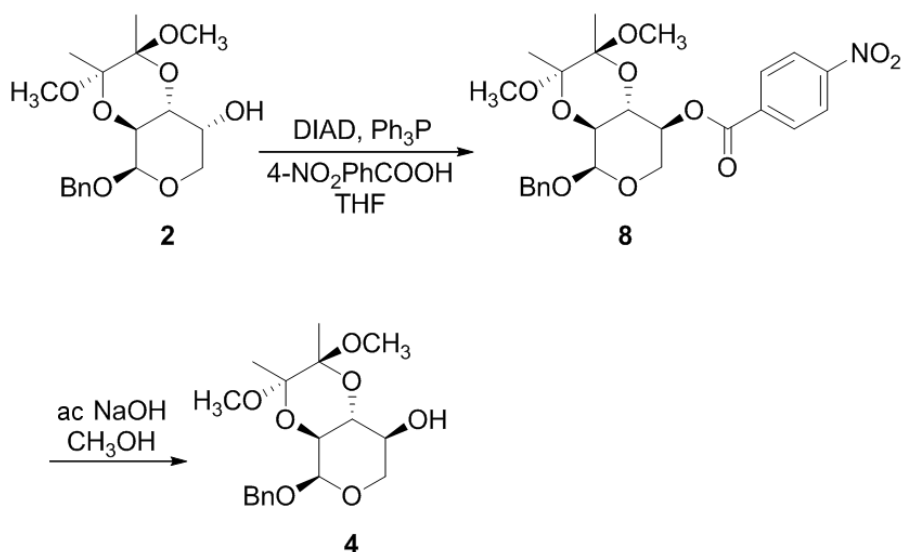
durante 1 h. La mezcla se enfrió hasta alcanzar 0°C durante 3 h y se filtró. El sólido se lavó con etanol (30 mL). El sólido se secó al vacío y se obtuvo tartrato de IFG como un sólido blanco (0,578 g, 48%).

Etapas Alternativas 8: Etapa 8a: Se mezcló (3R,4R,5S,6S)-6-(benciloxi)-4,5-dihidroxitetrahydro-2H-pirano-3-carbonitrilo (**7**, 1,2 g, 0,005 mol) con etanol (80 mL), ácido acético (0,025 mL) y Degussa Tipo E101 NE/W (20% de Pd(OH)₂ en carbono) (0,6 g) y se agitó bajo gas hidrógeno (60 psi) a 20°C durante 16 h. La mezcla se filtró (tierra de diatomáceas) y se evaporó hasta secarse. La cromatografía sobre gel de sílice con 9:1 etanol/NH₄OH ac al 29% proporcionó el producto como una base libre. El disolvente se evaporó; el producto se disolvió en etanol (6 mL) y se agitó. Se disolvió ácido L-tartárico (0,429 g) en etanol (11 mL) y se agregó en una porción a 45°C. El lote se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. El tartrato de IFG se filtró y se lavó con etanol frío y luego se secó al vacío (0,348 g, 24%).

La inversión de las etapas 7 y 8 también es posible:



Etapas 8, luego 7: Se mezcló (2S,3S,4aS,5S,8R,8aR)-5-(benciloxi)-2,3-dimetoxi-2,3-dimetilhexahidro-2H-pirano[4,3-b][1,4]dioxina-8-carbonitrilo (**6**, 2,0 g, 0,002 mol) con metanol (100 mL), ácido acético (0,025 mL) y Degussa Tipo E101 NE/W (20% de Pd(OH)₂ en carbono) (0,985 g) y se agitó bajo gas hidrógeno (60 psi) a 20°C durante 72 h. La reacción se filtró (tierra de diatomáceas) y se evaporó hasta secarse. El residuo (acetato de IFG) se mezcló con ácido trifluoroacético/agua 9:1 (5 mL) a 20°C bajo nitrógeno y se agitó durante 4 h. La mezcla se evaporó hasta secarse a 30 – 35°C. El residuo (trifluoroacetato de IFG) se cromatografió sobre gel de sílice con 70:30:5 cloruro de metileno/metanol/NH₄OH al 29%. El producto se aisló mediante evaporación, se disolvió en HCl 1 N (5 mL) y se liofilizó para proporcionar clorhidrato de IFG. p.f. 128 – 129°C. La conversión en la sal de tartrato se describe en esta solicitud.



- Método alternativo de 2 a 4: se mezclaron (2S,3S,4aS,5R,8R,8aR)-5-(benciloxi)-2,3-dimetoxi-2,3-dimetilhexahidro-2H-pirano[4,3-b][1,4]dioxin-8-ol (**2**, 8 g, 0,023 mol), trifenilfosfina (11,84 g, 0,045 mol) y ácido 4-nitrobenzoico (7,54 g, 0,045 mol) en THF (80 mL) bajo nitrógeno y se calentó hasta alcanzar 40°C. Se agregó gota a gota diisopropilazodicarboxilato (9,13 g, 0,045 mol), luego la mezcla se calentó hasta alcanzar 62°C durante 17 h. La reacción se enfrió hasta alcanzar temperatura ambiente, el disolvente se evaporó y el producto (**8**) se cristalizó a partir de metanol (86%). p.f. 170 – 171°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): □□8,21 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,10 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,37 – 7,19 (m, 5H), 5,14 (m, 1H), 4,85 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 4,31 (t, J = 9,9 Hz, 1H), 3,89 – 3,77 (m, 2H), 3,58 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,19 (s, 3H).
- 5
- 10 Se suspendió 4-nitrobenzoato de (2S,3S,4aS,5R,8S,8aR)-5-(benciloxi)-2,3-dimetoxi-2,3-dimetilhexahidro-2H-pirano[4,3-b][1,4]dioxin-8-ilo (**8**, 6,7 g, 0,013 mol) en isopropanol (80 mL) a 20°C. Una solución de NaOH 5N (5,4 mL) se agregó gota a gota y se agitó a 20°C durante 14 h. El volumen de la reacción se redujo dos tercios, se agregó cloruro de metileno (80 mL) y la fase orgánica se lavó con agua y 10% de NaCl. El disolvente se evaporó y el producto se obtuvo como una espuma (cuantitativo). La NMR fue idéntica al compuesto **4** tal como se informa en esta solicitud.
- 15

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar isofagomina o sus sales con HCl, HBr, HClO₄, H₃PO₄, H₂SO₄ o un ácido carboxílico, que comprende:

- i. proteger el grupo hidroxilo anomérico de la D-(-)-arabinosa haciéndolo reaccionar con un alcohol seleccionado entre alcohol bencílico, un alcohol metoxibencílico, un alcohol clorobencílico, difenilmetanol, metanol, etanol, isopropanol y alcohol ciclohexilmetílico para formar un glucósido;
- ii. proteger los grupos 2- y 3-hidroxilo mediante una reacción de dicho glucósido con una 1,2-diona tal como 1,2-butanodiona, 2,3-butanodiona, 1,2-ciclohexanodiona, 1,2-difeniletanodiona o 9,10-fenantrenoquinona, o un dimetilacetal de los mismos, para formar un derivado de arabinosa triprotegido;
- iii. invertir dicho derivado de arabinosa triprotegido para obtener un derivado de xilosa triprotegido mediante:
 - a) activación del derivado de arabinosa mediante el reemplazo del OH con un grupo saliente de tipo sulfonato tal como p-toluenosulfonato, metanosulfonato o trifluorometanosulfonato; seguido por el desplazamiento con inversión mediante una reacción con un nitrito de un metal alcalino o alcalinotérreo o un nitrito de tetraalquilamonio; o
 - b) la reacción del derivado de arabinosa con un ácido nitrobenzoico tal como ácido 4-nitrobenzoico, ácido 2,4-nitrobenzoico o ácido 3,5-nitrobenzoico en las condiciones de Mitsunobu para obtener un éster invertido; seguido de saponificación del éster invertido utilizando una base de un metal alcalino en un disolvente alcohólico;
- iv. convertir dicho derivado de xilosa en un derivado nitrilado de arabinosa triprotegido con inversión de la configuración mediante el reemplazo del OH con un grupo saliente tal como p-toluenosulfonato, metanosulfonato o trifluorometanosulfonato; seguido por el desplazamiento con inversión por reacción con un cianuro de un metal alcalino o alcalinotérreo o un cianuro de tetraalquilamonio; y
- v. convertir el nitrilo triprotegido en el producto requerido mediante:
 - a) la conversión de dicho nitrilo en un diol protegido por eliminación del grupo protector de tipo acetal de las posiciones 2 y 3 utilizando un ácido en agua o un sistema codisolvente acuoso; e
 - b) hidrogenación catalítica para lograr la reducción del nitrilo, desprotección, cierre del anillo e hidrogenación de la imina cíclica intermedia en un único paso;

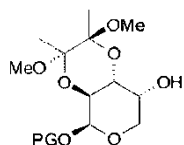
donde los pasos (a) y (b) se llevan a cabo en cualquier orden.

2. El método de la reivindicación 1, donde el paso (iii) comprende la activación del derivado de arabinosa seguido por desplazamiento e inversión, donde la activación comprende el reemplazo del OH con un grupo saliente de tipo sulfonato tal como p-toluenosulfonato, metanosulfonato o trifluorometanosulfonato por reacción con el correspondiente anhídrido o cloruro de sulfonylo en presencia de una base orgánica.

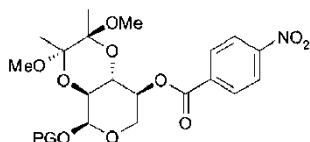
3. El método de la reivindicación 2 que además comprende aislar el derivado de arabinosa activado.

4. El método de la reivindicación 1 donde, en el paso (iii), dicho derivado de arabinosa se convierte en dicho derivado de xilosa mediante una reacción de inversión de Mitsunobu; donde la reacción se lleva a cabo en presencia de un alquilazodicarboxilato seleccionado entre dietilazodicarboxilato y diisopropilazodicarboxilato y una fosfina seleccionada entre trifenilfosfina y tributilfosfina.

5. El método de la reivindicación 4, donde el derivado de arabinosa protegido de fórmula:

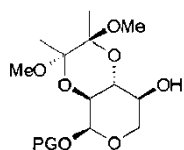


donde PG es bencilo, metoxibencilo, clorobencilo, difenilmetilo, metilo, etilo, isopropilo o ciclohexilmetilo; se convierte en un intermedio de fórmula:



donde PG es tal como se ha definido anteriormente;

tras lo cual el intermedio se convierte por saponificación en un derivado de xilosa de fórmula

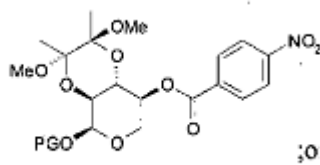


donde PG es tal como se ha definido anteriormente.

- 5 6. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 donde, en el paso (iv) el derivado de xilosa activado se prepara por reemplazo del OH con un grupo saliente tal como p-toluenosulfonato, metanosulfonato o trifluorometanosulfonato por reacción del derivado de xilosa con el correspondiente anhídrido o cloruro de sulfonilo en presencia de una base orgánica.
- 10 7. El método de la reivindicación 6, que además comprende aislar el derivado de xilosa activado.
8. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 donde, en el paso (va), el ácido es ácido trifluoroacético o ácido trifluorometanosulfónico.
- 15 9. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-8 donde, en el paso (vb), la hidrogenación se lleva a cabo en condiciones ácidas utilizando un catalizador de hidrogenación seleccionado entre Pd/C, Pd(OH)₂/C, PtO₂, Pd(OAc)₂ o una combinación de los mismos, con una carga de 1% a 20%.

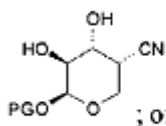
10. Un compuesto de fórmula:

i.

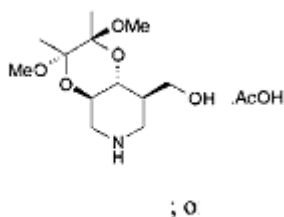


20

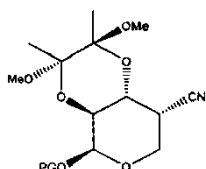
ii.



iii.



iv.



donde PG es bencilo, metoxibencilo, clorobencilo, difenilmetilo, metilo, etilo, isopropilo o ciclohexilmetilo.

25

11. El compuesto de la reivindicación 10 donde PG es bencilo.