

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 599 330**

51 Int. Cl.:

C07D 309/10 (2006.01)

C07D 309/08 (2006.01)

A61K 31/353 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.08.2009 PCT/US2009/054585**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.02.2010 WO10022313**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.08.2009 E 09808859 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.10.2016 EP 2324002**

54 Título: **Proceso para la preparación de inhibidores de SGLT2**

30 Prioridad:
22.08.2008 US 91248 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.02.2017

73 Titular/es:
**THERACOS SUB, LLC (100.0%)
225 Cedar Hill Street, Suite 200
Marlborough, MA 01752, US**

72 Inventor/es:
**LIU, JASON;
WU, YUELIN;
LI, SHENGBIN y
XU, GE**

74 Agente/Representante:
UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 599 330 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

Proceso para la preparación de inhibidores de SGLT2

5 Antecedentes de la invención

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, aproximadamente 150 millones de personas en todo el mundo padecen diabetes mellitus. Las dos formas principales de la diabetes son la diabetes de tipo 1, en la que el páncreas no logra producir insulina, y diabetes de tipo 2, en la que el cuerpo no logra responder de manera adecuada a la insulina producida (resistencia a la insulina). La diabetes de tipo 2 es de lejos la más común, representando aproximadamente un 90% de todos los casos de diabetes. En ambos tipos de diabetes, la falta de acción de la insulina o de una respuesta adecuada a la insulina da como resultado niveles elevados de glucosa en suero (hiperglucemia). Las complicaciones graves asociadas con la diabetes incluyen retinopatía (que da lugar a la discapacidad visual o ceguera), enfermedad cardiovascular, nefropatía, neuropatía, úlceras y la enfermedad del pie diabético.

En la actualidad, los individuos con diabetes de tipo 1 requieren de insulino terapia. Aunque en muchos casos la diabetes de tipo 2 puede controlarse con dieta y ejercicio, a menudo también se requiere intervención farmacológica. Aparte de la insulina, que es necesaria para aproximadamente un tercio de los pacientes con diabetes de tipo 2, las terapias antidiabéticas actuales incluyen biguanidas (que reducen la producción de glucosa en el hígado y aumentan la sensibilidad a la insulina), sulfonilureas y meglitinidas (que estimulan la producción de insulina), inhibidores de alfa-glucosidasa (que frenan la absorción de almidón y la producción de glucosa) y las tiazolidindionas (que aumentan la sensibilidad a la insulina). Estas medicinas con frecuencia se usan en combinación, y pueden incluso no proporcionar un control glucémico adecuado o pueden producir efectos secundarios no deseados. Dichos efectos secundarios incluyen acidosis láctica (biguanidas), hipoglucemia (sulfonilureas) y edema y aumento de peso (tiazolidindionas). Por lo tanto, son altamente deseables nuevos agentes antidiabéticos que proporcionen un control glucémico mejorado y que carezcan de estos efectos secundarios.

Los compuestos que inhiben a SGLT, en particular a SGLT2, se están evaluando clínicamente en la actualidad para su uso como fármacos antidiabéticos. Los compuestos descritos anteriormente útiles para inhibir a SGLT incluyen derivados de C-glucósido (tales como aquellos descritos en los documentos US6414126, US20040138439, US20050209166, US20050233988, WO2005085237, US7094763, US20060009400, US20060019948, US20060035841, US20060122126, US20060234953, WO2006108842, US20070049537 y WO2007136116), Derivados de O-glucósido (tales como aquellos descritos en los documentos US6683056, US20050187168, US20060166899, US20060234954, US20060247179 y US20070185197), derivados de glucósido espiroquéticos (descritos en el documento WO2006080421), derivados de ciclohexano (tales como aquellos descritos en el documento WO2006011469) y derivados de tio-glucopiranosido (tales como aquellos descritos en los documentos US20050209309 y WO2006073197). Además de los agentes descritos en las referencias indicadas, se necesitan nuevos procesos para su síntesis que puedan mejorar los rendimientos actuales y proporcionar compuestos en forma cristalina. Sorprendentemente, la presente invención aborda dichas necesidades.

El documento WO 2008/002824 divulga solvatos y complejos cristalinos de derivados de (1S)-2,5-anhidro-1-C-(3-((fenil) metil) fenil)-D-glucitol con aminoácidos como inhibidores de SGLT2 para el tratamiento de la diabetes.

El documento WO 2009/026537, publicado el 26 de febrero de 2009, divulga derivados de bencilbenceno y su uso.

Breve resumen de la invención

La presente invención proporciona métodos para preparar compuestos que tienen un efecto inhibidor en el cotransportador de glucosa dependiente de sodio, SGLT. La invención también proporciona formas cristalinas de los compuestos y describe además composiciones farmacéuticas, intermedios sintéticos y métodos para usar los compuestos, de manera independiente o en combinación con otros agentes terapéuticos, para tratar enfermedades y afecciones que están afectadas por la inhibición de SGLT.

55 Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es el método de síntesis general del esquema I para la preparación de los compuestos de la invención.

La figura 2 es el patrón de difracción de rayos X para el complejo del ejemplo 5F de la invención.

La figura 3 es el espectro de calorimetría de barrido diferencial para el complejo del ejemplo 6 de la invención.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

5 Como se usa en el presente documento, el término "halo" significa un radical halógeno monovalente o átomo seleccionado entre flúor, cloro, bromo y yodo. Los grupos halo preferidos son flúor, cloro y bromo.

10 Como se usa en el presente documento, la expresión "sustituyente adecuado" significa un grupo química y farmacéuticamente aceptable, es decir, un resto que no interfiere significativamente con la preparación de, ni inválida la eficacia de los compuestos de la invención. Dichos sustituyentes adecuados pueden escogerse rutinariamente por los expertos en la técnica. Los sustituyentes adecuados pueden seleccionarse entre el grupo que consiste en halo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquenilo C₃-C₈, (cicloalquil C₃-C₈)alquilo C₁-C₆, (cicloalquil C₃-C₈)alquenilo C₂-C₆, (cicloalquil C₃-C₈)alcoxi C₁-C₆, heterocicloalquilo C₃-C₇, (heterocicloalquil C₃-C₇)alquilo C₁-C₆, (heterocicloalquil C₃-C₇)alquenilo C₂-C₆, (heterocicloalquil C₃-C₇)alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, carboxilo, oxo, sulfanilo, alquilsulfanilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi, aralquilo, heteroaralquilo, aralcoxi, heteroaralcoxi, nitro, ciano, amino, alquilamino C₁-C₆, di-(alquil C₁-C₆)amino, carbamoilo, (alquil C₁-C₆)carbonilo, (alcoxi C₁-C₆)carbonilo, (alquil C₁-C₆)aminocarbonilo, di-(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo, arilcarbonilo, ariloxicarbonilo, (alquil C₁-C₆)sulfonilo y arilsulfonilo. Los grupos que se han enumerado anteriormente como sustituyentes adecuados son como se definen en lo sucesivo en el presente documento, excepto que un sustituyente adecuado puede no estar opcionalmente sustituido adicionalmente.

25 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, el término "alquilo" en solitario o en combinación, se refiere a un radical hidrocarburo monovalente saturado alifático que tiene el número indicado de átomos de carbono. El radical puede ser una cadena lineal o ramificada y, cuando se especifique, estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes adecuados como se ha definido anteriormente. Los ejemplos ilustrativos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, isopropilo, isobutilo, isopentilo, amilo, sec-butilo, terc-butilo, terc-pentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-dodecilo, n-tetradecilo, n-hexadecilo, n-octadecilo, n-icosilo y similares. Los grupos alquilo preferidos incluyen metilo, etilo, n-propilo e isopropilo. Los sustituyentes opcionales preferidos adecuados incluyen halo, metoxi, etoxi, ciano, nitro y amino.

35 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, el término "alquenilo" en solitario o en combinación, se refiere a un radical hidrocarburo monovalente alifático que tiene el número indicado de átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono. El radical puede ser una cadena lineal o ramificada, en la forma E o Z, y cuando se especifique, estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes adecuados como se ha definido anteriormente. Los ejemplos ilustrativos de grupos alquenilo incluyen, pero sin limitación, vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 4-metil-2-pentenilo, 1,3-pentadienilo, 2,4-pentadienilo, 1,3-butadienilo y similares. Los grupos alquenilo preferidos incluyen vinilo, 1-propenilo y 2-propenilo. Los sustituyentes opcionales preferidos adecuados incluyen halo, metoxi, etoxi, ciano, nitro y amino.

45 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, el término "alquinilo" en solitario o en combinación, se refiere a un radical hidrocarburo monovalente alifático que tiene el número indicado de átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono. El radical puede ser una cadena lineal o ramificada y, cuando se especifique, estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes adecuados como se ha definido anteriormente. Los ejemplos ilustrativos de grupos alquinilo incluyen, pero sin limitación, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-metil-1-pentinilo, 3-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo y similares. Los grupos alquinilo preferidos incluyen etinilo, 1-propinilo y 2-propinilo. Los sustituyentes opcionales preferidos adecuados incluyen halo, metoxi, etoxi, ciano, nitro y amino.

50 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, el término "cicloalquilo" en solitario o en combinación, se refiere a un radical hidrocarburo monovalente alicíclico saturado que tiene tres o más carbonos formando un anillo carbocíclico y, cuando se especifica, está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes adecuados como se ha definido anteriormente. Los ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclónonilo y similares. Los sustituyentes opcionales preferidos adecuados incluyen halo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, ciano, nitro y amino.

60 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, el término "cicloalquenilo" en solitario o en combinación, se refiere a un radical hidrocarburo monovalente alicíclico que tiene tres o más carbonos formando un anillo carbocíclico y al menos un doble enlace carbono-carbono y, cuando se especifique, está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes adecuados como se ha definido anteriormente.

65 Los ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquenilo incluyen, pero sin limitación, ciclohexenilo, ciclohexenilo y similares. Los sustituyentes opcionales preferidos adecuados incluyen halo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, ciano, nitro y amino.

Como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, los términos "alquileo", "alquenileo", "cicloalquileo" y "cicloalquenileo" se refieren a un radical hidrocarburo divalente que está formado por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un radical alquilo, alquenilo, cicloalquilo o cicloalquenilo, respectivamente, según dichos términos se han definido anteriormente.

5 Como se usa en el presente documento, el término "(cicloalquileo C₃-C₁₀)(alquileo C₁-C₆)" se refiere a un radical hidrocarburo divalente que está formado por la unión de un radical cicloalquileo C₃-C₁₀ con un radical alquileo C₁-C₆, según dichos términos se han definido anteriormente.

10 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, el término "arilo" en solitario o en combinación, se refiere a un radical hidrocarburo monovalente aromático que tiene de seis a diez átomos de carbono formando un anillo carbocíclico y, cuando se especifique, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes adecuados como se ha definido anteriormente. Los ejemplos ilustrativos de grupos arilo incluyen, pero sin limitación, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo y similares. Los grupos arilo preferidos son fenilo y naftilo,
15 opcionalmente mono- o disustituido por sustituyentes adecuados idénticos o diferentes seleccionados entre halo, ciano, alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, difluorometilo, trifluorometilo, alcoxi C₁-C₃, difluorometoxi y trifluorometoxi.

20 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, el término "heterocicloalquilo" en solitario o en combinación, se refiere a un grupo cicloalquilo como se ha definido anteriormente en el que uno o más carbonos en el anillo se reemplazan por un heteroátomo seleccionado entre N, S y O. Los ejemplos ilustrativos de grupos heterocicloalquilo incluyen, pero sin limitación, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, y similares.

25 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, el término "heteroarilo" en solitario o en combinación, se refiere a un radical heterocíclico monovalente aromático que tiene de dos a nueve carbonos y de uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre N, S y O formando un anillo bicíclico monocíclico o condensado de cinco a diez miembros y, cuando se especifique, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes adecuados como se ha definido anteriormente. Los ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, benzotriazinilo, bencimidazolilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, isobenzofurilo, isoindolilo, indolizínilo, tienopiridinilo, tienopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, imidazopiridinas, benzotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indolilo, isotiazolilo, pirazolilo, indazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, tiazolilo, furilo, tienilo y similares. Los anillos de heteroarilo monocíclico de cinco o seis miembros incluyen: piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, tiazolilo, furilo, tienilo y similares. Los anillos de heteroarilo bicíclico de ocho a diez miembros que tienen de uno a cuatro heteroátomos incluyen: quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, benzotriazinilo, bencimidazolilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, isobenzofurilo, isoindolilo, indolizínilo, tienopiridinilo, tienopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, imidazopiridinilo, benzotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indolilo, indazolilo, y similares. Las sustituciones
35 opcionales adecuadas preferidas incluyen uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre halo, ciano, alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, difluorometilo, trifluorometilo, alcoxi C₁-C₃, difluorometoxi y trifluorometoxi.

40 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, los términos "alcoxi" y "alquiloxi" en solitario o en combinación, se refieren a un radical alifático de la forma alquil-O-, en el que alquilo es como se ha definido anteriormente. Los ejemplos ilustrativos de grupos alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, butoxi terciario, pentoxi, isopentoxi, neopentoxi, pentoxi terciario, hexoxi, isohexoxi, heptoxi, octoxi y similares. Los grupos alcoxi preferidos incluyen metoxi y etoxi.

50 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, el término "haloalquilo" se refiere a un radical alquilo como se ha descrito anteriormente sustituido con uno o más halógenos. Los ejemplos ilustrativos de grupos haloalquilo incluyen, pero sin limitación, clorometilo, diclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-tricloroetililo y similares.

55 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, el término "haloalcoxi" se refiere a un radical alcoxi como se ha descrito anteriormente sustituido con uno o más halógenos. Los ejemplos ilustrativos de grupos haloalcoxi incluyen, pero sin limitación, trifluorometoxi, difluorometoxi y similares.

60 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, el término "aralquilo" se refiere a un radical alquilo de uno a seis carbonos como se ha descrito anteriormente sustituido con un grupo arilo como se ha descrito anteriormente.

65 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, el término "heteroaralquilo" se refiere a un radical alquilo de uno a seis carbonos como se ha descrito anteriormente sustituido con un grupo heteroarilo como se ha descrito anteriormente.

Como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, el término "aralcoxi" se refiere a un radical alcoxi de uno a seis carbonos como se ha descrito anteriormente sustituido con un grupo arilo como se ha descrito anteriormente.

5 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, el término "heteroaralcoxi" se refiere a un radical alcoxi de uno a seis carbonos como se ha descrito anteriormente sustituido con un grupo heteroarilo como se ha descrito anteriormente.

10 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, el término "carbamoil" se refiere a un radical monovalente de la forma $-C(O)NH(R)$, en la que R es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , o arilo según dichos términos se han definido anteriormente.

15 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, los términos "di-(alquil C_1-C_3)amino" y "di-(alquil C_1-C_6)amino" en solitario o en combinación, se refieren a un grupo amino que está sustituido con dos grupos seleccionados independientemente entre alquilo C_1-C_3 o alquilo C_1-C_6 , respectivamente.

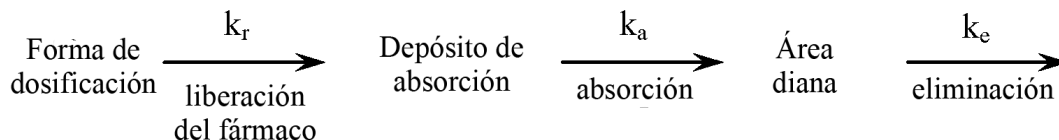
20 Tal como se usa en el presente documento, los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren a retrasar la aparición de, retardar o revertir el progreso de, o aligar o prevenir ya sea la enfermedad o la afección a la que se aplica el término o uno o más síntomas de dicha enfermedad o afección.

25 Tal como se usa en el presente documento, el término "administrar" significa administración oral, administración en forma de supositorio, contacto tópico, administración intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intralesional, intranasal o subcutánea, o el implante de un dispositivo de liberación lenta, por ejemplo, una bomba miniosmótica, a un sujeto. La administración es mediante cualquier ruta, incluyendo parenteral y transmucosal (por ejemplo, oral, nasal, vaginal, rectal, o transdérmica). La administración parenteral incluye, por ejemplo, intravenosa, intramuscular, intra-arteriolar, intradérmica, subcutáneas, intraperitoneal, intraventricular, e intracraneal. Otros modos de administración incluyen, pero sin limitación, el uso de formulaciones liposómicas, infusión intravenosa, parches transdérmicos y similares.

30 Tal como se usa en el presente documento, el término "profármaco" se refiere a un compuesto precursor que, después de su administración, libera el compuesto biológicamente activo *in vivo* a través de un determinado proceso químico o fisiológico (por ejemplo, al alcanzar un pH fisiológico o mediante acción enzimática, un profármaco se convierte en el compuesto biológicamente activo). En sí, un profármaco puede carecer o poseer la actividad biológica deseada.

35 Tal como se usa en el presente documento, el término "compuesto" se refiere a una molécula producida por cualquier medio incluyendo, sin limitación, síntesis *in vitro* o generación *in situ* o *in vivo*.

40 Las expresiones "liberación controlada", "liberación sostenida", "liberación prolongada" y "liberación programada" pretenden hacer referencia de manera indistinta a cualquier formulación que contenga fármaco en la que la liberación del fármaco no es inmediata, es decir, con una formulación de "liberación controlada", la administración oral no da como resultado una liberación inmediata del fármaco en un depósito de absorción. Los términos se usan de manera intercambiable con "liberación no inmediata", tal como se define en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª Ed., Gennaro, Ed., Lippencott Williams & Wilkins (2003). Tal como se describe en este, la liberación inmediata y no inmediata puede definirse cinéticamente mediante referencia a la siguiente ecuación:



50 El "depósito de absorción" representa una solución del fármaco administrada en un sitio de absorción concreto, y k_r , k_a y k_e son constantes de velocidad de primer grado para (1) liberación del fármaco de la formulación, (2) absorción, y (3) eliminación, respectivamente. Para las formas de dosificación de liberación inmediata, la constante de velocidad para la liberación del fármaco k_r es mucho mayor que la constante de velocidad de absorción k_a . Para las formulaciones de liberación controlada, se produce lo contrario, es decir, $k_r \ll k_a$, de tal forma que la velocidad de liberación del fármaco desde la forma de dosificación es la etapa limitante de la velocidad en el suministro del fármaco a la zona diana.

60 Las expresiones "liberación sostenida" y "liberación prolongada" se usan en su sentido convencional para hacer referencia a una formulación de fármaco que proporciona liberación gradual de un fármaco durante un periodo de tiempo prolongado, por ejemplo, 12 horas o más, y que preferentemente, aunque no de manera necesaria, da como resultado niveles de un fármaco en sangre sustancialmente constantes durante un periodo de tiempo prolongado.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "liberación retardada" se refiere a una preparación farmacéutica que pasa a través del estómago intacta y se disuelve en el intestino delgado.

General

5 La presente invención proporciona procesos para la preparación de complejos intermedios que pueden convertirse fácilmente en compuestos que tienen un efecto inhibitor en el cotransportador de glucosa dependiente de sodio, SGLT, preferentemente SGLT2. En algunos casos, los complejos en sí tienen actividad como inhibidores de SGLT2. Algunos compuestos de acuerdo con la presente invención tienen también un efecto inhibitor en el cotransportador de glucosa dependiente de sodio, SGLT1. Debido a su capacidad para inhibir a SGLT, los compuestos de la presente invención son adecuados para el tratamiento y/o la prevención de cualquiera y de todas las afecciones y enfermedades que están afectadas por la inhibición de la actividad de SGLT, en particular, la actividad de SGLT2. Por lo tanto, los complejos y compuestos intermedios preparados mediante los métodos del presente documento son adecuados para la prevención y tratamiento de enfermedades y afecciones, en particular trastornos metabólicos, incluyendo, pero sin limitación la diabetes mellitus de tipo 1 y de tipo 2, la hiperglucemia, las complicaciones diabéticas (tales como retinopatía, nefropatía [por ejemplo, enfermedad renal progresiva], neuropatía, úlceras, micro y macroangiopatías, y enfermedad del pie diabético), la resistencia a la insulina, el síndrome metabólico (síndrome X), la hiperinsulinemia, la hipertensión, la hiperuricemia, la obesidad, el edema, la dislipidemia, la insuficiencia cardíaca crónica, la aterosclerosis y enfermedades relacionadas.

20 Los métodos de la presente invención son particularmente útiles ya que representan un proceso eficaz para la preparación de inhibidores de SGLT2. A diferencia de los métodos descritos en el documento US 2004/0138439, los métodos de la presente invención implican la reducción de un intermedio seguido de la formación de complejo con un aminoácido, en donde el complejo es sólido, típicamente cristalino y puede formarse a gran escala sin etapas de protección y desprotección intermedias. Al eliminar las etapas de protección y desprotección, puede producirse el producto final con un mayor rendimiento y en ausencia de impurezas por el disolvente (por ejemplo, piridina) que son difíciles de eliminar con los procesos conocidos. Además, se evitan contaminantes resultantes de la desprotección incompleta (por ejemplo, un intermedio mono-acetilado) que son difíciles de eliminar. En su conjunto, los presentes métodos proporcionan los beneficios de un rendimiento y velocidad aumentados y una reducción de costes (debido al número reducido de etapas) y un consumo de disolvente reducido; y además minimiza las impurezas del disolvente y los intermedios atrapados. Además, la formación del complejo de fórmula I puede llevarse a cabo sin purificación del compuesto de fórmula II.

35 La presente invención también proporciona formas cristalinas de los complejos de aminoácidos de los inhibidores de SGLT2 parentales.

Se describen métodos para usar los compuestos, de manera independiente o en combinación con otros agentes terapéuticos, para tratar enfermedades y afecciones que puedan verse afectadas por la inhibición de SGLT.

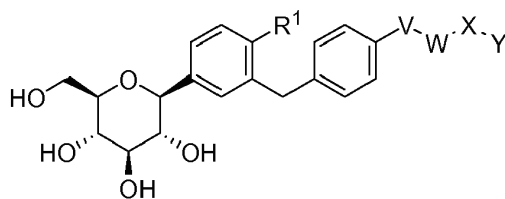
40 Se describen métodos de uso de los compuestos para la preparación de un medicamento para tratar enfermedades y afecciones que puedan verse afectadas por la inhibición de SGLT.

Realizaciones detalladas

45 *Compuestos y métodos preparativos*

En un aspecto, la presente invención proporciona un método para la preparación de un complejo de Fórmula IA:

Fórmula IA



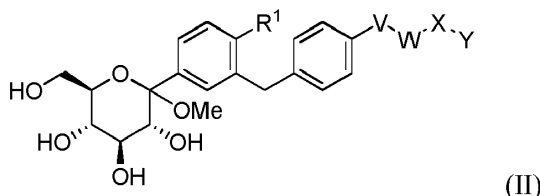
50 en la que el subíndice n es 1 o 2 R¹ es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo y alquilo C₁-C₆; V es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en oxígeno y un enlace sencillo; W es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en alquileo C₁-C₆, alquenileno C₂-C₆, alquinileno C₂-C₆, cicloalquileno C₃-C₁₀, y (cicloalquileno C₃-C₁₀)(alquileno C₁-C₆); X es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en oxígeno, un enlace sencillo, y NR^a; e Y es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀,

(cicloalquil C₃-C₁₀)alquilo C₁-C₄, (alquiloxi C₁-C₄)alquilo C₁-C₃, (cicloalquiloxi C₃-C₁₀)alquilo C₁-C₃, (amino)alquilo C₁-C₃, (alquilamino C₁-C₄)alquilo C₁-C₃, (alquil C₁-C₆)carbonilo, (alquenil C₂-C₆)carbonilo, (alquinil C₂-C₆)carbonilo, (alquil C₁-C₆)sulfonilo, (alquenil C₂-C₆)sulfonilo, y (alquinil C₂-C₆)sulfonilo, en la que los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo o las porciones de W, X e Y están opcionalmente parcial o completamente fluoradas y

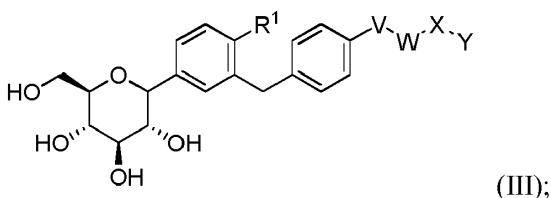
5 opcionalmente mono o disustituidas por sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre cloro, hidroxilo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, y cicloalquilo C₃-C₆, y en los grupos o porciones cicloalquilo uno o dos grupos metileno se reemplazan opcionalmente independientemente entre sí por O, S, CO, SO, SO₂ o NR^o, y uno o dos grupos metino se reemplazan opcionalmente por N; R^a es un miembro independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ y (alquil C₁-C₄)carbonilo, en la que los grupos o porciones alquilo y

10 cicloalquilo están opcionalmente parcial o completamente fluoradas; cada R^b es un miembro independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₄ y (alquil C₁-C₄)carbonilo, en la que los grupos o porciones alquilo están opcionalmente parcial o completamente fluoradas; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; que comprende:

15 (a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula II



con un agente reductor en presencia de un grupo de activación para formar un compuesto de Fórmula III



20 y (b) poner en contacto dicho compuesto de Fórmula III con un aminoácido para formar dicho complejo de Fórmula IA;

en la que las etapas (a) y (b) se realizan sin purificación de dicho compuesto de Fórmula III y en la que las etapas (a) y (b) se realizan secuencialmente sin una etapa de protección o desprotección intermedia.

25 El estilo usado en lo sucesivo en el presente documento, en el que un enlace de un sustituyente en un grupo fenilo se muestra terminando cerca del centro del anillo de fenilo, representa, a menos que se indique otra cosa, que este sustituyente puede estar unido a cualquier posición libre del grupo fenilo que lleva un átomo de hidrógeno.

30 Se incluyen todos los tautómeros y estereoisómeros de compuestos de Fórmula IA, II y III, ya sea en mezcla o en forma pura o sustancialmente pura. Los compuestos pueden tener centros asimétricos en los átomos de carbono y, por lo tanto, los compuestos de Fórmula IA pueden existir en formas diastereoméricas o enantioméricas o mezclas de las mismas. Todos los isómeros conformacionales (por ejemplo, isómeros cis y trans) y todos los isómeros ópticos (por ejemplo, enantiómeros y diastereómeros), racémicos, diastereomérico y otras mezclas de dichos

35 isómeros, así como solvatos, hidratos, isomorfos, polimorfos y tautómeros están dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos preparados de acuerdo con la presente invención pueden prepararse usando diastereómeros, enantiómeros o mezclas racémicas como materiales de partida. Además, los productos diastereoméricos y enantioméricos pueden separarse por cromatografía, cristalización fraccional u otros métodos conocidos por los expertos en la técnica.

40 Se describen métodos para preparar profármacos de compuestos de Fórmula IA. Los profármacos de compuestos incluyen, pero sin limitación, ésteres de carboxilato, ésteres de carbonato hemi-ésteres, fósforo ésteres, nitro ésteres, ésteres de sulfato, sulfóxidos, amidas, carbamatos, compuestos azo, fosfamidas, glicósidos, éteres, acetales y cetales. Pueden formarse ésteres de profármacos y carbonatos, por ejemplo, haciendo reaccionar uno o

45 más grupos hidroxilo de compuestos de Fórmula IA con reactivos de acilación sustituidos con alquilo, alcoxi o arilo usando métodos conocidos por los expertos en la técnica para producir carbonatos, acetatos, benzoatos, pivalatos de metilo y similares. Los ejemplos ilustrativos de ésteres de profármacos de los compuestos incluyen, pero sin limitación, compuestos de Fórmula IA que tienen un resto carboxilo en la que el hidrógeno libre se reemplaza por

50 alquilo C₁-C₄, alcaniloximetilo C₁-C₇, 1-(alcaniloxi (C₁-C₅))etilo, 1-metil-1-(alcaniloxi (C₁-C₅))-etilo, alcoxycarboniloximetilo C₁-C₅, 1-(alcoxycarboniloxi (C₁-C₅))etilo, 1-metil-1-(alcoxycarboniloxi (C₁-C₅))etilo, N-(alcoxycarbonil (C₁-C₅))aminometilo, 1-(N-(alcoxycarbonil (C₁-C₅))amino)etilo, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-N,N-alquilamino (C₁-C₂)alquilo (C₂-C₃) (por ejemplo, beta-dimetilaminoetilo), carbamoil-alquilo (C₁-C₂), N,N-dialquilcarbamoil (C₁-C₂)-alquilo (C₁-C₂) y piperidino-, pirrolidino- o morfolinoalquilo (C₂-C₃). Las

modificaciones oligopeptídicas y derivados de polímeros biodegradables (como se describe, por ejemplo, en Int. J. Pharm. 115, 61-67, 1995) están dentro del alcance de la invención. Se proporcionan métodos para seleccionar y preparar profármacos adecuados, por ejemplo, en los siguientes: T. Higuchi y V. Stella, "Prodrugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14, ACS Symposium Series, 1975; H. Bundgaard, "Design of Prodrugs", Elsevier, 1985; y "Bioreversible Carriers in Drug Design", ed. Edward Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

El método de la presente invención se obtiene a partir del sorprendente descubrimiento de que los complejos aminoacídicos de Fórmula IA pueden prepararse y aislarse, típicamente como sólidos cristalinos sin etapas de protección y desprotección tras la reducción de un compuesto de Fórmula II en un compuesto de Fórmula III. Aún adicionalmente, el método puede aplicarse a mezclas de reacción en bruto, en las que los compuestos de Fórmula III se tratan con un aminoácido para formar el complejo deseado, sin purificación del compuesto de Fórmula III.

Volviendo ahora a los métodos de la invención, los compuestos de Fórmula II pueden servir como materiales de partida y pueden obtenerse mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, los documentos US 2008/0004336, WO 2008/002824, US 2006/0258749, US 2005/0209166, US 2004/0138439, US 2003/0064935, USSN 12/060,767, y US 2009/0118201 y según se proporciona en los Ejemplos a continuación. Preferiblemente, los compuestos de Fórmula II se proporcionan como sólidos, aunque también son adecuados aceites y soluciones de los compuestos.

En la etapa (a), los compuestos de Fórmula II se hacen reaccionar con un agente reductor en presencia de un grupo de activación para formar un compuesto de Fórmula III. Generalmente, el agente reductor es un agente reductor silano, más particularmente un hidruro de alquilsililo, tal como trietilsilano o triisopropilsilano. La reacción se realiza típicamente en presencia de un agente de activación, tal como un ácido de Lewis, siendo preferido $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (eterato de trifluoruro de boro).

Un experto en la técnica apreciará que pueden emplearse una diversidad de condiciones para la reducción de compuestos de Fórmula II en compuestos de Fórmula III. Generalmente, las reacciones se realizan en disolventes apróticos compatibles, tales como diclorometano, acetonitrilo, dicloroetano, cloroformo y tolueno, así como mezclas de disolventes. En ciertas realizaciones preferidas, el material de partida (compuestos de Fórmula II) en disolvente se enfría a 0 °C o menos, y el agente reductor y el agente de activación se añaden gradualmente al material de partida. El agente reductor y el agente de activación se añaden en exceso (de 1 equivalentes a aproximadamente 6 equivalentes en base a la cantidad del compuesto de Fórmula II), típicamente un exceso del 20 %, 40 %, 80 %, 100 %, 200 %, 300 % o 400 %, o más. La reacción puede agitarse con refrigeración o puede calentarse gradualmente (generalmente a temperatura ambiente) y controlarse hasta que no se observó ninguna pérdida de material de partida.

Cuando la reacción está lo suficientemente completa, el agente reductor en exceso se inactiva con una adición cuidadosa de, por ejemplo, bicarbonato sódico. El agente de inactivación puede añadirse en forma de un sólido, aunque se usa generalmente una solución acuosa del agente (bicarbonato sódico). Normalmente, se emplean métodos de tratamiento (evaporación de disolvente, extracción/división con disolvente orgánico, lavado, secado) para proporcionar el producto en bruto de Fórmula III que puede convertirse en el complejo de Fórmula I sin métodos de purificación adicionales (por ejemplo, cromatografía, recristalización).

Volviendo a continuación a la etapa (b), el compuesto de Fórmula III se pone en contacto con un aminoácido en una cantidad suficiente para formar el complejo de Fórmula IA. Son útiles una diversidad de aminoácidos en la presente invención, incluyendo por ejemplo, los aminoácidos naturales, preferiblemente formas quirales de aminoácidos naturales. En ciertas realizaciones preferidas, el aminoácido se selecciona entre D-prolina, L-prolina, D-fenilalanina, L-fenilalanina, D-aspartamina, y L-aspartamina. La cantidad de aminoácido usado para la formación de complejos dependerá de la relación de aminoácido con respecto al compuesto en el complejo deseado. Generalmente, se usa un ligero exceso de aminoácido. Por ejemplo, para preparar los complejos de Fórmula IA, en la que n es 2, se usan aproximadamente de 2,0 a 3,0 equivalentes de aminoácido (con respecto al compuesto de Fórmula III). Preferiblemente, se usan aproximadamente de 2,0 a 2,5 equivalentes de aminoácido. La etapa (b) se realiza generalmente en un disolvente o una mezcla de disolventes. Una mezcla de disolvente adecuada incluye etanol y agua, con hexano o heptano añadido.

La presente invención también proporciona un método para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula IA. Los ácidos que pueden usarse como reactivos para preparar las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos básicos son aquellos que forman sales de adición de ácidos no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables (tal como sales clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato de ácido, acetato, lactato, citrato, citrato de ácido, tartrato, bitartrato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato (1,1'-metileno-bis-2-hidroxi-3-naftoato)). Las bases que pueden usarse como reactivos para preparar las sales farmacéuticamente aceptables de bases de los compuestos ácidos son aquellas que forman sales de bases no tóxicas con dichos compuestos, incluyendo, pero sin limitación, las obtenidas a partir de cationes farmacológicamente aceptables tales como cationes de metales alcalinos (por

ejemplo, potasio, litio y sodio) y cationes de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio y magnesio), sales de adición de amonio o amina soluble en agua tales como N-metilglucamina (meglumina), y sales de bases de alcanolamonio inferior y otras sales de bases de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, metilamina, etilamina, propilamina, dimetilamina, trietanolamina, dietilamina, t-butilamina, t-octilamina, trimetilamina, trietilamina, etilendiamina, hidroxietilamina, morfolina, piperazina, dehidroabietilamina, lisina y guanidina).

La presente invención también incluye un método de preparación de compuestos marcados con isótopos de Fórmula IA, en la que uno o más átomos se reemplazan por uno o más átomos que tienen la masa atómica o números másicos específicos. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención incluyen, pero sin limitación, isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, flúor, azufre, y cloro (tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{19}F , ^{35}S y ^{36}Cl). Los compuestos marcados con isótopos son útiles en ensayos de la distribución tisular de los compuestos y sus profármacos y metabolitos; los isótopos preferidos para dichos ensayos incluyen ^3H y ^{14}C . Además, en ciertas circunstancias, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio (^2H), puede proporcionar un aumento de la estabilidad metabólica, que ofrece ventajas terapéuticas tales como aumento de la semivida in vivo o reducción de los requisitos de dosificación. Los compuestos marcados con isótopos pueden prepararse generalmente de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento sustituyendo un reactivo marcado con isótopos por un reactivo no marcado con isótopos.

En realizaciones preferidas, W representa alquileo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenileno $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquinileno $\text{C}_2\text{-6}$, o cicloalquileo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$. En cada una de estas realizaciones, los grupos o porciones alquileo, alquenileno, alquinileno y cicloalquileo están opcionalmente parcial o completamente fluoradas y están opcionalmente mono o disustituidas por sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en cloro, hidroxilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$, y cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, y en los grupos o porciones cicloalquileo, uno o dos grupos metileno se reemplazan opcionalmente independientemente entre sí por O, S, CO, SO, SO_2 o NR^b , y uno o dos grupos metino se reemplazan opcionalmente por N;

En realizaciones preferidas, Y representa hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$, o (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$)alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$.

Se describen los compuestos de Fórmula IA y sales farmacéuticamente aceptables, profármacos y/o compuestos marcados con isótopos de los mismos, en la que los grupos o porciones de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidas con uno a tres sustituyentes adecuados como se ha definido anteriormente.

Además de los procesos y métodos anteriores, se presentan a continuación ejemplos particulares más detallados en la sección experimental que describen los ejemplos de trabajo. Siguiendo los métodos preparativos generales, o empleando variaciones, los compuestos de Fórmula IA pueden prepararse fácilmente por los expertos en la técnica.

Los expertos en la técnica reconocerán que los compuestos con cada grupo funcional descrito se preparan generalmente usando ligeras variaciones de los métodos generales enumerados a continuación. Dentro del alcance de cada método, se usan grupos funcionales que son adecuados con respecto a las condiciones de reacción. Los grupos funcionales que pueden interferir con ciertas reacciones se presentan en formas protegidas cuando sea necesario, y la eliminación de dichos grupos protectores se completa en las fases apropiadas por métodos bien conocidos por los expertos en la técnica.

En ciertos casos, los compuestos pueden prepararse a partir de otros compuestos mediante la elaboración, transformación, intercambio y similares, de los grupos funcionales presentes. Dicha elaboración incluye, pero sin limitación, hidrólisis, reducción, oxidación, alquilación, acilación, esterificación, amidación y deshidratación. Dichas transformaciones pueden requerir, en algunos casos, el uso de grupos protectores por los métodos desvelados en T. W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley: Nueva York, (1999). Dichos métodos se iniciarán después de la síntesis del compuesto deseado o en otro lugar en la ruta sintética que será fácilmente evidente para un experto en la técnica.

Cuando se usan las siguientes abreviaturas y acrónimos a lo largo de toda la divulgación, tienen los siguientes significados: Ac_2O , anhídrido acético; AcOEt, acetato de etilo; AcOH, ácido acético; AIBN, azobis(isobutironitrilo); AlBr_3 , bromuro de aluminio; AlCl_3 , cloruro de aluminio; BBr_3 , tribromuro de boro; $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, eterato de trifluoruro de boro; BTEAC, cloruro de benciltrietilamonio; n-BuLi, *n*-butil litio; s-BuLi, *s*-butil litio; t-BuLi, *t*-butil litio; t-BuOK, terc-butóxido potásico; CaCl_2 , cloruro de calcio; calc., calculado; CCl_4 , tetracloruro de carbono; CD_3OD , metanol-*d*₃; CDCl_3 , cloroformo-*d*; $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, ácido trifluorometanosulfónico; CH_2Cl_2 , cloruro de metileno; CH_2I_2 , yoduro de metileno; CH_3CN , acetonitrilo; $(\text{COCl})_2$, cloruro de oxalilo; Cs_2CO_3 , carbonato de cesio; DAST, trifluoruro de (dietilamino)azufre; DCM, diclorometano; DMAP, 4-dimetilaminopiridina; DMEM, medio Eagle modificado por Dulbecco; DMF, *N,N*-dimetilformamida; DMP, peryodinano de Dess-Martin; DMSO, dimetilsulfóxido; AE, acetato de etilo; EDCI, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; equiv., equivalentes; Et, etilo; Et_3N , trietilamina; Et_3SiH , trietilsilano; Et_3SiO , trietilsililoxi; EtOAc, acetato de etilo; EtOH, etanol; FBS, suero fetal bovino; $\text{FSO}_2\text{CF}_2\text{CO}_2\text{H}$, ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acético; h, hora; H_2 , gas hidrógeno; H_2SO_4 , ácido sulfúrico; Hepes, ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico; ^1H RMN, resonancia magnética nuclear de protones;

HOBt, 1-hidroxibenzotriazol; HPLC, cromatografía líquida de alto rendimiento; K_2CO_3 , carbonato potásico; K_2CrO_7 , dicromato potásico; $KN(TMS)_2$, bis(trimetilsilil)amida potásica; KOH, hidróxido potásico; LC-ESI-MS, cromatografía líquida-espectrometría de masas con ionización por electronebulización; LC-MS, cromatografía líquida-espectroscopía de masas; Lg, grupo saliente; $LiOH \cdot H_2O$, hidróxido de litio monohidrato; Me, metilo; MeCN, acetonitrilo; MeOH, metanol; $MeSO_3H$, ácido metanosulfónico; Mg, magnesio; $MgCl_2$, cloruro de magnesio; min, minuto; MS ESI, espectroscopía de masas con ionización por electronebulización; MsOH, ácido metanosulfónico; $NaBH_3CN$, cianoborohidruro sódico; NaH, hidruro sódico; $NaHCO_3$, bicarbonato sódico; $NaHSO_3$, bisulfito sódico; NaOAc, acetato sódico; NaOH, hidróxido sódico; Na_2SO_4 , sulfato sódico; NBS, N-bromosuccinimida; NCS, N-clorosuccinimida; NH_4Cl , cloruro de amonio; NIS, N-yodosuccinimida; O_3 , ozono; Pd/C, paladio sobre carbono; $PdCl_2$, cloruro de paladio (II); PE, éter de petróleo; Ph, fenilo; Ph_3PCH_3I (o Ph_3PMel), yoduro de metiltrifenilfosfonio; $POCl_3$, oxiclóruo de fósforo; PPh_3 , trifenilfosfina; R_f , factor de retención; $SnBu_3$, tributilestano; $SOCl_2$, cloruro de tionilo; TBAI, yoduro de tetrabutilamonio; TFA, ácido trifluoroacético; THF, tetrahidrofurano; TLC, cromatografía de capa fina; TMS, trimetilsililo; TMSCN, cianuro de trimetilsililo; Tris, trishidroximetilaminometano (o 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol); TsCl, cloruro de toluenosulfonilo; TsOH, ácido toluenosulfónico; $ZnEt_2$, dietil cinc.

El elemento deuterio se representa por la letra "D" en las estructuras químicas y las fórmulas y se indica con un "d" minúscula en los nombres químicos, de acuerdo con el sistema Boughton.

Método de síntesis general del Esquema I

En el esquema I, R^1 , R^2 y R^3 son cada uno miembros independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquenilo C_5-C_{10} , alquiloxi C_1-C_6 , cicloalquiloxi C_3-C_{10} , ciano y nitro, en el que los grupos o porciones alquilo y cicloalquilo están opcionalmente mono o polisustituidas por flúor, o cuando R^1 y R^2 están unidos a dos átomos de C adyacentes, R^1 y R^2 están unidos opcionalmente entre sí para formar un alquilenilo C_3-C_5 , alquenilenilo C_3-C_5 o puente butadienileno, que está parcial o completamente fluorado y está opcionalmente mono o disustituido por sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre cloro, hidroxilo, alcoxi C_1-C_3 y alquilo C_1-C_3 , y en el que uno o dos grupos metileno se reemplazan opcionalmente entre sí independientemente por O, S, CO, SO, SO_2 o NR^b , y en el que uno o dos grupos metino se reemplazan opcionalmente por N; o opcionalmente, uno o más de R^1 , R^2 y R^3 están ausentes;

R^4 y R^5 son cada uno miembros independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_{10} , alquiloxi C_1-C_3 y cicloalquiloxi C_3-C_{10} , en el que los grupos o porciones alquilo y cicloalquilo están opcionalmente mono o polisustituidas por flúor, o cuando R^4 y R^5 están unidos a dos átomos de C adyacentes, R^4 y R^5 se unen opcionalmente entre sí para formar un alquilenilo C_3-C_5 , alquenilenilo C_3-C_5 o puente butadienileno, que está opcionalmente parcial o completamente fluorado y está opcionalmente mono o disustituido por sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre cloro, hidroxilo, alcoxi C_1-C_3 y alquilo C_1-C_3 , y en el que uno o dos grupos metileno se reemplazan opcionalmente entre sí independientemente por O, S, CO, SO, SO_2 o NR^b , y en el que uno o dos grupos metino se reemplazan opcionalmente por N; o opcionalmente, uno o más de R^4 y R^5 están ausentes;

V es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en oxígeno; azufre; SO; SO_2 ; y un enlace sencillo;

W es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en alquilenilo C_1-C_6 , alquenilenilo C_2-C_6 , alquinilenilo C_2-C_6 , cicloalquileno C_3-C_{10} , cicloalquenileno C_5-C_{10} y (cicloalquileno C_3-C_{10})(alquilenilo C_1-C_6), en el que la porción cicloalquileno C_3-C_{10} se une a V y la porción alquilenilo C_1-C_6 se une a X, y en el que los grupos o porciones alquilenilo, alquenilenilo, alquinilenilo, cicloalquileno y cicloalquenileno están opcionalmente parcial o completamente fluoradas y están opcionalmente mono o disustituidas por sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en cloro, hidroxilo, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-C_6 , cicloalquiloxi C_3-C_6 , cicloalquenilo C_5-C_{10} y cicloalqueniloxi C_5-C_{10} , y en los grupos o porciones cicloalquileno y cicloalquenileno, uno o dos grupos metileno se reemplazan opcionalmente entre sí independientemente por O, S, CO, SO, SO_2 o NR^b , y uno o dos grupos metino se reemplazan opcionalmente por N;

X es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en un enlace sencillo; oxígeno; azufre; NR^a , SO; y SO_2 ;

Y es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquenilo C_5-C_{10} , (cicloalquil C_3-C_{10})alquilo C_1-C_4 , (cicloalquenil C_5-C_{10})alquilo C_1-C_3 , (cicloalquil C_3-C_{10})alquenilo C_2-C_4 , cicloalquilidenmetilo C_3-C_6 , (cicloalquenil C_5-C_{10})alquenilo C_2-C_4 , (alquiloxi C_1-C_4)alquilo C_1-C_3 , (alqueniloxi C_2-C_4)alquilo C_1-C_3 , (cicloalquiloxi C_3-C_{10})alquilo C_1-C_3 , (cicloalqueniloxi C_5-C_{10})alquilo C_1-C_3 , (amino)alquilo C_1-C_3 , (alquilamino C_1-C_4)alquilo C_1-C_3 , di-(alquilamino C_1-C_3)alquilo C_1-C_3 , (alquil C_1-C_6)carbonil-alquilo (C_1-C_3), (alquenil C_2-C_6)carbonil-alquilo (C_1-C_3), (alquinil C_2-C_6)carbonil-alquilo (C_1-C_3), (arilcarbonil)alquilo C_1-C_3 , (heteroarilcarbonil)alquilo C_1-C_3 , (alquilsulfonil C_1-C_6)alquilo C_1-C_3 , (alquilsulfonil C_2-C_6)alquilo C_1-C_3 , (alquilsulfonil C_1-C_3), (arilsulfonil)alquilo C_1-C_3 , (heteroarilsulfonil)alquilo C_1-C_3 , (alquil C_1-C_6)aminocarbonil-alquilo (C_1-C_3), (alquenil C_2-C_6)aminocarbonil-alquilo (C_1-C_3), (alquinil C_2-C_6)aminocarbonil-alquilo (C_1-C_3), (arilaminocarbonil)alquilo C_1-C_3 , (heteroarilaminocarbonil)alquilo C_1-C_3 , (alquil C_1-C_6)carbonilo, (alquenil C_2-C_6)carbonilo, (alquinil C_2-C_6)carbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, (alquil C_1-C_6)sulfonilo, (alquenil C_2-C_6)sulfonilo, (alquinil C_2-C_6)sulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alquilsulfonilo C_1-C_6 , arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, (alquil C_1-C_6)aminocarbonilo, (alquenil C_2-C_6)aminocarbonilo, (alquinil C_2-C_6)aminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heteroarilaminocarbonilo, (alquilsulfonil C_1-C_6)alquilo C_1-C_3 , (arilsulfonil)alquilo C_1-C_3 , (heteroarilsulfonil)alquilo C_1-C_3 , en el que los grupos o porciones alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloalquenilo están opcionalmente parcial o completamente fluoradas y están opcionalmente mono o disustituidas por sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en cloro, hidroxilo, alquilo C_1-C_3 ,

alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquiloxi C₃-C₆, cicloalqueno C₅-C₁₀, cicloalquenoxi C₅-C₁₀, y NR^bR^c, y en los grupos o porciones de cicloalquilo y cicloalqueno, uno o dos grupos metileno se reemplazan opcionalmente entre sí independientemente por O, S, CO, SO, SO₂ o NR^b, y uno o dos grupos metino se reemplazan opcionalmente por N, en el que el heterociclo formado por dicho reemplazo opcional es distinto de heteroarilo;

5 Z es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en oxígeno; azufre; SO; SO₂; 1,1-ciclopropileno; carbonilo; y metileno opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ y cicloalquiloxi C₃-C₆;

10 R^a es un miembro independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ y (alquil C₁-C₄)carbonilo, en el que los grupos o porciones alquilo y cicloalquilo están opcionalmente parcial o completamente fluoradas;

cada R^b es un miembro independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₄ y (alquil C₁-C₄)carbonilo, en el que los grupos o porciones alquilo están opcionalmente parcial o completamente fluoradas;

15 cada R^c es un miembro independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, CHR^dR^e, SO₂R^d, C(O)OR^d y C(O)NR^dR^e, en el que los grupos alquilo y cicloalquilo están opcionalmente parcial o completamente fluorados; y cada uno de R^d y R^e representa independientemente H o alquilo C₁-C₆, en el que los grupos alquilo están opcionalmente parcial o completamente fluorados;

20 Los compuestos de la invención de fórmula **12** pueden prepararse convenientemente de acuerdo con las secuencias de reacción como se muestra en el Esquema I (figura 1). El ácido **1**, que puede estar disponible en el mercado o preparado de acuerdo con métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica, se convierte en cloruro de ácido **2** por una gente, tal como cloruro de oxalilo, SOCl₂, POCl₃ o similar. El intermedio **2** se hace reaccionar con el alcoxibenceno **3** en condiciones facilitadas por un ácido de Lewis, tal como AlCl₃ o AlBr₃, para proporcionar la cetona **4**. El grupo cetona del intermedio **4** se reduce a metileno con un agente reductor tal como Et₃SiH en presencia de un ácido de Lewis, tal como BF₃·Et₂O o TFA, y tratamiento con ácido de Lewis, tal como BBr₃, para dar el fenol **5**. El intermedio **6** puede obtenerse por acoplamiento con el reactivo electrófilo Lg-W-X-Y, donde Lg representa un grupo saliente adecuado, en presencia de base, tal como K₂CO₃, Cs₂CO₃, NaOH o similar.

30 Como alternativa, el ácido **1** puede convertirse en la amida de Weinreb **7** u otras amidas equivalentes por acoplamiento con NHMe(OMe) u otras aminas equivalentes. El intermedio **4** puede obtenerse entonces por tratamiento de la amida resultante **7** con el intermedio **8**, que lleva un reactivo de acoplamiento metálico, tal como reactivo de Grignard.

35 Como alternativa, el intermedio **6** también puede obtenerse por acoplamiento de la amida **7** con el reactivo de Grignard **9**, seguido de reducción del grupo cetona del producto **10** con Et₃SiH en presencia de un ácido de Lewis, tal como BF₃·Et₂O o TFA.

40 El Intermedio **6** se condensa con la cetona **11** (en el que R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son -OTMS) después del tratamiento con el reactivo de activación, tal como *n*-BuLi o *t*-BuOK para proporcionar los compuestos de Fórmula general II, que pueden reducirse con alquilsilano u otro reductor en presencia de ácido, tal como TFA, MeSO₃H o BF₃·Et₂O, para generar los compuestos de Fórmula III (por ejemplo, **12** en el que R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son -OH).

Composiciones farmacéuticas y métodos de uso

45 Se describen composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto o de una mezcla de compuestos de fórmula IA, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

50 Puede incorporarse un compuesto preparado mediante el método de la presente invención en una diversidad de formulaciones para administración terapéutica. Más particularmente, un compuesto puede formularse en composiciones farmacéuticas, de manera conjunta o por separado, mediante formulación con vehículos o diluyentes adecuados farmacéuticamente aceptables, y puede formularse en preparaciones en forma sólida, semisólida, líquida o gaseosa, tales como comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos, grageas, geles, suspensiones acuosas, pomadas, soluciones, supositorios, inyecciones, inhalantes y aerosoles. De este modo, puede lograrse la administración de un compuesto de varias formas, incluyendo administración oral, bucal, parenteral, intravenosa, intradérmica (por ejemplo, subcutánea, intramuscular), transdérmica, etc. Además, el compuesto puede administrarse de una manera local en lugar de sistémica, por ejemplo, en un depósito o en una formulación de liberación sostenida.

60 Las formulaciones adecuadas para su uso en la presente invención pueden encontrarse en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21^a Ed., Gennaro, Ed., Lippencott Williams & Wilkins (2003). Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden fabricarse de un modo conocido por los expertos en la materia, es decir, mediante procesos de mezclado, disolución, producción de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento o liofilización convencionales. Los siguientes métodos y excipientes son únicamente ejemplares y en modo alguno limitantes.

65

En una realización preferida, se prepara un compuesto para su administración en una formulación de liberación sostenida, de liberación controlada, de liberación prolongada, de liberación programada o de liberación retardada, por ejemplo, en matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el agente terapéutico. Se han determinado y se conocen bien por los expertos en la materia diversos tipos de materiales de liberación sostenida. Las formulaciones de liberación prolongada actuales incluyen sistemas de comprimidos recubiertos con película, multiparticulados o de microgránulos, tecnologías de matriz que usan materiales hidrófilos o lipófilos y comprimidos con base de cera con excipientes formadores de poros (Véase, por ejemplo, Huang, et al. Drug Dev. Ind. Pharm. 29:79 (2003); Pearnchob, et al. Drug Dev. Ind. Pharm. 29:925 (2003); Maggi, et al. Eur. J. Pharm. Biopharm. 55:99 (2003); Khanvilkar, et al., Drug Dev. Ind. Pharm. 228:601 (2002); y Schmidt, et al., Int. J. Pharm. 216:9 (2001)). Los sistemas de suministro de liberación sostenida pueden liberar los compuestos, dependiendo de su diseño, a lo largo de horas o días, por ejemplo, durante 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24 horas o más. Normalmente, las formulaciones de liberación sostenida pueden prepararse usando polímeros de origen natural o sintético, por ejemplo, vinil pirrolidonas poliméricas, tales como polivinilpirrolidona (PVP); polímeros hidrófilos de carboxivinilo; hidrocoloideos hidrófobos y/o hidrófilos, tales como metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, e hidroxipropilmetilcelulosa; y carboxipolimetileno.

Las formulaciones de liberación sostenida o de liberación prolongada pueden asimismo prepararse usando ingredientes naturales, tales como minerales, incluyendo dióxido de titanio, dióxido de silicio, óxido de cinc y arcilla (véase, la Patente de Estados Unidos 6.638.521). Las formulaciones de liberación prolongada ejemplificadas que pueden usarse para suministrar un compuesto incluyen aquellas descritas en las Patentes de Estados Unidos n.º 6.635.680; 6.624.200; 6.613.361; 6.613.358, 6.596.308; 6.589.563; 6.562.375; 6.548.084; 6.541.020; 6.537.579; 6.528.080 y 6.524.621. Las formulaciones de liberación controlada de interés particular incluyen aquellas descritas en las Patentes de Estados Unidos n.º 6.607.751; 6.599.529; 6.569.463; 6.565.883; 6.482.440; 6.403.597; 6.319.919; 6.150.354; 6.080.736; 5.672.356; 5.472.704; 5.445.829; 5.312.817 y 5.296.483. Los expertos en la materia reconocerán fácilmente otras formulaciones de liberación sostenida aplicables.

Para administración oral, puede formularse fácilmente un compuesto combinándolo con vehículos farmacéuticamente aceptables que se conocen bien en la técnica. Dichos vehículos posibilitan que los compuestos se formulen en forma de comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, emulsiones, suspensiones lipófilas e hidrófilas, líquidos, geles, jarabes, suspensiones acuosas, suspensiones y similares, para su ingesta oral por un paciente que vaya a tratarse. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral pueden obtenerse mezclando los compuestos con un excipiente sólido, triturando opcionalmente una mezcla resultante, y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir agentes auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados son, en particular, cargas, tales como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol, o sorbitol; preparaciones de celulosa, tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, y/o polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, pueden añadirse agentes disgregantes, tales como una polivinilpirrolidona reticulada, agar, o ácido algínico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio.

Las preparaciones farmacéuticas que pueden usarse por vía oral incluyen cápsulas de ajuste a presión hechas de gelatina, así como cápsulas blandas cerradas herméticamente hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste a presión pueden contener los principios activos mezclados con una carga, tal como lactosa, aglutinantes, tales como almidones y/o lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, pueden disolverse o suspenderse los principios activos en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, pueden añadirse estabilizantes. Todas las formulaciones para administración oral deben estar en dosificaciones adecuadas para dicha administración.

Los núcleos para grageas se proporcionan con recubrimientos adecuados. Con este fin, pueden usarse soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, soluciones de laca, y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Pueden añadirse colorantes o pigmentos a los recubrimientos para comprimidos o grageas para su identificación o para caracterizar combinaciones de dosis de principios activos.

Los compuestos pueden formularse para su administración parenteral mediante inyección, por ejemplo, mediante inyección en bolo o infusión continua. Para inyección, el compuesto puede formularse en preparaciones disolviéndolo, suspendiéndolo o emulsionándolo en un disolvente acuoso o no acuoso, tal como un aceite vegetal u otros similares, glicéridos ácidos alifáticos sintéticos, ésteres de ácidos alifáticos superiores o propilenglicol; y si se desea, con aditivos convencionales, tales como solubilizantes, agentes isotónicos, agentes suspensores, agentes emulsionantes, estabilizantes y conservantes. Preferentemente, puede formularse un compuesto en soluciones acuosas, preferentemente en tampones fisiológicamente compatibles, tales como solución de Hanks, solución de Ringer, o tampón salino fisiológico. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosis unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar dichas formas como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación, tales como agentes suspensores, estabilizantes y/o dispersantes.

Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua.. Además, las suspensiones de los compuestos activos pueden prepararse como suspensiones para inyección oleosas adecuadas. Los disolventes lipófilos adecuados incluyen aceites grasos, tales como aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas.

5 Las suspensiones acuosas para inyección pueden contener sustancias que aumenten la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol, o dextrano. De manera opcional, la suspensión puede contener también estabilizantes adecuados o agentes que aumenten la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones elevadamente concentradas. Como alternativa, el principio activo puede estar en forma de polvo para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes

10 de su uso.

La administración sistémica también puede ser por medios transmucosales o transdérmicos. Para administración transmucosal o transdérmica, se usan en la formulación penetrantes apropiados para la barrera a permear. Para administración tópica, los agentes se formulan en pomadas, cremas, ungüentos, polvos y geles. En una realización, el agente de suministro transdérmico puede ser DMSO. Los sistemas de suministro transdérmico pueden incluir, por ejemplo, parches. Para administración transmucosal, se usan en la formulación penetrantes apropiados para la barrera a permear. Dichos penetrantes se conocen generalmente en la técnica. Las formulaciones para administración transdérmica ejemplificadas incluyen aquellas descritas en las Patentes de Estados Unidos n.º 6.589.549; 6.544.548; 6.517.864; 6.512.010; 6.465.006; 6.379.696; 6.312.717 y 6.310.177.

15 Para administración bucal, las composiciones pueden adoptar la forma de comprimidos o pastillas para chupar formuladas de manera convencional.

Además de las formulaciones descritas anteriormente, un compuesto puede formularse también en forma de una preparación en depósito. Dichas formulaciones de larga duración pueden administrarse mediante implante (por ejemplo, subcutáneo o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. Por lo tanto, por ejemplo, los compuestos pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, en forma de una emulsión en un aceite aceptable) o en resinas de intercambio iónico, o como derivados muy poco solubles, por ejemplo, en forma de una sal muy poco soluble.

25 Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender vehículos o excipientes adecuados en fase sólida o de gel. Los ejemplos de dichos vehículos o excipientes incluyen, pero sin limitación, carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina, y polímeros, tales como polietilenglicoles.

30 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para su uso con los compuestos preparados mediante el método de la presente invención incluyen composiciones en donde los ingredientes activos están contenidos en una cantidad terapéuticamente eficaz. Se divulgan composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de fórmula IA mezclados con una cantidad eficaz de otros agentes terapéuticos como compañeros de combinación, particularmente aquellos usados para tratar enfermedades y afecciones que puedan verse afectadas por la inhibición de SGLT, tales como agentes antidiabéticos, agentes reductores de lípidos/moduladores de lípidos, agentes para tratar las complicaciones diabéticas, agentes anti-obesidad, agentes antihipertensivos, agentes antihiperuricémicos y agentes para tratar la insuficiencia cardíaca crónica, la aterosclerosis o trastornos relacionados. Una cantidad eficaz del compuesto y/o compañero de combinación dependerá, por supuesto, del sujeto que se esté tratando, de la gravedad de la afección y del modo de administración. La determinación de una cantidad eficaz se encuentra dentro de las capacidades de los expertos en la materia, especialmente a la luz de la divulgación detallada proporcionada en el presente documento. En general, se determina una cantidad eficaz o efectiva de un compuesto administrando en primer lugar una dosis baja o una cantidad pequeña y después aumentando gradualmente la dosis o las dosificaciones administradas hasta que se observa un efecto terapéutico deseado en el sujeto tratado, con efectos secundarios mínimos o no tóxicos. Los métodos aplicables para determinar una dosis y una pauta de dosificación para la administración se describen, por ejemplo, en Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11ª Ed., Brunton, Lazo y Parker, Eds., McGraw-Hill (2006), y en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª Ed., Gennaro, Ed., Lippencott Williams & Wilkins (2003).

35 Se describen métodos de uso de los compuestos de fórmula IA para la prevención y tratamiento de enfermedades. Una realización es un método para tratar la diabetes mellitus de tipo 1 y de tipo 2, la hiperglucemia, las complicaciones diabéticas (tales como retinopatía, nefropatía, neuropatía, úlceras, micro y macroangiopatías, gota y enfermedad del pie diabético), la resistencia a la insulina, el síndrome metabólico (síndrome X), la hiperinsulinemia, la hipertensión, la hiperuricemia, la obesidad, el edema, la dislipidemia, la insuficiencia cardíaca crónica, la aterosclerosis y enfermedades relacionadas, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto o una mezcla de compuestos de fórmula IA, o de una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo, a un sujeto que lo necesite. Otra realización es un método para usar un compuesto o una mezcla de compuestos de fórmula IA, o de una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo, para la preparación de un medicamento para tratar la diabetes mellitus de tipo 1 y de tipo 2, la hiperglucemia, las complicaciones diabéticas, la resistencia a la insulina, el síndrome metabólico, la hiperinsulinemia, la hipertensión, la hiperuricemia, la obesidad, el edema, la dislipidemia, la insuficiencia cardíaca crónica, la aterosclerosis y enfermedades relacionadas.

65

También se contempla el uso de los compuestos de fórmula IA, o las sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en combinación con otros agentes terapéuticos, en particular aquellos usados para tratar las enfermedades y afecciones anteriormente mencionadas, tales como agentes antidiabéticos, agentes reductores de lípidos/moduladores de lípidos, agentes para tratar las complicaciones diabéticas, agentes anti-obesidad, agentes antihipertensivos, agentes antihiperuricémicos y agentes para tratar la insuficiencia cardíaca crónica, la aterosclerosis o trastornos relacionados. Los expertos en la materia apreciarán que otros agentes terapéuticos discutidos más adelante pueden tener múltiples usos terapéuticos y que su enunciación en una categoría concreta no debe entenderse como limitante en modo alguno de su utilidad en una terapia combinada con los compuestos de la presente invención.

El tratamiento puede administrarse de manera profiláctica para prevenir o retrasar la aparición o la progresión de una enfermedad o afección (tal como la hiperglucemia), o terapéuticamente para lograr un efecto deseado (tal como un nivel deseado de glucosa en suero) durante un periodo de tiempo prolongado.

Los compuestos pueden administrarse a un sujeto, por ejemplo, un paciente humano, un animal doméstico, tal como un gato o un perro, de manera independiente o junto con un compañero de combinación, en forma de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, o en forma de una composición farmacéutica en donde los compuestos y/o los compañeros de combinación se mezclan con vehículos y/o excipientes adecuados en una cantidad terapéuticamente eficaz. En consecuencia, un compuesto o una mezcla de compuestos de fórmula IA, o de una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo, y un principio activo adicional para su combinación con los mismos, pueden estar presentes en una sola formulación, por ejemplo, una cápsula o comprimido, o en dos formulaciones separadas, que pueden ser iguales o diferentes, por ejemplo, en forma de un kit que comprende un número predeterminado de dosis de cada agente.

La dosis del compuesto adecuada variará dependiendo de la vía de administración seleccionada y de la formulación de la composición, entre otros factores, tales como la respuesta del paciente. La dosis puede aumentarse o reducirse con el paso del tiempo, según sea necesario para un paciente concreto. Inicialmente, puede administrarse al paciente una dosis baja, que después se aumenta hasta una dosis eficaz tolerable por el paciente. Normalmente, una dosis útil para adultos puede ser de 1 a 2000 mg, preferentemente de 1 a 200 mg, cuando se administra por vía oral, y de 0,1 a 100 mg, preferentemente de 1 a 30 mg, cuando se administra por vía intravenosa, administrándose en cada caso de 1 a 4 veces al día. Cuando se administra un compuesto en combinación con otro agente terapéutico, una dosis útil del compañero de combinación puede ser del 20% al 100% de la dosis normalmente recomendada.

La cantidad y el intervalo de dosificación pueden ajustarse de manera individual para proporcionar niveles de los compuestos activos en plasma que sean suficientes para mantener el efecto terapéutico. Preferentemente, se lograrán niveles séricos terapéuticamente eficaces administrando una dosis diaria, pero se incluyen en la invención varias dosis diarias eficaces. En los casos de administración local o captación selectiva, la concentración local eficaz del fármaco puede no estar relacionada con la concentración en plasma. Un experto habitual en la materia será capaz de optimizar dosis locales terapéuticamente eficaces sin experimentación innecesaria.

Cualquier conflicto entre cualquier referencia citada en el presente documento y la enseñanza de la presente memoria descriptiva debe resolverse en favor de esta última. De manera similar, cualquier conflicto entre una definición reconocida en la técnica de una palabra o frase y una definición de la palabra o frase proporcionada en la presente memoria descriptiva debe resolverse en favor de esta última. La invención anterior se ha descrito en cierto detalle a modo de ilustración y ejemplo. La invención se describirá en más detalle mediante ejemplos específicos.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se ofrecen para fines ilustrativos, y no pretenden limitar la invención de ningún modo. Los expertos en la técnica reconocerán fácilmente una diversidad de parámetros no críticos que pueden cambiarse o modificarse para producir básicamente los mismos resultados.

Los nombres de los compuestos mostrados en los siguientes ejemplos se obtuvieron a partir de las estructuras mostradas usando el algoritmo Struct=Name de CambridgeSoft según se implementa en ChemDraw Ultra versión 10.0. A menos que se indique otra cosa, las estructuras de los compuestos sintetizados en los ejemplos a continuación se confirmaron usando los siguientes procedimientos:

(1) Los espectros de cromatografía de gas - de masas con ionización por electronebulización (MS ESI) se obtuvieron con un espectrómetro de masas Agilent 5973N equipado con un cromatógrafo de gases Agilent 6890 con una columna HP-5 MS (0,25 μ m de recubrimiento; 30 m x 0,25 mm). La fuente iónica se mantuvo a 230 °C y los espectros se exploraron a partir de 25-500 amu a 3,09 s por exploración.

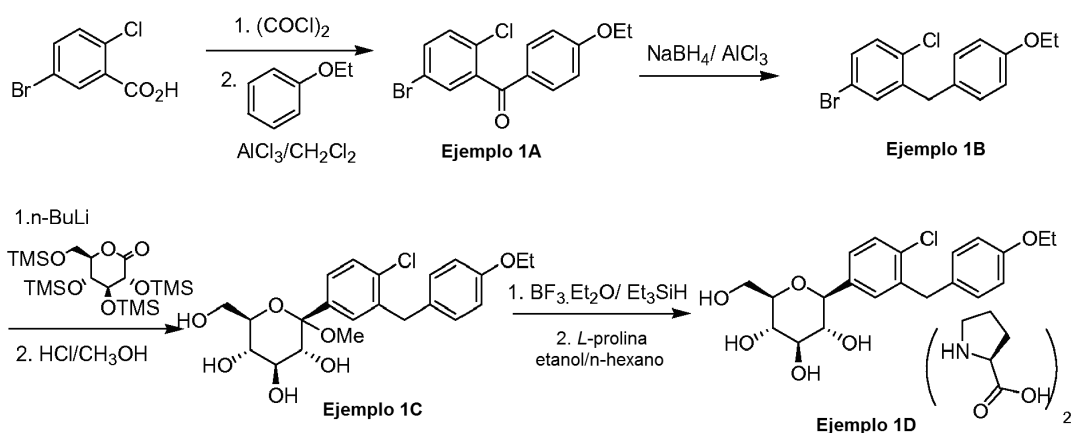
(2) Los espectros de masas de cromatografía líquida de alto rendimiento (LC-MS) usando un Finnigan Surveyor HPLC equipado con una bomba cuaternaria, un detector de longitud de onda variable ajustado a 254 nm, una columna XB-C18 (4,6 x 50 mm, 5 μ m), y un espectrómetro de masas con trampa de iones Finnigan LCQ con

ionización por electronebulización. Los espectros se detectaron a partir de 80-2000 amu usando un tiempo iónico variable de acuerdo con el número de iones en la fuente. Los eluyentes eran B: acetonitrilo y D: agua. Se usa una elución en gradiente del 10 % de B a 90 % en 8 min a un caudal de 1,0 ml/min con un mantenimiento final al 90 % de B de 7 min. El tiempo de realización total es de 15 min.

5 (3) La espectroscopía de RMN unidimensional rutinaria se realizó en espectrómetros 400 MHz o 300 MHz Varian Mercury-Plus. Las muestras se disolvieron en disolventes deuterados obtenidos de Qingdao Tenglong Weibo Technology Co., Ltd., y se transfirieron a tubos de RMN de 5 mm de D.I. Los espectros se adquirieron a 293 K. Los desplazamientos químicos se registraron en la escala ppm y se referenciaron con las señales de disolvente apropiadas, tales como 2,49 ppm para DMSO-d₆, 1,93 ppm para CD₃CN, 3,30 ppm para CD₃OD, 5,32 ppm para CD₂Cl₂ y 7,26 ppm para CDCl₃ para espectros ¹H.

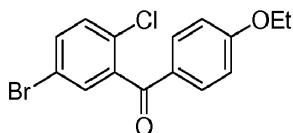
Ejemplo 1

15 Preparación de complejo de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triol, bis(L-prolina) (1D)



20 Ejemplos 1A

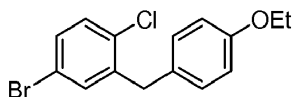
Preparación de (5-bromo-2-clorofenil)(4-etoxifenil)metanona



25 Se añadió *N,N*-dimetilformamida (9 ml) a una suspensión de ácido 5-bromo-2-clorobenzoico (1500 g, 6,41 mol) y cloruro de oxalilo (975 g, 7,69 mol) en un matraz de 4 bocas de 5 l que contenía diclorometano (2,8 l) a temperatura ambiente. Una vez se detuvo el desprendimiento vigoroso de gas, la reacción se agitó durante 10 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un residuo de color amarillo. El residuo se disolvió en diclorometano (1,2 l) en un matraz de 4 bocas de 5 l equipado con un termómetro interno y un condensador de agua. La mezcla agitada se enfrió a -3 °C y se añadió fenetol (799 g, 6,54 mol). A la solución anterior se le añadió cloruro de aluminio (III) (973 g, 6,54 mol) a través de un embudo de adición de sólidos durante 1 h mientras se mantuvo la temperatura interna por debajo de 4 °C. Después de la finalización de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 5~10 °C. La reacción se vertió en hielo (10 kg). La mezcla se agitó adicionalmente a 4 °C durante 1 h, se diluyó con agua (3 l), se transfirió a un embudo de extracción de 50 l y se extrajo con diclorometano (10 l x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1 N (7,5 l x 2), agua (10 l), hidróxido sódico 1 N (7,5 l x 2) y salmuera (10 l x 2), se secaron sobre sulfato sódico (1000 g) y se concentraron. El residuo se recrystalizó en etanol absoluto (3,5 l) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,450 kg, rendimiento del 67 %, pureza de HPLC > 99 %). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,77 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,49-7,53 (m, 1H), 7,47 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 9 Hz, 2H), 4,10 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 1B

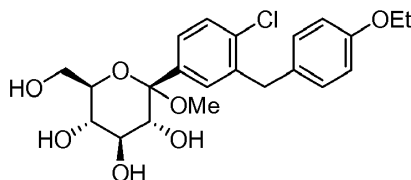
45 Preparación de 4-bromo-1-cloro-2-(4-etoxibencil)benzeno



A una solución agitada del Ejemplo 1A (1,440 kg, 4,26 mol) en THF anhidro (7,2 l) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió en una porción borohidruro sódico (161 g, 4,26 mol) a 10~15 °C. Después de agitar durante 30 min, la mezcla se enfrió a -5-0 °C y a la mezcla de reacción se le añadió cuidadosamente en porciones cloruro de aluminio (III) (1136 g, 8,52 mol) durante 2 h. La mezcla de reacción se agitó a 0-5 °C durante 3 h después de la adición. La mezcla de reacción se calentó a reflujo (65-70 °C) durante 15 h. La reacción se concentró y se añadió gota a gota lentamente agua (5 kg) en 3~4 h en una atmósfera de nitrógeno de manera que la temperatura interna no excedió de 40 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 0-5 °C. El precipitado se filtró y se lavó con agua (1,5 l). Después, el producto en bruto se disolvió en 7,2 l de etanol absoluto a 50-55 °C. La solución se enfrió lentamente a 25 °C en 3 h y a 10~15 °C durante 10 h, y a 0-5 °C durante 2 h. La suspensión se filtró y el sólido se lavó con etanol enfriado (500 ml) y se secó al vacío a 35 °C para proporcionar el producto en bruto. Este producto se recrystalizó en etanol absoluto (5 l) una vez más y se secó al vacío a 35 °C para dar el producto deseado (1,310 kg, rendimiento del 94 %; pureza de HPLC > 99 %). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,21-7,29 (m, 3H), 7,11(d, J = 8,8 Hz, 2H,), 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H,), 3,99-4,07 (m, 4H), 1,43(t, J = 7,2 Hz, 3H).

15 Ejemplo 1C

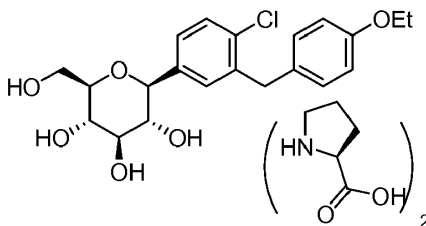
Preparación de (2S,3R,4S,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-6-(hidroximetil)-2-metoxitetrahydro-2H-piran-3,4,5-triol



A una solución del Ejemplo 1B (200 g, 0,614 mol) en tolueno anhidro/THF (1,2 l, 2:1 (v/v)) se le añadió gota a gota n-BuLi (2,5 M en hexano, 295 ml) a -65 °C. La reacción se agitó a -65 °C durante 30 min. Después, la mezcla se transfirió mediante una cánula a una solución de (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(trimetilsililoxi)-6-((trimetilsililoxi)metil)tetrahydro-2H-piran-2-ona (373 g, 0,798 mol) en tolueno (1,2 l) a -65 °C. La mezcla se agitó a -65 °C hasta que se consumió el material de partida (2 h). La reacción se interrumpió con ácido clorhídrico (36~38 %, 113 ml, 1,35 mol) en metanol (800 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se neutralizó con bicarbonato sódico saturado a pH 7,5 y la fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 3,0 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 2,0 l), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo se disolvió en tolueno caliente (600 ml) y se vertió en n-hexano (2,0 l) con agitación vigorosa. Después de agitar durante 1 h, la mezcla se filtró y la torta de filtro se secó al vacío para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. Este sólido se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. MS ESI (m/z) 439[M+1]⁺.

35 Ejemplo 1D

Preparación del complejo de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triol, bis(L-prolina)



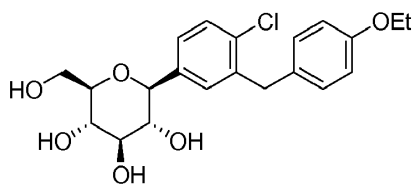
El ejemplo 1C (282 g, 0,643 mol) se disolvió en acetonitrilo anhidro/diclorometano (3,4 l, 1:1 (v/v)) a -45 °C y a una solución agitada se le añadió trietilsilano (299 g, 2,57 mol) seguido de la adición de eterato de trifluoruro de boro (245 ml, 1,93 mol). Después de la adición, la mezcla se agitó durante 2 h más a -10 °C. La reacción se interrumpió con bicarbonato acuoso saturado a pH 7,5. Los volátiles se retiraron a presión reducida y los residuos se extrajeron con acetato de etilo (2 x 3,0 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 2,0 l), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para dar el producto en bruto en forma de un sólido de color blanco (250 g). Pureza (HPLC): 82,8 % (UV).

Un matraz de 4 bocas de 5 l se cargó con el producto en bruto anterior (203 g, 82 % de pureza) y seguido de L-prolina (114 g, 0,995 mol), etanol (1,46 l) y agua (162 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 30 min con agitación mecánica rápida. A la solución anterior se le añadió gota a gota n-hexano (200 ml). Después de la finalización de la adición, la reacción se enfrió lentamente a temperatura ambiente y después adicionalmente a -5 °C.

Después de agitar durante 3 h a $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$, la mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con etanol frío/agua (90:10 (v/v), 2 x 100 ml) y n-hexano (2 x 500 ml), y se secó al vacío a $65\text{ }^{\circ}\text{C}$ para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (186 g). Una porción de este producto en bruto (140 g) se disolvió en etanol/agua (90:10 (v/v), 700 ml) a $75\text{ }^{\circ}\text{C}$ con agitación mecánica. Después de volverse transparente la solución, se enfrió lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 5 h más. La mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con etanol frío (2 x 50 ml), n-hexano (2 x 100 ml), se secó al vacío a $65\text{ }^{\circ}\text{C}$ para obtener el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (130 g, rendimiento del 66 %). Pureza (HPLC) 99,5 % (UV). $^1\text{H RMN}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,34~7,25 (m, 3H), 7,08 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,10 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,06~3,95 (m, 6H), 3,88~3,85 (m, 1H), 3,72~3,68 (m, 1H), 3,47~3,37 (m, 5H), 3,32~3,20 (m, 3H), 2,33~2,26 (m, 2H), 2,16~2,08 (m, 2H), 2,01~1,95 (m, 4H), 1,35 (t, J = 7,2 Hz, 3H); **MS ESI** (m/z): 409 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo de referencia 2

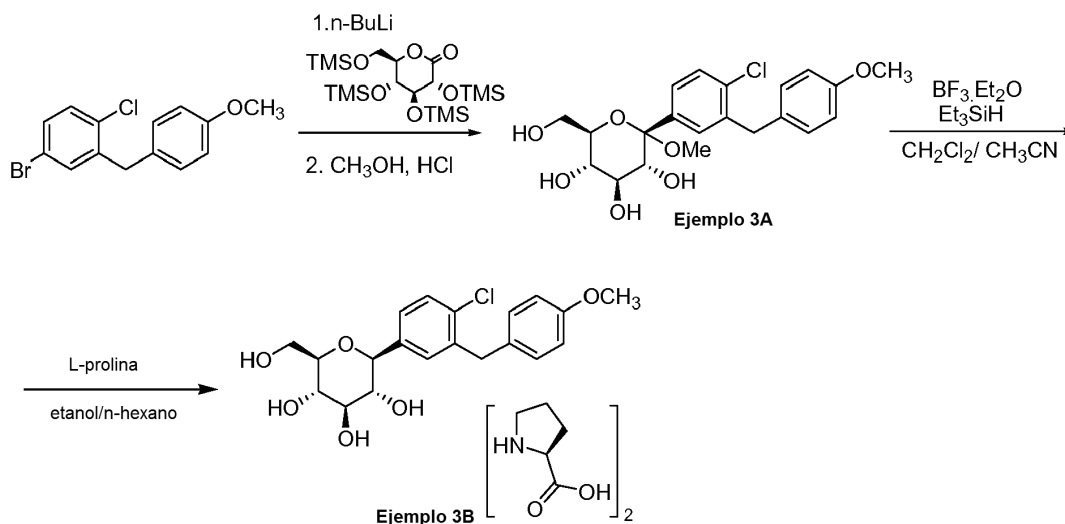
Preparación de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol



Una suspensión del Ejemplo 1D (23,0 g, 45,6 mmol) en acetato de etilo (230 ml) y agua (230 ml) se calentó a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta que la solución se volvió transparente. La solución se transfirió a un embudo separador inmediatamente. La capa de acetato de etilo se separó. La capa de agua se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (14 g, rendimiento del 95 %). Pureza (HPLC), 99,1 % (UV); $^1\text{H RMN}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,34~7,25 (m, 3H), 7,08 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,10 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,06~3,95 (m, 4H), 3,88~3,85 (m, 1H), 3,69~3,65 (m, 1H), 3,47~3,37 (m, 3H), 3,27 (m, 1H), 1,35 (t, J = 7,2 Hz, 3H); **MS ESI** (m/z): 409 $[\text{M}+1]^+$

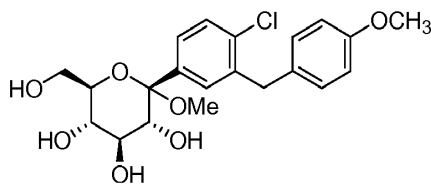
Ejemplo 3

Preparación de complejo de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-metoxibencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol, bis(L-prolina) (3B)



35 Ejemplo 3A

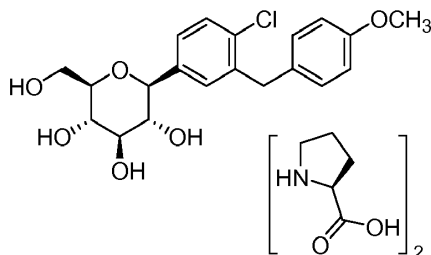
Preparación de (2S,3R,4S,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-metoxibencil)fenil)-6-(hidroximetil)-2-metoxitetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol



Se añadió gota a gota una solución fría (-78 °C) de n-BuLi (124 ml, 2,5 M en hexano, 0,310 mol) en una atmósfera de argón a una solución de 4-bromo-1-cloro-2-(4-metoxibencil)benzeno (80 g, 0,258 mol) en THF seco/tolueno (1:2 (v/v), 480 ml) enfriado a -78 °C a tal velocidad que se mantuvo la temperatura de reacción por debajo de -70 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó durante 40 min antes de transferirse mediante una cánula a una solución agitada de (3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-tris(trimetilsililoxi)-6-((trimetilsililoxi)metil)tetrahidro-2*H*-piran-2-ona (157 g, 0,335 mol) en tolueno (480 ml) enfriado previamente a -78 °C a una velocidad para mantener la temperatura interna por debajo de -70 °C. La mezcla se agitó durante 3 h a -78 °C hasta que se consumió el material de partida y se inactivó lentamente por ácido clorhídrico (36~38 %, 47,3 ml, 0,567 mol) en metanol (320 ml), manteniendo la temperatura interna por debajo de -45 °C. La mezcla de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a pH 7,5. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 1,0 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 1,0 l), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo se secó al vacío a 40 °C para dar el producto en bruto en forma de un sólido de color blanquecino (111 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Pureza (HPLC) 66 % (UV); **MS ESI** (m/z) 425[M+1]⁺.

Ejemplo 3B

20 **Preparación de complejo de (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-(4-cloro-3-(4-metoxibencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2*H*-piran-3,4,5-triol, bis(L-prolina)**

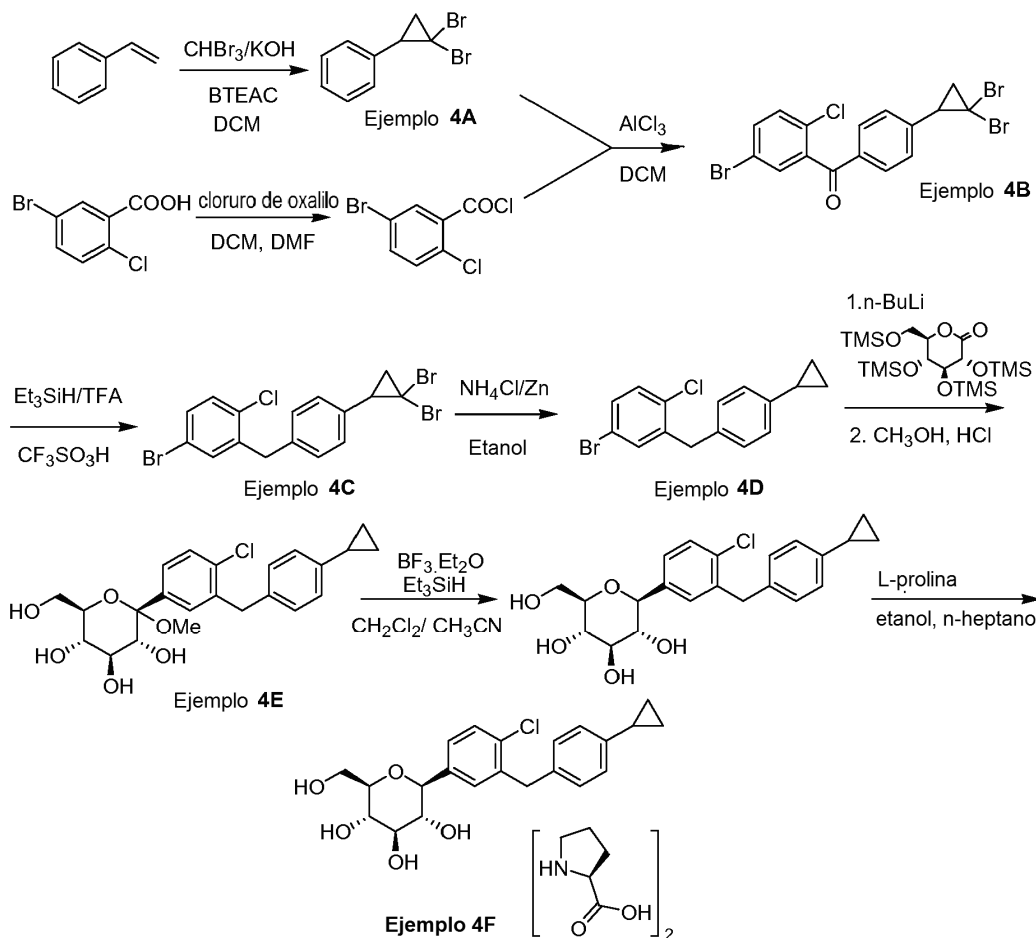


25 A una solución agitada del Ejemplo 3A (111 g, 0,262 mol) en acetonitrilo anhidro/diclorometano (1:1 (v/v), 1,32 l) se le añadió trietilsilano (122 g, 1,05 mol) a -45 °C y seguido de eterato de trifluoruro de boro (100 ml, 0,785 mol). La mezcla se agitó a -10 °C durante 2 h. La reacción se interrumpió con una solución acuosa de bicarbonato saturado a pH 7,5. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo (2 x 1,0 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 1,0 l), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para dar el producto en bruto en forma de un sólido de color blanco (110 g). Pureza (LC-MS) 2,6 min, 76,5 % (UV).

Una suspensión del producto en bruto anterior (110 g, pureza del 76,5 %) y L-prolina (64,2 g, 0,558 mol) en etanol (836 ml) y agua (44 ml) en un matraz de 4 bocas de 5 l se calentó a reflujo durante 30 min con agitación mecánica rápida, al que se le añadió gota a gota n-Hexano (1,2 l). Después de la adición, la solución se enfrió lentamente a temperatura ambiente y después se enfrió a 5 °C. Después de agitar durante 3 h a 5 °C, la mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con n-hexano (2 x 300 ml), se secó al vacío a 65 °C para dar el complejo en forma de un sólido de color blanco (110 g). El producto en bruto se recrystalizó de nuevo en etanol al 95 % (330 ml) mediante el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1 para dar el producto deseado (75 g, rendimiento del 52,5 %). Pureza (HPLC) 99,5 % (UV); ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,34~7,25 (m, 3H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,10 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,05~3,97 (m, 4H), 3,88 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,73~3,69 (m, 1H), 3,49~3,37 (m, 5H), 3,32~3,21 (m, 3H), 2,36~2,27 (m, 2H), 2,17~2,08 (m, 2H), 2,01~1,95 (m, 4H); **MS ESI** (m/z): 395 [M+1]⁺.

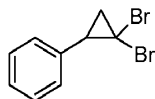
Ejemplo 4

45 **Preparación de complejo de (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-(4-cloro-3-(4-ciclopropilbencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2*H*-piran-3,4,5-triol, bis(L-prolina)**



Ejemplo 4A

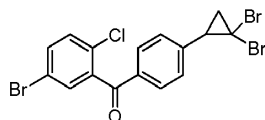
5 Preparación de (2,2-dibromociclopropil)benzeno



10 En un matraz de 3 bocas de 1 litro, se añadió gota a gota bromoformo (312 g, 1,23 mol) durante 120 min a una solución agitada de estireno (100 g, 0,96 mol), cloruro de benciltriethylamonio (7 g, 0,031 mol) e hidróxido potásico en polvo (80,6 g, 1,44 mol) en diclorometano (480 ml) a 40 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de sílice y el filtrado se concentró. El residuo oscuro se destiló a 80 °C a presión reducida (aproximadamente 50 Pa) para dar el producto deseado en forma de un líquido de color amarillo pálido (233 g, rendimiento del 88 %, pureza del 98 % por HPLC(UV)). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,38~7,42 (m, 3H), 7,29~7,31 (m, 2H), 2,98~3,03 (m, 1H), 2,15~2,20 (m, 1H), 2,04~2,08 (m, 1H).

Ejemplo 4B

20 Preparación de (5-bromo-2-clorofenil)(4-(2,2-dibromociclopropil)fenil)metanona

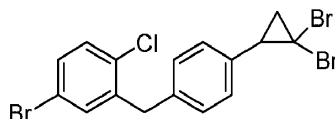


25 Se añadió DMF (0,5 ml) a una solución agitada de ácido 5-bromo-2-clorobenzoico (60 g, 0,255 mol) y cloruro de oxalilo (38,7 g, 0,305 mol) en diclorometano (240 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h antes de concentrarse para dar un aceite de color amarillo claro. A la mezcla de este aceite y el Ejemplo 4A (63 g, 0,228 mol) en diclorometano (300 ml) enfriado a 0 °C se le añadió en porciones tricloruro de aluminio (43,2 g, 0,324 mol) durante ~1 h. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó

durante 3 h. Se añadió agua (150 ml) para interrumpir la reacción. La fase orgánica se separó y la fase de agua se extrajo con acetato de etilo (600 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 300 ml) y salmuera (300 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para dar el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo (104 g, rendimiento del 92,9 %), que se usó directamente en la siguiente etapa. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,70~7,95 (m, 2H), 7,45~7,53 (m, 2H), 7,19~7,37 (m, 3H), 2,98~3,03 (m, 1H), 2,15~2,20 (m, 1H), 2,04~2,08 (m, 1H).

Ejemplo 4C

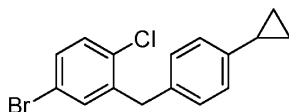
10 Preparación de 4-bromo-1-cloro-2-(4-(2,2-dibromociclopropil)encil)benceno



Se añadió lentamente ácido trifluorometanosulfónico (0,5 g, 0,0033 mol) a una solución agitada del Ejemplo 4B (104 g, 0,211 mol) y trietilsilano (66,8 g, 0,574 mol) en ácido trifluoroacético (300 ml) enfriado a 30 °C en un baño de agua. La reacción se agitó vorticialmente. Después de 0,5 h, el baño de agua se reemplazó por un baño de aceite. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 1 h más. El sólido se filtró, se lavó con hexano (100 ml) y se secó al vacío a 30 °C para obtener el producto deseado en forma de un sólido de color gris pálido (86,4 g, rendimiento del 85 %). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,28~7,34 (m, 3H), 7,18~7,25 (m, 4H), 4,08 (s, 1H), 2,93~2,98 (m, 1H), 2,13~2,17 (m, 1H), 2,00~2,03 (m, 1H).

Ejemplo 4D

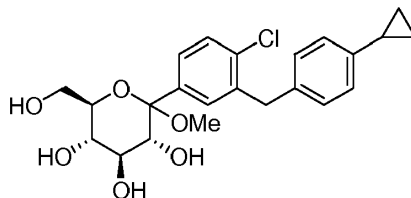
25 Preparación de 4-bromo-1-cloro-2-(4-ciclopropilencil)benceno



Se añadieron polvo de cinc (4,8 g, 0,073 mol) y cloruro de amonio (5,3 g, 0,1 mol) a una solución agitada del Ejemplo 4C (4,79 g, 0,01 mol) en etanol (20 ml). La mezcla se calentó a 70 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se filtró, el sólido se lavó con acetato de etilo (30 ml). El filtrado se concentró para dar un aceite de color amarillo claro. El residuo se disolvió en acetato de etilo (30 ml), que se lavó con agua (15 ml) y salmuera (15 ml) y se concentró para dar un aceite de color amarillo claro (3,0 g). El aceite en metanol (50 ml) y hexano (5 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se enfrió a -30 °C y los precipitados se filtraron, y el sólido se secó a presión reducida para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (1,2 g, rendimiento del 32,5 %, pureza del 92,0 % por LC-MS). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,47-7,44 (m, 1H), 7,24-7,21 (m, 2H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,15 (s, 2H), 1,99-1,92 (m, 1H), 1,04-1,00 (m, 2H), 0,78-0,74 (m, 2H).

Ejemplo 4E

40 Preparación de (3R,4S,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-ciclopropilencil)fenil)-6-(hidroximetil)-2-metoxitetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol

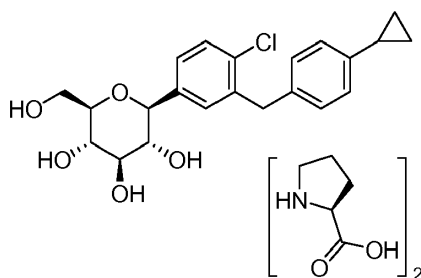


Una solución enfriada de *n*-BuLi (2,5 M en hexano, 163 ml, 0,408 mol) enfriado previamente a -78 °C puede añadirse gota a gota en una atmósfera de argón a una solución agitada de 4-bromo-1-cloro-2-(4-ciclopropilencil)metil)benceno (100 g, 0,340 mol) en THF anhidro/tolueno (1:2 (v/v), 660 ml) a -78 °C a tal velocidad como para mantener la temperatura interna por debajo de -70 °C. Después, la mezcla se agita durante 40 min más después de la adición. La mezcla de reacción se transfiere mediante una cánula a una solución agitada de (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris-(trimetilsililoxi)-6-((trimetilsililoxi)metil)-tetrahidropiran-2-ona (206 g, 0,442 mol) en tolueno (660 ml) a -78 °C a una velocidad para mantener la temperatura interna por debajo de -70 °C. Después, la mezcla de reacción se agita a -78 °C durante 3 h hasta que todos los materiales de partida se han consumido antes de

inactivarse lentamente con una solución de ácido clorhídrico (36~38 %, 62,3 ml, 0,747 mol) en metanol (440 ml), por lo que la temperatura reacción no excede de -45 °C. La mezcla de reacción se calienta gradualmente a temperatura ambiente y se agita durante una noche. La mezcla se neutraliza con una solución acuosa de bicarbonato sódico saturado a pH 7,5. La capa orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (2 x 1,2 l). Las capas orgánicas combinadas pueden lavarse con salmuera (2 x 1,0 l), se secan sobre sulfato sódico y se concentran. Después, el residuo se disuelve en tolueno caliente (200 ml), al que se vierte n-hexano (2,0 l) con agitación rápida. La mezcla se agita durante 1 h más y se filtra. El sólido se seca al vacío para dar el producto en bruto, que puede usarse en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 Ejemplo 4F

Preparación de complejo (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-ciclopropilbencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol, bis(L-prolina)



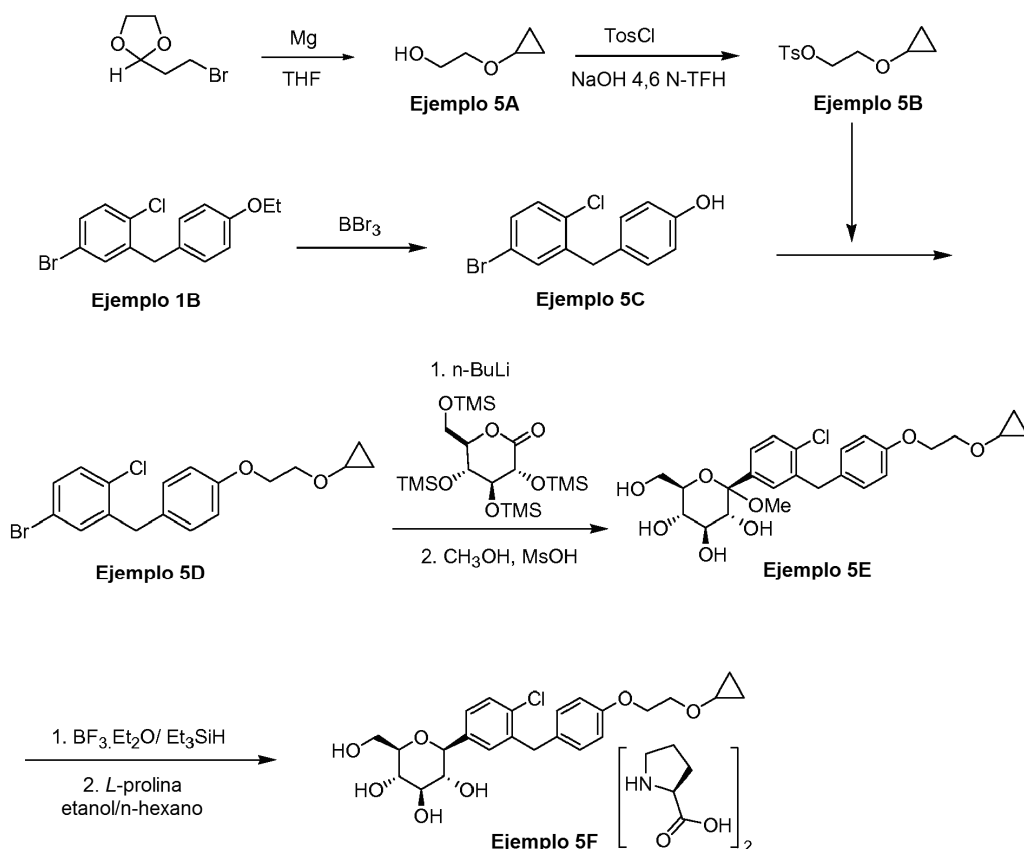
15

A una solución agitada del Ejemplo 4A (118 g, 0,270 mol) en acetonitrilo anhidro/diclorometano (1:1 (v/v), 1,42 l) se le añade trietilsilano (126 g, 1,08 mol) a -45 °C, seguido de eterato de trifluoruro de boro (103 ml, 0,812 mol). La mezcla se agita a -10 °C durante 2 h antes de inactivarse con una solución acuosa de bicarbonato saturado a pH 7,5. Los volátiles se retiran a presión reducida y el residuo se extrae con acetato de etilo (2 x 1,5 l). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (2 x 1,0 l), se secan sobre sulfato sódico y se concentran para dar el producto en bruto en forma de un sólido de color blanco. Una suspensión del producto en bruto anterior (105 g) y L-prolina (59,5 g, 0,517 mol) en etanol (798 ml) y agua (42 ml) en un matraz de cuatro bocas de 5 l se calienta a reflujo durante 30 min con agitación mecánica rápida. A la solución caliente anterior se le añade gota a gota n-heptano (1,05 l). Después de la adición, la mezcla se enfría lentamente a temperatura ambiente y se agita durante 5 h más. Después, la mezcla de reacción se filtra y la torta de filtro se lava con n-heptano (2 x 300 ml), y se seca al vacío a 55 °C para dar el complejo en bruto en forma de un sólido de color blanco. Esta muestra se agita en etanol al 95 % (354 ml) y se calienta a 75 °C hasta que se formó una solución transparente, a la que se le añade gota a gota n-heptano (590 ml). La mezcla se enfría lentamente a temperatura ambiente y la agitación continúa durante 5 h más. La mezcla de reacción se filtra y la torta de filtro se lava con n-heptano (2 x 200 ml), y se seca al vacío a 65 °C para dar el complejo en forma de un sólido de color blanco (105 g). Este sólido puede recristalizarse en etanol al 95 % mediante el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1 para dar el producto puro deseado.

35

Ejemplo 5

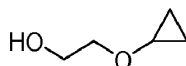
Preparación de complejo de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietoxi)bencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol, bis(L-prolina) (5F)



Ejemplo 5A

Preparación de 2-ciclopropoxietanol

5



A una suspensión de polvo de Mg (86,7 g, 3,6 mol) y yodo (cat.) en THF anhidro (0,7 l) se le añadió lentamente 1,2-dibromoetano (460 g, 2,4 mol) en THF anhidro (2 l) a una velocidad como para mantener la temperatura interna entre 40-55 °C. Después de la adición, se añadió gota a gota una solución de 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxolano (100 g, 0,56 mol) en THF anhidro (750 ml). La mezcla de reacción se mantuvo a 40-55 °C durante 16 h y se inactivó mediante la adición de una solución acuosa de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, y se concentró para dar el producto del título (27 g) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó directamente sin purificación adicional.

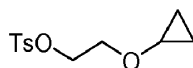
10

15

Ejemplo 5B

Preparación de 4-metilbencenosulfonato de 2-ciclopropoxietilo

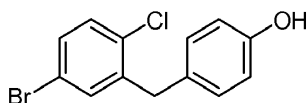
20



A una solución agitada de hidróxido sódico (32 g, 0,8 mol) en agua (180 ml) y THF (180 ml) se le añadió el Ejemplo 5A (27 g, 0,26 mol) de -5 a 0 °C. Posteriormente, se añadió gota a gota una solución de cloruro de *p*-toluenosulfonilo (52 g, 0,27 mol) en THF (360 ml). La mezcla de reacción se mantuvo de -5 a 0 °C durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 30 min. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 1,0 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para obtener el producto en bruto en forma de un aceite de color amarillo (53,3 g). Se usó directamente sin purificación adicional.

25

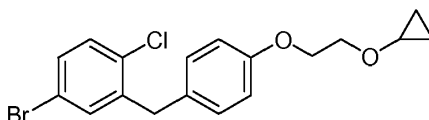
30

Ejemplo 5C**Preparación de 4-(5-bromo-2-clorobencil)fenol**

5

A una solución agitada del Ejemplo 1B (747 g, 2,31 mol) en diclorometano se le añadió lentamente tribromuro de boro (1,15 kg, 4,62 mol) a -78°C . Se dejó elevar la temperatura de la mezcla de reacción a una temperatura ambiente. Cuando la reacción se completó según se midió por TLC, la reacción se interrumpió con agua. La mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico saturado, agua y salmuera, se secó Na_2SO_4 , y se concentró. El residuo se recristalizó en éter de petróleo para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (460 g, rendimiento del 68 %). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,23~7,29 (m, 3H), 7,08 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,79 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,01 (s, 1H), 4,00 (s, 2H).

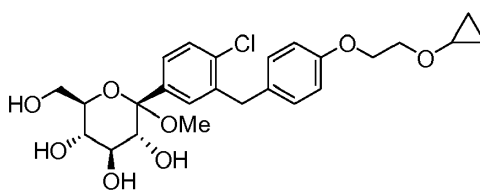
10

15 Ejemplo 5D**Preparación de 4-bromo-1-cloro-2-(4-(2-ciclopropoxietoxi)bencil)benceno**

20

Una mezcla del Ejemplo 5C (56,7 g, 210 mmol) y Cs_2CO_3 (135 g, 420 mmol) en DMF (350 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se añadió el Ejemplo 5B (53,3 g, 210 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se diluyó con agua (3 l) y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo:acetato de etilo (10:1) para dar el compuesto del título en forma de un líquido (51 g, rendimiento del 64 %). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,22~7,29 (m, 3H), 7,08 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,88 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,10 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,86 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,38-3,32 (m, 1H), 0,62-0,66 (m, 2H), 0,49-0,52 (m, 2H).

25

30 Ejemplo 5E**Preparación de (2S,3R,4S,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietoxi)bencil)fenil)-6-(hidroximetil)-2-metoxitetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol**

35

A una solución agitada del Ejemplo 5D (213 g) en THF anhidro/tolueno (1:2 (v/v), 1,7 l) en una atmósfera de argón se le añadió gota a gota $n\text{-BuLi}$ (2,5 M hexano, 245,9 ml) a $-60 \pm 5^{\circ}\text{C}$. La mezcla se agitó durante 30 min antes de transferirse a una solución agitada de 2,3,4,6-tetra-O-trimetilsilil- β -D-glucolactona (310,5 g) en tolueno (1,6 l) a $-60 \pm 5^{\circ}\text{C}$. La mezcla de reacción se agitó continuamente a $-60 \pm 5^{\circ}\text{C}$ durante 1 h antes de inactivarse con una solución acuosa de cloruro de amonio saturado (1,5 l). Después, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La capa orgánica se separó y la capa de agua se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 l), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se disolvió en metanol (450 ml) y se añadió ácido metanosulfónico (9,2 ml) a 0°C . La solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. Se inactivó con una solución acuosa de bicarbonato sódico (50 g) en agua (500 ml) y se añadió más cantidad de agua (900 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 1,0 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y se usaron directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

40

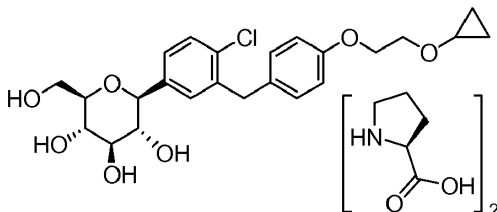
45

50

Ejemplo 5F

Preparación de complejo de (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietoxi)encil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2*H*-piran-3,4,5-triol, bis(L-prolina)

5



A una solución agitada del Ejemplo 5E en CH₂Cl₂/CH₃CN (650 ml:650 ml) a -5 °C se le añadió trietilsilano (28,2 ml, 563 mmol), y seguido de BF₃·Et₂O (52,3 ml, 418,9 mmol). La reacción se agitó durante 16 h mientras que la temperatura se dejó calentar a temperatura ambiente gradualmente. La reacción se interrumpió con una solución acuosa de bicarbonato sódico saturado a pH 8,0. Los volátiles orgánicos se retiraron al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo (2,25 l) y agua (2,25 l). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el producto en bruto (230 g, pureza del 82,3 %). Este producto y L-prolina (113,7 g) en EtOH/H₂O (15:1 v/v, 2,09 l) se agitaron a 80 °C durante 1 h cuando se convirtió en una solución transparente. Se añadió gota a gota hexano (3,0 l) en la solución caliente anterior durante 50 min, manteniéndose la temperatura a aproximadamente 60 °C. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El sólido se filtró y se lavó con EtOH/H₂O (15:1 (v/v), 2 x 300 ml), hexano (2 x 900 ml), y se secó a 45 °C al vacío durante 10 h para dar el compuesto del título puro en forma de un sólido de color blanco (209 g). Pureza (HPLC) 99,2 % (UV). ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,25 ~ 7,34 (m, 3H), 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,03-4,11 (m, 5H), 3,96-4,00 (m, 2H), 3,83-3,90 (m, 3H), 3,68-3,72 (m, 1H), 3,36-3,46 (m, 6H), 3,21-3,30 (m, 3H), 2,26-2,34 (m, 2H), 2,08-2,17 (m, 2H), 1,94-2,02 (m, 4H), 0,56-0,57 (m, 2H), 0,52-0,53 (m, 2H).

10

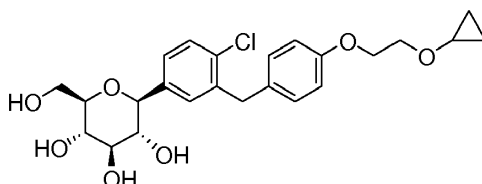
15

20

Ejemplo de referencia 6

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietoxi)encil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2*H*-piran-3,4,5-triol

25



El Ejemplo 5F (40 g, pureza del 99,8 %) en agua (400 ml) se agitó y se calentó a 60 °C durante 1 h. Se añadió gota a gota acetato de etilo (1,0 l) a 60 °C durante 1 h. La mezcla se agitó durante 1 h más. Después de un periodo de refrigeración, la capa orgánica se separó, se lavó con agua (3 x), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un sólido vítreo (24,0 g, pureza del 99,8 %). ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,25-7,34 (m, 3H), 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,03-4,11 (m, 5H), 3,83-3,90 (m, 3H), 3,68-3,72 (m, 1H), 3,36-3,46 (m, 4H), 3,21-3,30 (m, 3H), 0,56-0,57 (m, 2H), 0,52-0,53 (m, 2H).

30

35

Ejemplo 7

El complejo cristalino de (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietoxi)encil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2*H*-piran-3,4,5-triol, bis(L-prolina) (véase el Ejemplo 5F) se analizó por difracción de polvo de rayos X usando radiación CuK_{α1}. El patrón de difracción se muestra en la figura 2 y se resume en la Tabla 1 (únicamente se enumeran picos de hasta 30° en 2θ). El punto de fusión del complejo se determinó por calorimetría diferencial de barrido (DSC) como 151 ± 1 °C (evaluado como temperatura de inicio; calentamiento de 50 °C a 200 °C a 10 °C/min). El espectro de DSC se muestra en la figura. 3.

45

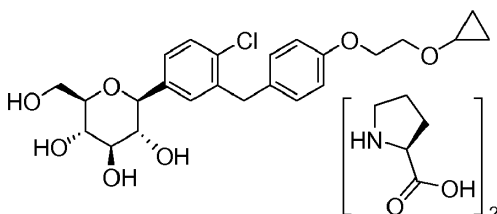
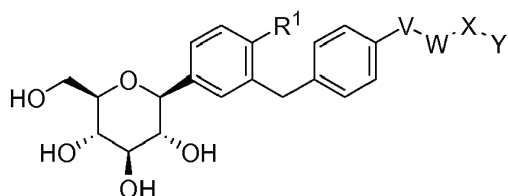


Tabla 1

Posición [2θ]	Separación d [Å]	Intensidad relativa [%]
4,08	21,62	100,0
6,04	14,63	8,1
7,50	11,77	5,3
9,88	8,95	2,3
12,31	7,18	9,9
14,22	6,22	6,7
16,44	5,39	16,3
17,18	5,16	30,9
17,89	4,96	9,6
18,47	4,80	4,1
18,97	4,67	4,0
19,85	4,47	7,7
20,60	4,31	14,1
21,10	4,21	14,8
21,88	4,06	5,9
22,72	3,91	2,7
23,38	3,80	2,8
24,49	3,63	2,1
25,17	3,54	2,5
26,43	3,37	1,4
26,97	3,30	3,1
28,36	3,14	2,2
29,23	3,05	1,6

REIVINDICACIONES

1. Un método para la preparación de un complejo de Fórmula IA:
Fórmula IA



•(aminoácido)_n (IA)

5 en la que el subíndice n es 1 o 2

R¹ es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo y alquilo C₁-C₆;

V es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en oxígeno y un enlace sencillo;

W es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en alquileo C₁-C₆, alquenileo C₂-C₆, alquinileo C₂-C₆, cicloalquileo C₃-C₁₀, y (cicloalquileo C₃-C₁₀)(alquileo C₁-C₆);

10 X es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en oxígeno, un enlace sencillo, y NR^a; y

Y es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, (cicloalquilo C₃-C₁₀)alquilo C₁-C₄, (alquilo C₁-C₄)alquilo C₁-C₃, (cicloalquilo C₃-C₁₀)alquilo C₁-C₃, (amino)alquilo C₁-C₃, (alquilamino C₁-C₄)alquilo C₁-C₃, (alquil C₁-C₆)carbonilo, (alqueno C₂-C₆)carbonilo, (alquino C₂-C₆)carbonilo, (alquil C₁-C₆)sulfonilo, (alqueno C₂-C₆)sulfonilo, y (alquino C₂-C₆)sulfonilo,

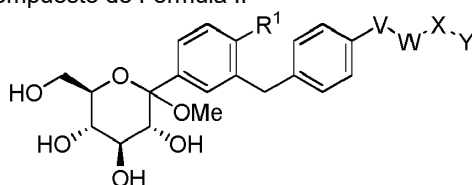
15 en la que los grupos alquilo, alqueno, alquino y cicloalquilo o las porciones de W, X e Y están opcionalmente parcial o completamente fluoradas y opcionalmente mono o disustituidas por sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre cloro, hidroxilo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, y cicloalquilo C₃-C₆, y en los grupos o porciones cicloalquilo uno o dos grupos metileno se reemplazan opcionalmente independientemente entre sí por O, S, CO, SO, SO₂ o NR^b, y uno o dos grupos metino se reemplazan opcionalmente por N;

20 R^a es un miembro independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ y (alquil C₁-C₄)carbonilo, en la que los grupos o porciones alquilo y cicloalquilo están opcionalmente parcial o completamente fluoradas;

25 cada R^b es un miembro independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₄ y (alquil C₁-C₄)carbonilo, en la que los grupos o porciones alquilo están opcionalmente parcial o completamente fluoradas;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; que comprende:

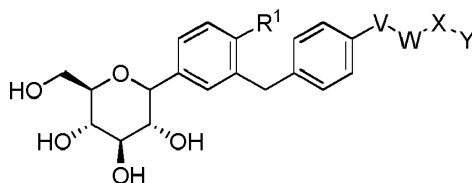
- (a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula II



(II)

30

con un agente reductor en presencia de un grupo de activación para formar un compuesto de Fórmula III



(III);

35

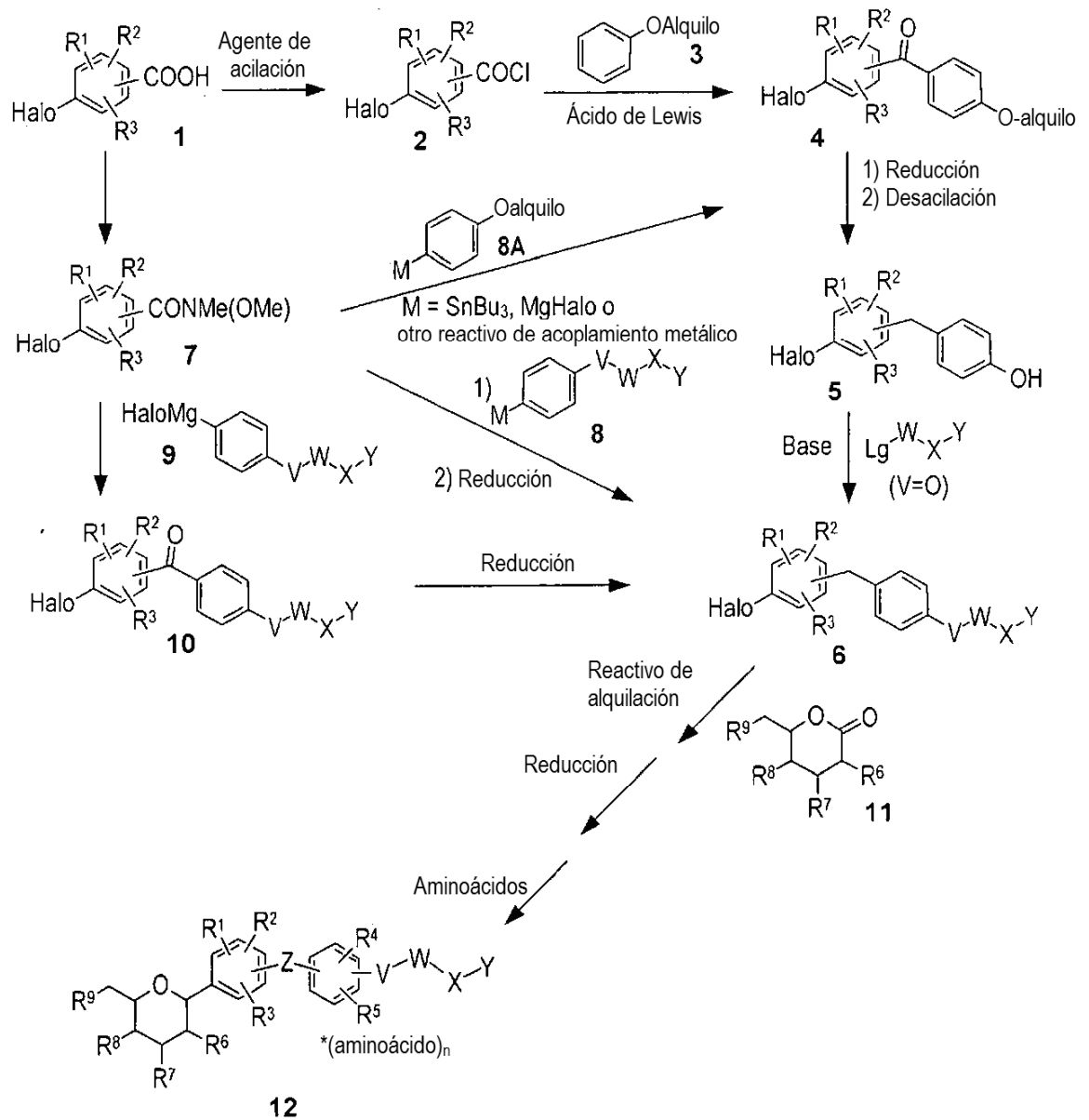
y
(b) poner en contacto dicho compuesto de Fórmula III con un aminoácido para formar dicho complejo de Fórmula IA;

en la que las etapas (a) y (b) se realizan sin purificación de dicho compuesto de Fórmula III, y en la que las etapas (a) y (b) se realizan secuencialmente sin una etapa de protección o desprotección intermedia.

- 40 2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho proceso se realiza en un único recipiente de reacción.

3. Un método de acuerdo con la reivindicación 2, en el que dicho complejo de Fórmula IA se aísla en forma de un sólido cristalino.
4. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho agente reductor es un hidruro de alquilsililo y el agente de activación es un ácido de Lewis.
5. Un método de acuerdo con la reivindicación 4, en el que dicho agente reductor es trietilsilano y dicho ácido de Lewis es $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.
6. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la etapa (a) se realiza en un disolvente o mezcla de disolvente que comprende un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en acetonitrilo y diclorometano.
7. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la etapa (b) se realiza en un disolvente o una mezcla de disolvente que comprende un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en etanol, agua y hexano.
8. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho complejo de Fórmula IA es un complejo aminoácido de un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:
- (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)bencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(2-(aliloxi)etoxi)bencil)-4-clorofenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-(prop-2-iniloxi)etoxi)bencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(1-(prop-2-iniloxi)propan-2-iloxi)bencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(4-hidroxi-2-but-1-iloxi)bencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(4-metoxi-2-but-1-iloxi)bencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-(ciclopentiloxi)etoxi)bencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(3-ciclopropilprop-2-iniloxi)bencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-(difluorometoxi)etil)bencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietoxi)bencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi)bencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
 y
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-((E)-3-ciclopropilaliloxi)bencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol.
9. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que dicho aminoácido se selecciona entre el grupo que consiste en prolina y fenilalanina.
10. Un método de acuerdo con la reivindicación 9, en el que dicho aminoácido es prolina y el subíndice n es 2.
11. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que dicho complejo de Fórmula IA está marcado con isótopos.
12. Una forma cristalina del complejo (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietoxi)bencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol, bis(L-prolina) **caracterizada por** un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos a 4,08, 17,19 y 21,12 grados 2θ ($\pm 0,05$ grados 2θ), en la que dicho Patrón de difracción de polvo de rayos X se hace usando radiación $\text{CuK}\alpha_1$.
13. Una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 12, **caracterizada por**
- (i) un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos a 4,08, 6,04, 17,19, 19,86 y 21,12 grados 2θ ($\pm 0,05$ grados 2θ); o
 (ii) un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos a 4,08, 6,04, 14,23, 16,45, 17,19, 17,89, 19,86, 20,61 y 21,12 grados 2θ ($\pm 0,05$ grados 2θ).
14. Una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 12, **caracterizada por** un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos a 4,08, 6,04, 7,50, 9,88, 12,31, 14,23, 16,45, 17,19, 17,89, 18,47, 18,97, 19,86, 20,61 y 21,12 grados 2θ ($\pm 0,05$ grados 2θ).
15. Una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 12, **caracterizada por** un punto de fusión de aproximadamente $151\text{ }^\circ\text{C} \pm 1\text{ }^\circ\text{C}$, según se determinó por calorimetría diferencial de barrido con calentamiento de $50\text{ }^\circ\text{C}$ a $200\text{ }^\circ\text{C}$ a una velocidad de $10\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$.

FIG. 1



Esquema I

FIG. 2

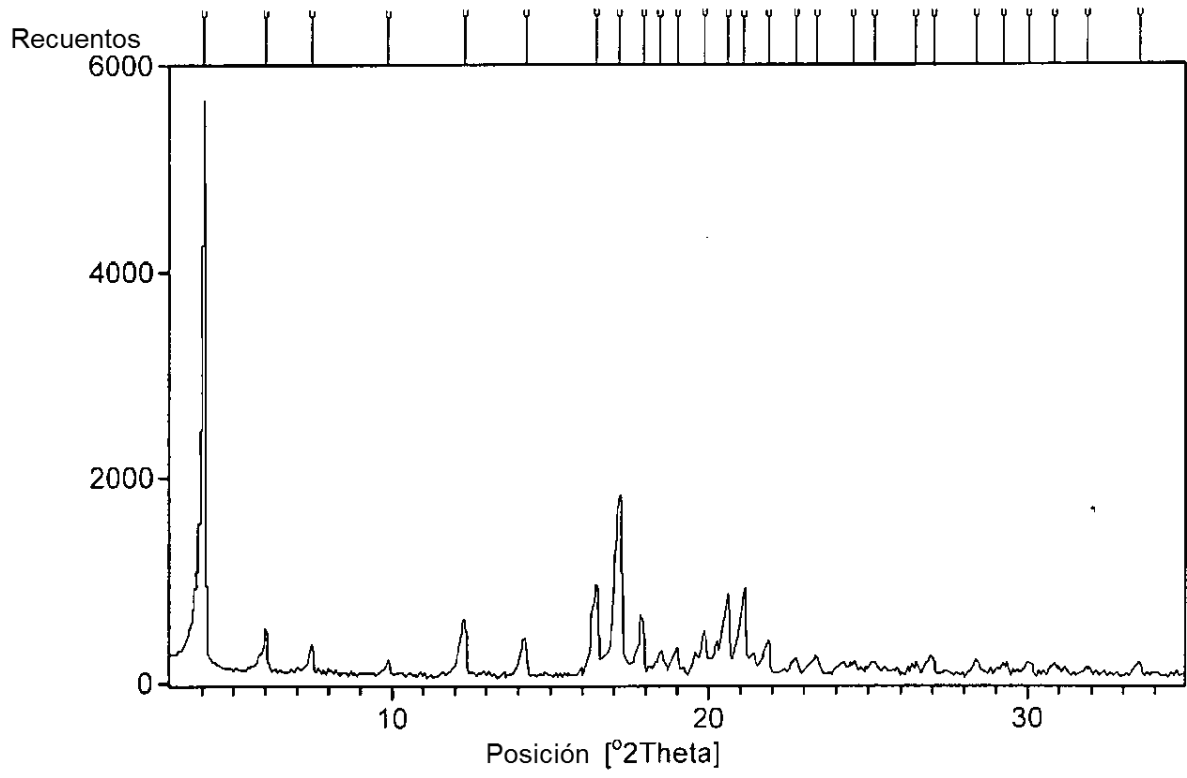


FIG. 3

