

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 604 313**

51 Int. Cl.:

C07D 261/04 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

A61K 31/42 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.06.2009 PCT/US2009/047495**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.01.2010 WO10008734**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.06.2009 E 09744243 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.08.2016 EP 2318380**

54 Título: **Métodos para preparar compuestos bicíclicos basados en imidazol**

30 Prioridad:

18.06.2008 US 73399 P

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

06.03.2017

73 Titular/es:

**LEXICON PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
8800 Technology Forest Place
The Woodlands, TX 77381, US**

72 Inventor/es:

**CHEN, JASON GUOHUA;
HU, WEIFENG;
LIU, RENMAO;
LU, YUELIE;
WU, WENXUE y
YANG, XIAOGEN**

74 Agente/Representante:

SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro

ES 2 604 313 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

Métodos para preparar compuestos bicíclicos basados en imidazol

5 **1. Campo de la invención**

Esta invención se refiere a métodos para sintetizar compuestos útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos del sistema inmunitario.

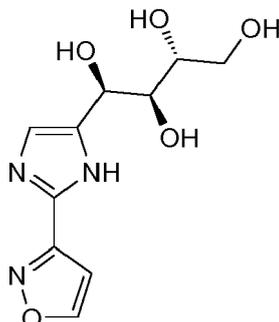
10 **2. Antecedentes**

El compuesto 1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)etanona (THI) es un constituyente minoritario del color caramelo clase III, y supuestamente reduce los recuentos de linfocitos circulantes en ratas. Se han notificado métodos para preparar THI. Véase, por ejemplo, Kröplien, U. y Rosdorfer, J., J. Org. Chem. 50:1131-1133 (1985); la patente estadounidense 4.567.194 de Kröplien *et al.*; Cliff, M.D. y Pyne, S.G., Tet. Lett. 36(33):5969-5972 (1995); Cliff, M.D. y Pyne, S.G., J. Org. Chem. 62:1023-1032 (1997). Un método particular supuestamente proporciona THI con un rendimiento global del 46%. Véase Halweg, K.M. y Büchi, G., J. Org. Chem. 50:1134-1136, 1135 (1985).

Se notificó recientemente que otros compuestos basados en imidazol son potentes inhibidores de la respuesta inmunitaria, y pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades tales como artritis reumatoide. Véase la solicitud de patente estadounidense 12/038.872 de Augeri *et al.*, presentada el 28 de febrero de 2008. Para facilitar sus pruebas y uso, se desean métodos adicionales de la síntesis de compuestos.

25 **3. Sumario de la invención**

Esta invención abarca métodos para preparar (1R,2S,3R)-1-(2-(isoxazol-3-il)-1H-imidazol-5-il)butano-1,2,3,4-tetraol:



30 que comprenden:

agitar una primera mezcla compuesta por isoxazol-3-carbonitrilo, un disolvente y una primera base durante menos de 24 horas;

35 agitar una segunda mezcla formada combinando la primera mezcla de reacción con sal de ácido acético de fructosamina durante menos de 24 horas; y

40 aislar (1R,2S,3R)-1-(2-(isoxazol-3-il)-1H-imidazol-5-il)butano-1,2,3,4-tetraol de la segunda mezcla de reacción.

40 **4. Descripción detallada**

El compuesto de la invención es un inhibidor de la S1P liasa que se cree que es útil en el tratamiento de enfermedades y trastornos tales como artritis reumatoide. Véase la solicitud de patente estadounidense 12/038.872 de Augeri *et al.*, presentada el 28 de febrero de 2008. Esta invención abarca métodos de síntesis adecuados para la fabricación a gran escala (por ejemplo, escala de kilogramos) de este compuesto.

40 **4.1. Definiciones**

50 A menos que se indique lo contrario, el término "alqueno" quiere decir un hidrocarburo de cadena lineal, ramificado y/o cíclico que tiene desde 2 hasta 20 (por ejemplo, de 2 a 10 o de 2 a 6) átomos de carbono, y que incluye al menos un doble enlace carbono-carbono. Los restos alqueno representativos incluyen vinilo, alilo, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutilenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-metil-1-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 1-heptenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 1-octenilo, 2-octenilo, 3-octenilo, 1-nonenilo, 2-nonenilo, 3-nonenilo, 1-decenilo, 2-decenilo y 3-decenilo.

A menos que se indique lo contrario, el término “alcoxilo” quiere decir un grupo -O-alquilo. Los ejemplos de grupos alcoxilo incluyen, pero no se limitan a, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -O(CH₂)₂CH₃, -O(CH₂)₃CH₃, -O(CH₂)₄CH₃ y -O(CH₂)₅CH₃. El término “alcoxilo inferior” se refiere a -O-(alquilo inferior).

5 A menos que se indique lo contrario, el término “alquilo” quiere decir un hidrocarburo de cadena lineal, ramificado y/o cíclico (“cicloalquilo”) que tiene desde 1 hasta 20 (por ejemplo, de 1 a 10 o de 1 a 4) átomos de carbono. Los restos alquilo que tienen de 1 a 4 carbonos se denominan “alquilo inferior”. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo y dodecilo. Los restos cicloalquilo pueden ser monocíclicos o multicíclicos, y los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y adamantilo. Ejemplos adicionales de restos alquilo tienen partes lineales, ramificadas y/ cíclicas (por ejemplo, 1-etil-4-metilciclohexilo). El término “alquilo” incluye hidrocarburos saturados así como restos alquino y alqueno.

15 A menos que se indique lo contrario, el término “alquilarilo” o “alquil-arilo” quiere decir un resto alquilo unido a un resto arilo.

A menos que se indique lo contrario, el término “alquilheteroarilo” o “alquil-heteroarilo” quiere decir un resto alquilo unido a un resto heteroarilo.

20 A menos que se indique lo contrario, el término “alquilheterociclo” o “alquil-heterociclo” quiere decir un resto alquilo unido a un resto heterociclo.

25 A menos que se indique lo contrario, el término “alquinilo” quiere decir un hidrocarburo de cadena lineal, ramificado o cíclico que tiene desde 2 hasta 20 (por ejemplo, de 2 a 20 o de 2 a 6) átomos de carbono, y que incluye al menos un triple enlace carbono-carbono. Los restos alquinilo representativos incluyen acetilenilo, propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-metil-1-butinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 5-hexinilo, 1-heptinilo, 2-heptinilo, 6-heptinilo, 1-octinilo, 2-octinilo, 7-octinilo, 1-noninilo, 2-noninilo, 8-noninilo, 1-decinilo, 2-decinilo y 9-decinilo.

30 A menos que se indique lo contrario, el término “arilo” quiere decir un anillo aromático o un sistema de anillos aromático o parcialmente aromático compuesto por carbono y átomos de hidrógeno. Un resto arilo puede comprender múltiples anillos unidos o condensados entre sí. Los ejemplos de restos arilo incluyen antraceno, azuleno, bifenilo, fluoreno, indano, indenilo, naftilo, fenantreno, fenilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno y toliolo.

35 A menos que se indique lo contrario, el término “arilalquilo” o “aril-alquilo” quiere decir un resto arilo unido a un resto alquilo.

A menos que se indique lo contrario, los términos “halógeno” y “halo” abarcan flúor, cloro, bromo y yodo.

40 A menos que se indique lo contrario, el término “heteroalquilo” se refiere a un resto alquilo (por ejemplo, lineal, ramificado o cíclico) en el que al menos uno de sus átomos de carbono se ha reemplazado por un heteroátomo (por ejemplo, N, O o S).

45 A menos que se indique lo contrario, el término “heteroarilo” quiere decir un resto arilo en el que al menos uno de sus átomos de carbono se ha reemplazado por un heteroátomo (por ejemplo, N, O o S). Los ejemplos incluyen acridinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoquinazolinilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, furilo, imidazolilo, indolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, ftalacínilo, piracínilo, pirazolilo, piridacínilo, piridilo, pirimidinilo, pirimidilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, tetrazolilo, tiazolilo y triacínilo.

50 A menos que se indique lo contrario, el término “heteroarilalquilo” o “heteroaril-alquilo” quiere decir un resto heteroarilo unido a un resto alquilo.

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

60 A menos que se indique lo contrario, el término “heterocicloalquilo” o “heterociclo-alquilo” se refiere a un resto heterociclo unido a un resto alquilo.

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

65 A menos que se indique lo contrario, el término “heterocicloalquilalquilo” o “heterocicloalquil-alquilo” se refiere a un resto heterocicloalquilo unido a un resto alquilo.

A menos que se indique lo contrario, el término “composición estereoméricamente enriquecida de” un compuesto se refiere a una mezcla de dicho compuesto y su(s) estereoisómero(s) que contiene más de dicho compuesto que de su(s) estereoisómero(s). Por ejemplo, una composición estereoméricamente enriquecida de (S)-butan-2-ol abarca mezclas de (S)-butan-2-ol y (R)-butan-2-ol en razones, por ejemplo, de aproximadamente 60/40, 70/30, 80/20, 90/10, 95/5 y 98/2.

A menos que se indique lo contrario, el término “mezcla estereoisomérica” abarca mezclas racémicas así como mezclas estereoméricamente enriquecidas (por ejemplo, R/S = 30/70, 35/65, 40/60, 45/55, 55/45, 60/40, 65/35 y 70/30).

A menos que se indique lo contrario, el término “estereoméricamente puro” quiere decir una composición que comprende un estereoisómero de un compuesto y está sustancialmente libre de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene un estereocentro estará sustancialmente libre del estereoisómero opuesto del compuesto. Una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene dos estereocentros estará sustancialmente libre de otros diastereómeros del compuesto. Una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene múltiples estereocentros, pero que se representa o nombra de tal forma que se definen las estereoquímicas de menos de la totalidad de sus estereocentros, está sustancialmente libre de los isómeros del compuesto que tienen diferentes estereoquímicas en los estereocentros para lo que se define la estereoquímica. Por ejemplo, “((1R)-1,2-dicloropropil)benzeno estereoméricamente puro” se refiere a ((1R)-1,2-dicloropropil)benzeno que está sustancialmente libre de ((1S)-1,2-dicloropropil)benzeno.

Un compuesto estereoméricamente puro típico comprende más de aproximadamente el 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 20% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente el 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 10% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente el 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 5% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente el 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 3% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, o más de aproximadamente el 99% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 1% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto.

A menos que se indique lo contrario, el término “sustituido”, cuando se usa para describir un resto o estructura química, se refiere a un derivado de esa estructura o resto en el que uno o más de sus átomos de hidrógeno se sustituyen por un átomo, resto químico o grupo funcional tal como, pero sin limitarse a, alcohol, aldehído, alcoxilo, alcanoiloxilo, alcocarbonilo, alquenoilo, alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, t-butilo), alquinilo, alquilcarboniloxilo (-OC(O)alquilo), amida (-C(O)NH-alquilo o -alquil-NHC(O)alquilo), amidinilo (-C(NH)NH-alquilo o -C(NR)NH₂), amina (primaria, secundaria y terciaria tal como alquilamino, arilamino, arilalquilamino), aroilo, arilo, ariloxilo, azo, carbamoilo (-NHC(O)O-alquilo o -OC(O)NH-alquilo), carbamilo (por ejemplo, CONH₂, así como CONH-alquilo, CONH-arilo y CONH-arilalquilo), carbonilo, carboxilo, ácido carboxílico, anhídrido de ácido carboxílico, cloruro de ácido carboxílico, ciano, éster, epóxido, éter (por ejemplo, metoxilo, etoxilo), guanidino, halo, haloalquilo (por ejemplo, -CCl₃, -CF₃, -C(CF₃)₃), heteroalquilo, hemiacetal, imina (primaria y secundaria), isocianato, isotiocianato, cetona, nitrilo, nitro, oxígeno (es decir, para proporcionar un grupo oxo), fosodiéster, sulfuro, sulfonamido (por ejemplo, SO₂NH₂) sulfona, sulfonilo (incluyendo alquilsulfonilo, arilsulfonilo y arilalquilsulfonilo), sulfóxido, tiol (por ejemplo, sulfhidrilo, tioéter) y urea (-NHCONH-alquilo).

En una realización particular, el término “sustituido”, cuando se usa para describir un resto o estructura química, se refiere a un derivado de esa estructura o resto en el que uno o más de sus átomos de hidrógeno se sustituyen por uno o más de: alcoxilo, alcocarbonilalquilo, amina, arilo, ciano, halo, haloalquilo, hidroxilo o nitrilo.

A menos que se indique lo contrario, la frase “mayor que X”, en la que X es un número, tiene el mismo significado que “X o mayor que X”. De manera similar, la frase “mayor que aproximadamente X”, en la que X es un número, tiene el mismo significado que “aproximadamente X o mayor que aproximadamente X”.

A menos que se indique lo contrario, la frase “menor que X”, en la que X es un número, tiene el mismo significado que “X o menor que X”. De manera similar, la frase “menor que aproximadamente X”, en la que X es un número, tiene el mismo significado que “aproximadamente X o menor que aproximadamente X”.

A menos que se indique lo contrario, el término “incluir” tiene el mismo significado que “incluir”, pero no se limita a”. De manera similar, el término “tal como” tiene el mismo significado que el término “tal como, pero sin limitarse a”.

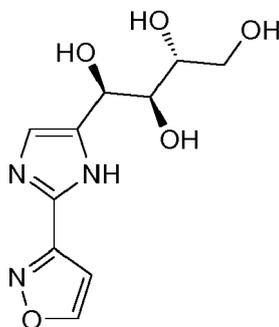
A menos que se indique lo contrario, uno o más adjetivos inmediatamente antes de una serie de nombres se ha de interpretar como que se aplica a cada uno de los nombres. Por ejemplo, la frase “alquilo, ario o heteroarilo opcionalmente sustituidos” tiene el mismo significado que “alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido”.

Debe señalarse que un resto químico que forma parte de un compuesto más grande puede describirse en el presente documento usando un nombre dado comúnmente cuando existe como molécula individual o un nombre dado comúnmente a su radical. Por ejemplo, a los términos "piridina" y "piridilo" se les da el mismo significado cuando se usan para describir un resto unido a otros restos químicos. Por tanto, a las frases tanto "XOH, en el que X es piridilo" como "XOH, en el que X es piridina" se les da el mismo significado y abarcan los compuestos piridin-2-ol, piridin-3-ol y piridin-4-ol.

También debe señalarse que si no se indica la estereoquímica de una estructura o una parte de una estructura, por ejemplo, con líneas en negrita o discontinuas, debe interpretarse que la estructura o la parte de la estructura abarca todos los estereoisómeros de la misma. De manera similar, los nombres de compuestos que tienen uno o más centros quirales que no especifican la estereoquímica de esos centros abarcan estereoisómeros puros y mezclas de los mismos. Además, se asume que cualquier átomo mostrado en un dibujo con valencias no satisfechas está unido a suficientes átomos de hidrógeno como para satisfacer las valencias. Además, los enlaces químicos representados con una línea continua paralela a una línea discontinua abarcan enlaces tanto simples como dobles (por ejemplo, aromáticos), si las valencias lo permiten.

4.2. Métodos de síntesis

Esta invención abarca métodos para preparar (1R,2S,3R)-1-(2-(isoxazol-3-il)-1H-imidazol-5-il)butano-1,2,3,4-tetraol:



que comprenden:

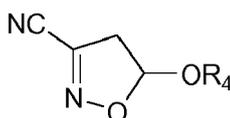
agitar una primera mezcla compuesta por isoxazol-3-carbonitrilo, un disolvente y una primera base durante menos de 24 horas;

agitar una segunda mezcla formada combinando la primera mezcla de reacción con sal de ácido acético de fructosamina durante menos de 24 horas; y

aislar (1R,2S,3R)-1-(2-(isoxazol-3-il)-1H-imidazol-5-il)butano-1,2,3,4-tetraol de la segunda mezcla de reacción.

Las condiciones suficientes para la formación del compuesto de la invención incluyen llevar a cabo la reacción en un disolvente y en presencia de una base. Los ejemplos de disolventes incluyen alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, y éteres, tales como tetrahidrofurano, metil t-butil éter, metiltetrahidrofurano, dimetoxietano, y mezcla de los mismos. Los ejemplos de bases incluyen alcóxidos de metal, tales como metóxido de sodio (NaOMe), etóxido de sodio (NaOEt) y t-butóxido de potasio (KO^tBu).

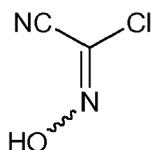
Puede prepararse isoxazol-3-carbonitrilo poniendo en contacto un compuesto de fórmula IV:



IV

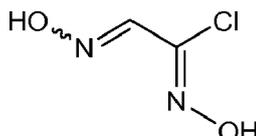
con una base en condiciones suficientes para proporcionar isoxazol-3-carbonitrilo, en la que R₄ es alquilo. Los ejemplos de bases incluyen bases inorgánicas (por ejemplo, un hidróxido, carbonato, fosfato, alcóxido o amida de metal alcalino o alcalinotérreo) y base orgánicas. Las bases inorgánicas particulares incluyen hidróxido de sodio, carbonato de potasio, hexametildisilazida de sodio (NaH-MDS) y t-butóxido de potasio. Las bases orgánicas particulares incluyen piridina, trietilamina (NEt₃), diazabicyclo[5.4.0]undeceno (DBU), diazabicyclo[5.4.0]noneno (DBN) y diisopropiletilamina. Una base específica es DBU en tetrahidrofurano (THF) o diclorometano (DCM).

El compuesto de fórmula IV puede prepararse poniendo en contacto cloruro hidroxycarbonocianidimídico:



con alcóxieteno en condiciones de reacción adecuadas.

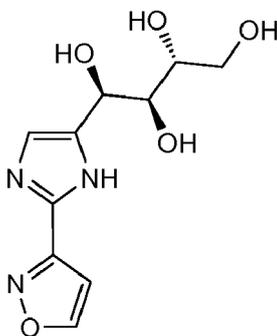
5 Puede prepararse cloruro hidroxicarbonocianidimídico poniendo en contacto cloruro de N-hidroxi-2-(hidroxiimino)acetimidóilo:



10 con un agente deshidratante (por ejemplo, cloruro de tionilo (SOCl₂)) en condiciones de reacción adecuadas. Las condiciones de reacción adecuadas incluyen la presencia de un disolvente o sistema de disolventes, tal como acetato de etilo (EtOAc), dimetilformamida (DMF), EtOAc/DMF, acetonitrilo (MeCN)/DMF, DCM/NEt₃, metil t-butil éter (MTBE)/NEt₃, THF, THF/NEt₃ y THF/piridina. Un disolvente particular es THF. Un sistema de disolventes particular es THF/NEt₃.

15 Puede prepararse cloruro de N-hidroxi-2-(hidroxiimino)acetimidóilo poniendo en contacto hidrato de cloral con hidroxilamina en condiciones suficientes para proporcionar cloruro de N-hidroxi-2-(hidroxiimino)acetimidóilo. Los ejemplos de tales condiciones incluyen la presencia de una base y un disolvente o sistema de disolventes (por ejemplo, agua, etanol, isopropanol o THF). Las bases particulares incluyen bases inorgánicas (por ejemplo, hidróxidos, carbonatos, fosfatos, alcóxidos o amidas de metales alcalinos y alcalinotérreos). Bases inorgánicas específicas son K₂CO₃, Na₂CO₃, NaOAc, KOAc, KHCO₃ y K₃PO₄.

20 Una realización particular de la invención abarca un método para preparar (1R,2S,3R)-1-(2-(isoxazol-3-il)-1H-imidazol-5-il)butano-1,2,3,4-tetraol:



30 que comprende: combinar isoxazol-3-carbonitrilo con un disolvente y una primera base para proporcionar una primera mezcla de reacción; combinar la primera mezcla de reacción con fructosamina para proporcionar una segunda mezcla de reacción; y aislar (1R,2S,3R)-1-(2-(isoxazol-3-il)-1H-imidazol-5-il)butano-1,2,3,4-tetraol de la segunda mezcla de reacción.

35 En un método específico, la segunda mezcla de reacción comprende además una segunda base. En un método específico, el disolvente es metanol. En un método específico, la primera base es la misma que la segunda base. En un método específico, la primera base es metóxido. En un método específico, las bases primera y segunda son ambas metóxido.

40 Esta invención abarca métodos para preparar formas cristalinas de (1R,2S,3R)-1-(2-(isoxazol-3-il)-1H-imidazol-5-il)butano-1,2,3,4-tetraol. En un método, se obtiene un hidrato cristalino de (1R,2S,3R)-1-(2-(isoxazol-3-il)-1H-imidazol-5-il)butano-1,2,3,4-tetraol enfriando una disolución que comprende (1R,2S,3R)-1-(2-(isoxazol-3-il)-1H-imidazol-5-il)butano-1,2,3,4-tetraol y agua para proporcionar un precipitado, y aislando el precipitado. En una realización, la disolución está a una temperatura de desde aproximadamente 50 hasta aproximadamente 100, de aproximadamente 60 a aproximadamente 90 o de aproximadamente 70 a aproximadamente 80°C antes de enfriar.

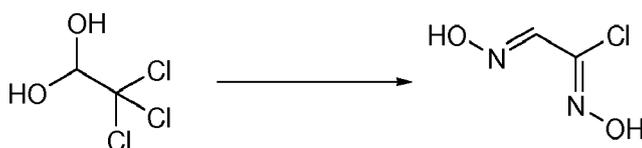
45 En una realización, la disolución se enfría hasta una temperatura de menos de aproximadamente 25, 20 ó 15°C. En un método particular, el precipitado aislado se lava con agua o un alcohol (por ejemplo, etanol).

En un método, se obtiene (1R,2S,3R)-1-(2-(isoxazol-3-il)-1H-imidazol-5-il)butano-1,2,3,4-tetraol anhidro cristalino enfriando una disolución que comprende (1R,2S,3R)-1-(2-(isoxazol-3-il)-1H-imidazol-5-il)butano-1,2,3,4-tetraol y un alcohol (por ejemplo, etanol) para proporcionar un precipitado, y aislando el precipitado. En una realización, la disolución está a una temperatura de desde aproximadamente 65 hasta aproximadamente 80, de aproximadamente 70 a aproximadamente 80 o de aproximadamente 75 a aproximadamente 80°C antes de enfriar. En una realización, la disolución se enfría hasta una temperatura de menos de aproximadamente 25, 20 ó 15°C. En un método particular, el precipitado aislado se lava con un alcohol (por ejemplo, etanol).

5. Ejemplos

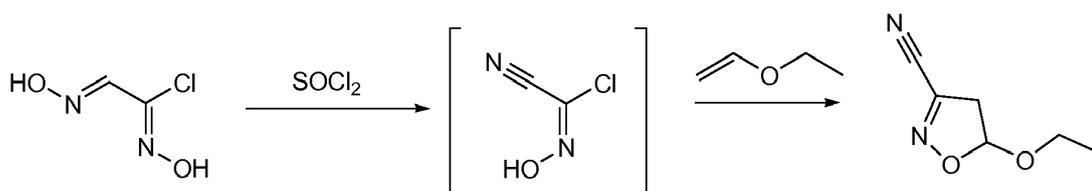
Aspectos de esta invención pueden entenderse a partir de los siguientes ejemplos.

5.1. Preparación de cloruro de (1Z,2E)-N-hidroxi-2-(hidroxiimino)-acetimidoílo



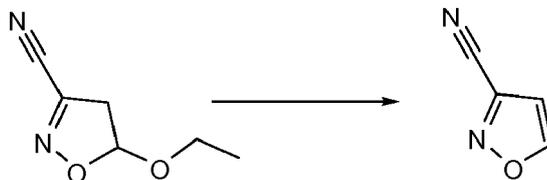
En un matraz secado de tres bocas de 50 l equipado con un controlador de termómetro, un agitador mecánico y un embudo de goteo protegido bajo nitrógeno se cargaron 6060 g (2,4X) de agua y 3151 g (1,26 X) de clorhidrato de hidroxilamina. Se agitó la mezcla de reacción a 20-25°C durante 10-30 minutos hasta que se disolvieron los sólidos. A la disolución se le añadió gota a gota una disolución transparente de 3134 g (1,25X) de carbonato de potasio y 28000 g (11,2X) de agua a lo largo de 30-50 minutos a 20-25°C seguido por 2500 g (1,0X) de hidrato de cloral en porciones a 20-28°C. Tras la adición, se agitó la mezcla de reacción a 25-30°C durante 4-5 horas y se consideró completa mediante HPLC. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0-5°C seguido por adición de 9673 g (3,87X) de hidróxido de sodio al 25% durante 60-90 minutos a 0-5°C. Tras la adición, se acidificó la mezcla con agitación con 12200 g (4,89X) de ácido sulfúrico al 25% a 0-5°C hasta pH = 3,0-3,5. Se extrajo la mezcla resultante dos veces con 2775 g (1,11X) de metil t-butil éter. Se secó la fase orgánica combinada con 1000 g (0,4X) de sulfato de sodio, se filtró y entonces se concentró a presión baja hasta un volumen de 1500 g (0,6X), que se diluyó mediante 2670 g (1,08X) de n-heptano y se concentró de nuevo hasta un volumen de 1500 g (0,6X). A la suspensión resultante se le añadieron 2670 g (1,08X) de n-heptano y después se enfrió hasta 0-5°C y se mantuvo a esta temperatura durante 1 hora. Tras la filtración, se lavó la torta húmeda dos veces con 250 g (0,1X) de n-heptano. Se secó la torta húmeda a vacío durante 48 h a 30-38°C para producir 737,0 g de sólido blanquecino (ensayo del 98,3%, pureza del 99,2%, rendimiento del 40%). ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 12,44 (s, 1H), 12,23 (s, 1H), 8,27 (s, 1H); ¹³C-RMN (DMSO-d₆, 100 MHz) δ 143,19, 137,83; análisis elemental: hallado: C, 19,54; N, 22,30; H, 2,64. Calculado para C₂H₃N₂O₂Cl: C, 19,61; N, 22,87; H, 2,47.

5.2. Preparación de 5-etoxi-4,5-dihidroisoxazol-3-carbonitrilo



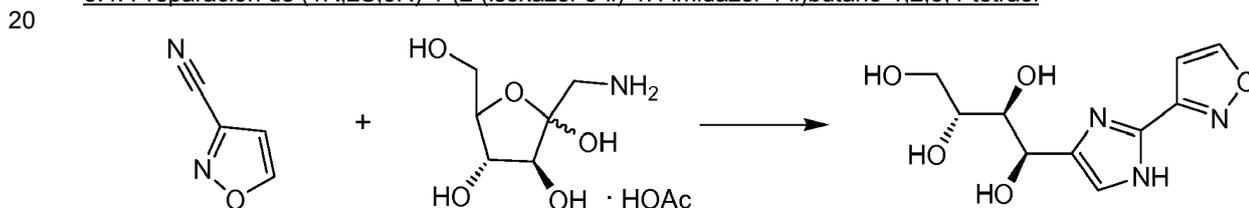
En un matraz secado de tres bocas de 10 l equipado con un controlador de termómetro, un agitador mecánico y un embudo de goteo protegido bajo nitrógeno se cargaron 6966,7 g (7,3 X) de tetrahydrofurano y 950,0 g (1,0X) del compuesto cloruro de (1Z,2E)-N-hidroxi-2-(hidroxiimino)acetimidoílo. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0-5°C seguido por adición gota a gota de 1845,2 g (1,9X) cloruro de tionilo durante 60-90 minutos a 0-5°C. Tras la adición, se agitó la mezcla de reacción a 10-15°C durante 6-7 horas y se consideró completa mediante HPLC. Entonces se concentró la mezcla de reacción a vacío a 15-20°C hasta aproximadamente 1,0 l (1,0X) seguido por adición de un total de 950 g (0,9X) de tetrahydrofurano y destilación para eliminar cloruro de tionilo residual. Se añadió la mezcla resultante gota a gota a una disolución de 2755 g (2,9X) de etoxieteno, 6764 g (7,12X) de tetrahydrofurano y 715,0 g (0,75X) de carbonato de sodio en 3200,0 g (3,4X) de agua durante 30-40 minutos a 0-5°C. Tras la adición, se agitó la mezcla de reacción a 0-5°C durante 1-2 horas y se consideró completa mediante HPLC. Se separó la mezcla resultante y se extrajo la fase acuosa con 1900 g (2,0 X) de metil t-butil éter, y entonces se secó la fase orgánica combinada con 380 g (0,4 X) de sulfato de sodio, se filtró y entonces se concentró para dar 549,7 g de aceite amarillo (ensayo del 60,3%, pureza del 97,0%, rendimiento del 30,5%). ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 5,76 (dd, J = 2,0 Hz, 4,8 Hz, 1H), 3,86-3,90 (m, 1H), 3,60-3,65 (m, 1H), 3,21 (dd, J = 6,8 Hz, 11,2 Hz, 1H), 3,00 (dd, J = 2,0 Hz, 16 Hz, 1H), 1,21 (T, J = 6,8 Hz, 1H).

5.3. Preparación de isoxazol-3-carbonitrilo



5 En un matraz secado de tres bocas de 10 l equipado con un controlador de termómetro, un agitador mecánico y un embudo de goteo protegido bajo nitrógeno se cargaron 52000 g (18,6X) de diclorometano y 289,8 g (1,0 X, 449,3 g según ensayo al 64,5% en peso, 289,8 g reales) de 5-etoxi-4,5-dihidroisoxazol-3-carbonitrilo. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0-5°C seguido por adición gota a gota de 173,8 g (0,6X) de diazabicyclo[5.4.0]undeceno durante 20-30 minutos a 0-5°C. Tras la adición, se agitó la mezcla de reacción a 0-5°C durante 2-3 horas y se consideró completa mediante HPLC. Se neutralizó la mezcla de agitación con 1000,0 g (3,45X) de cloruro de hidrógeno 0,1 N a 0-5°C hasta pH 6,5-7,0. Se extrajo la mezcla resultante dos veces con 1170 g (4,0X) de metil t-butil éter. Tras la separación, se secó la fase orgánica combinada con 116 g (0,4 X) de sulfato de sodio, se filtró y entonces se concentró a vacío para dar el isoxazol-3-carbonitrilo en bruto (544,6 g según ensayo al 21,99% en peso, 119,8 g reales, 62% de rendimiento). La destilación posterior (40°C/5 mmHg) dio 97,3 g de aceite incoloro (pureza del 99%, rendimiento del 50%). ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,64 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 1,6 Hz, 1H); ¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ 160,92, 139,19, 109,95, 107,40; análisis elemental: hallado: C, 50,02; N, 27,74, H 2,18. Calculado para C₄H₂N₂O: C, 51,07; N, 29,78; 2,14.

5.4. Preparación de (1R,2S,3R)-1-(2-(isoxazol-3-il)-1H-imidazol-4-il)butano-1,2,3,4-tetraol



25 En un matraz secado de tres bocas de 10 l equipado con un controlador de termómetro, un agitador mecánico y un embudo de goteo protegido bajo nitrógeno se cargaron 336,2 g (1,0 X) de isoxazol-3-carbonitrilo y 4125,0 g (12,3 X) de metanol. A la disolución con agitación se le añadieron 449,2 g (1,34 X) de metóxido de sodio en metanol (al 25-30% en peso) durante 15 min. Se agitó la mezcla a 20-25°C durante la noche. Se transfirió la disolución anterior a una suspensión de 880,68 g (2,62X) de sal de ácido acético de fructosamina en 4125 g (12,3X) de metanol durante 15 minutos y se agitó la mezcla a 20-25°C durante 6 h. Entonces se añadieron otros 400,0 g (1,2 X) de metóxido de sodio en metanol (al 25-30% en peso) a la mezcla durante 10 minutos y se agitó la mezcla durante 6 h adicionales y se consideró completa mediante HPLC. Entonces se diluyó la mezcla de reacción con 3362,3 g (10,0X) de agua y se concentró a presión para eliminar metanol, se filtró y se lavó la torta dos veces con 243,2 g (0,7X) de agua para producir 1140 g de sólido blanquecino (pureza del 99,0%, ensayo del 60%).

5.5. Cristalización de hidrato de (1R,2S,3R)-1-(2-(isoxazol-3-il)-1H-imidazol-4-il)butano-1,2,3,4-tetraol

35 Se disolvieron cinco gramos de la sal de diclorhidrato de (1R,2S,3R)-1-(2-(isoxazol-3-il)-1H-imidazol-4-il)butano-1,2,3,4-tetraol en 50 ml de agua para proporcionar una disolución transparente. A esta disolución se le añadió hidróxido de sodio 1 M hasta que el pH alcanzó aproximadamente 10 y los sólidos precipitaron. Se filtraron los sólidos y se recogieron para obtener 5,6 g de torta húmeda de (1R,2S,3R)-1-(2-(isoxazol-3-il)-1H-imidazol-4-il)butano-1,2,3,4-tetraol de cómo base libre.

45 A la torta húmeda de antes se le añadieron 50 ml de agua (10X), y se calentó la mezcla resultante hasta 70-75°C para proporcionar una disolución tostada transparente. Tras el enfriamiento, los sólidos empezaron a cristalizar de la disolución. El enfriamiento adicional provocó que más sólidos cristalizaran hasta que la agitación se volvió problemática. En este punto, se filtraron los sólidos, se recogieron (2,36 g de base libre) y se secaron a vacío durante la noche a 50°C. Tras el enfriamiento adicional, el filtrado produjo un segundo lote de cristales.

5.6. Cristalización de (1R,2S,3R)-1-(2-(isoxazol-3-il)-1H-imidazol-4-il)butano-1,2,3,4-tetraol anhidro

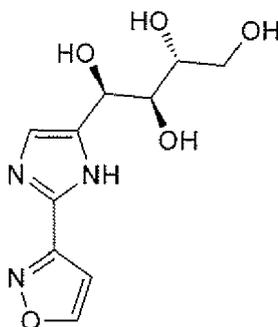
50 Se calentó hidrato de (1R,2S,3R)-1-(2-(isoxazol-3-il)-1H-imidazol-4-il)butano-1,2,3,4-tetraol (726 g) en 7200,0 g (10,0X) de etanol durante 3-3,5 h a 75-80°C, y entonces se enfrió lentamente hasta 10-15°C y se agitó durante 2-2,5 h a 10-15°C. Se filtraron los sólidos, se lavaron con 726 g (1,0X) de etanol y se secaron a vacío durante 20 h a 30-40°C para producir 663 g de (1R,2S,3R)-1-(2-(isoxazol-3-il)-1H-imidazol-4-il)butano-1,2,3,4-tetraol anhidro como sólido blanquecino. ¹H-RMN (DMSO-d₆ con una gota de DCl, 400 MHz) δ 8,71 (t, J = 0,8 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,89 (t, J = 0,8 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 3,53-3,69 (m, 3H), 3,49-3,52 (m, 1H); ¹³C-RMN (DMSO-d₆ con una gota

ES 2 604 313 T3

de DCI, 100 MHz) δ 163,2, 149,6, 139,0, 133,0, 118,5, 104,8, 73,4, 71,4, 65,2, 63,8; análisis elemental: hallado: C, 44,50; N, 15,77; H, 5,39. Calculado para $C_{10}H_{13}N_3O_5$: C, 47,06; N, 16,46; H, 5,13.

REIVINDICACIONES

1. Método para preparar (1R,2S,3R)-1-(2-(isoxazol-3-il)-1H-imidazol-5-il)butano-1,2,3,4-tetraol:

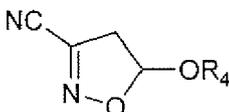


5

que comprende:

- 10 agitar una primera mezcla compuesta por isoxazol-3-carbonitrilo, un disolvente y una primera base durante menos de 24 horas;
- agitar una segunda mezcla formada combinando la primera mezcla de reacción con sal de ácido acético de fructosamina durante menos de 24 horas; y
- 15 aislar (1R,2S,3R)-1-(2-(isoxazol-3-il)-1H-imidazol-5-il)butano-1,2,3,4-tetraol de la segunda mezcla de reacción.

- 20 2. Método según la reivindicación 1, en el que el disolvente es un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol).
3. Método según la reivindicación 1, en el que la base es un alcóxido de metal (por ejemplo, metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butoxido de potasio).
- 25 4. Método según la reivindicación 1, en el que la primera mezcla de reacción se mantiene a una temperatura de desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 30, desde aproximadamente 15 hasta aproximadamente 25, o desde aproximadamente 20 hasta aproximadamente 25°C.
5. Método según la reivindicación 1, en el que la segunda mezcla de reacción se mantiene a una temperatura de desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 30, desde aproximadamente 15 hasta aproximadamente 25, o desde aproximadamente 20 hasta aproximadamente 25°C.
- 30 6. Método según la reivindicación 1, en el que el isoxazol-3-carbonitrilo se prepara poniendo en contacto un compuesto de fórmula IV:

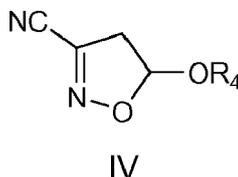


35

con una base en un disolvente durante un tiempo y a una temperatura suficientes para proporcionar isoxazol-3-carbonitrilo, en la que R₄ es alquilo.

- 40 7. Método según la reivindicación 6, en el que la base es una base inorgánica (por ejemplo, NaOH, K₂CO₃, NaH-MDS o KO^tBu).
8. Método según la reivindicación 6, en el que la base es una base orgánica (por ejemplo, DBU en THF o DCM).
- 45 9. Método según la reivindicación 6, en el que el compuesto de fórmula IV se prepara poniendo en contacto cloruro hidroxicarbonocianidimídico con alcoxietano en un disolvente durante un tiempo y a una temperatura suficientes para proporcionar el compuesto de fórmula IV.
- 50 10. Método para preparar un hidrato cristalino de (1R,2S,3R)-1-(2-(isoxazol-3-il)-1H-imidazol-5-il)butano-1,2,3,4-tetraol, que comprende:

- 5
- a) preparar (1R,2S,3R)-1-(2-(isoxazol-3-il)-1H-imidazol-5-il)butano-1,2,3,4-tetraol según un método según la reivindicación 1;
- b) enfriar una disolución que comprende (1R,2S,3R)-1-(2-(isoxazol-3-il)-1H-imidazol-5-il)butano-1,2,3,4-tetraol y agua para proporcionar un precipitado; y
- c) aislar el precipitado.
- 10 11. Método según la reivindicación 10, en el que la disolución está a una temperatura de desde 50 hasta 100, de 60 a 90, o de 70 a 80°C antes de enfriar; o en el que la disolución se enfría hasta una temperatura de menos de 25, 20 ó 15°C; o en el que el precipitado aislado se lava con agua o un alcohol (por ejemplo, etanol).
- 15 12. Método para preparar (1R,2S,3R)-1-(2-(isoxazol-3-il)-1H-imidazol-5-il)butano-1,2,3,4-tetraol anhidro cristalino, que comprende:
- a) preparar (1R,2S,3R)-1-(2-(isoxazol-3-il)-1H-imidazol-5-il)butano-1,2,3,4-tetraol según un método según la reivindicación 1;
- 20 b) enfriar una disolución que comprende (1R,2S,3R)-1-(2-(isoxazol-3-il)-1H-imidazol-5-il)butano-1,2,3,4-tetraol y un alcohol para proporcionar un precipitado; y
- c) aislar el precipitado.
- 25 13. Método según la reivindicación 12, en el que el alcohol es etanol; o en el que la disolución está a una temperatura de desde 65 hasta 80, de 70 a 80 o de 75 a 80°C antes de enfriar; o en el que la disolución se enfría hasta una temperatura de menos de 25, 20 ó 15°C; o en el que el precipitado aislado se lava con un alcohol (por ejemplo, etanol).
- 30 14. Compuesto de fórmula IV:



- 35 o una sal del mismo, en la que R₄ es alquilo
15. Compuesto según la reivindicación 14, en el que R₄ es etilo o butilo.