

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 638 915**

51 Int. Cl.:

C07D 407/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.05.2012 PCT/US2012/038481**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.11.2012 WO12162115**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.05.2012 E 12723800 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.06.2017 EP 2712359**

54 Título: **Procedimiento de preparación de compuestos usados como inhibidores de SGLT-22**

30 Prioridad:

20.05.2011 US 201161488184 P

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

24.10.2017

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es:

**WELLS, KENNETH, M.;
RUSSELL, RONALD, K.;
LI, XUN;
BRANUM, SHAWN;
BEAUCHAMP, DEREK, A.;
NOMURA, SUMIHIRO y
MATSUMURA, YOSUKE**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 638 915 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).

Procedimiento de preparación de compuestos usados como inhibidores de SGLT-22**5 Descripción**CAMPO DE LA INVENCION

10 **[0001]** La presente invención está dirigida a un nuevo procedimiento para la preparación de compuestos que tienen actividad inhibitoria contra transportador de glucosa dependiente de sodio (SGLT) estando presente en el intestino o riñón.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 **[0002]** La terapia de dieta y terapia de ejercicio son esenciales en el tratamiento de la diabetes mellitus. Cuando estas terapias no controlan suficientemente las condiciones de los pacientes, insulina o un agente antidiabético oral se utiliza, además, para el tratamiento de diabetes. En la actualidad, se han utilizado como compuestos de biguanida de agente antidiabético, compuestos de sulfonilurea, agentes que mejoran la resistencia a la insulina e inhibidores de α -glucosidasa. Sin embargo, estos agentes antidiabéticos tienen varios efectos secundarios. Por ejemplo, los compuestos de biguanida causan acidosis láctica, compuestos de sulfonilurea causan hipoglucemia significativa, los agentes que mejoran la resistencia a la insulina causan edema e insuficiencia cardiaca, y los inhibidores de α -glucosidasa causan hinchazón abdominal y diarrea. En tales circunstancias, se ha deseado desarrollar nuevos fármacos para el tratamiento de la diabetes mellitus que no tienen tales efectos secundarios.

25 **[0003]** Recientemente, se ha informado de que la hiperglucemia participa en la aparición y el deterioro progresivo de la diabetes mellitus, es decir, la teoría de toxicidad de la glucosa. A saber, la hiperglucemia crónica conduce a la disminución de la secreción de insulina y además a la disminución de la sensibilidad a la insulina, y como resultado, la concentración de glucosa en sangre se incrementa de tal manera que la diabetes mellitus se autoexacerba [Unger, HR, et al. Hyperglycemia as an inducer as well as a consequence of impaired islet cell function and insulin resistance: implication for the management of diabetes", Diabetologia, 1985, vol. 28, págs. 119-121; Rossetti, L., et al., "Glucose Toxicity", Diabetes Care, 1990, vol. 13, no. 6, páginas 610-630;]. Por lo tanto, mediante el tratamiento de la hiperglucemia, se interrumpe el ciclo de autoexacerbación antes mencionado para que sea posible la profilaxis o el tratamiento de la diabetes mellitus.

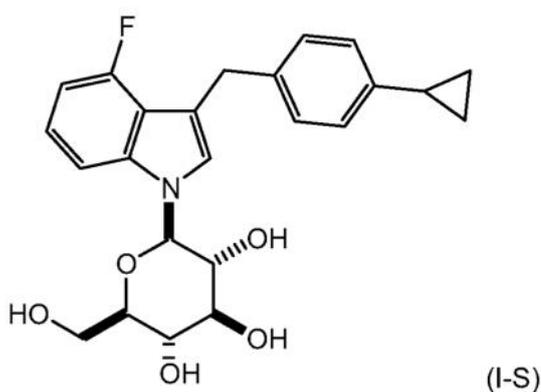
35 **[0004]** Como uno de los métodos para tratar la hiperglucemia, se considera para excretar una cantidad en exceso de glucosa directamente a la orina de manera que la concentración de glucosa en sangre se normaliza. Por ejemplo, al inhibir el transportador de glucosa dependiente de sodio presente en el túbulo contorneado proximal del riñón, se inhibe la reabsorción de glucosa en el riñón, mediante la cual se favorece la excreción de glucosa en la orina para que disminuya el nivel de glucosa en la sangre. De hecho, se confirma que mediante la administración subcutánea continua de florizina que tiene actividad inhibitoria de SGLT a modelos animales diabéticos, la hiperglicemia se normaliza y el nivel de glucosa en sangre de la misma se puede mantener normal durante un tiempo prolongado para mejorar la secreción de insulina y la resistencia a la insulina [Rossetti, L., et al., "Correction of Hyperglycemia with Phlorizin Normalizes Tissue sensitivity to Insulin in Diabetic Rats", J. Clin. Invest., 1987, vol. 79, pp 1510-1515; Rossetti, L., et al., "Effect of Chronic Hyperglycemia on in Vivo Insulin Secretion in Partially Pancreatectomized Rats", J. Clin. Invest., 1987, vol. 80, pp 1037-1044; Kahn, BB, et al., "Normalization of blood glucose in diabetic rats with phlorizin treatment reverses insulin-resistant glucose transport in adipose cells without restoring glucose transporter gene ex- pression", J. Clin. Invest., 1991, vol. 87, pp 561-570]

45 **[0005]** Además, mediante el tratamiento de modelos animales diabéticos con agentes inhibidores de SGLT por un largo tiempo, la respuesta de secreción de insulina y sensibilidad a la insulina de los animales se mejoran sin incurrir en los efectos negativos sobre el riñón o desequilibrio en los niveles sanguíneos de electrolitos, y como resultado, se previene el inicio y el progreso de la nefropatía diabética y la neuropatía diabética [Tsujiyama, K., et al., "Na⁺-Glucose Cotransporter (SGLT) Inhibitors as Antidiabetic Agents. 4. Synthesis and Pharmacological Properties of 4'-Dehydroxyphlorizin Derivatives Substituted on the B Ring", J. Med. Chem., 1999, vol.42, pp5311-5324; Arakawa, K., et al., "Improved diabetic syndrome in C57BL/Ks-db/db mice by oral administration of the Na⁺-glucose cotransporter inhibitor T-1095, Br. J. Pharmacol., 2001, vol. 132, pp578-586; Ueta, K., et al., "Long-term treatment with the Na⁺-glucose cotransporter inhibitor T-1095 causes sustained improvement in hyperglycemia and prevents diabetic neuropathy in Goto-kakizaki Rats", Life Sciences, 2005, vol. 76, pp2655-2668].

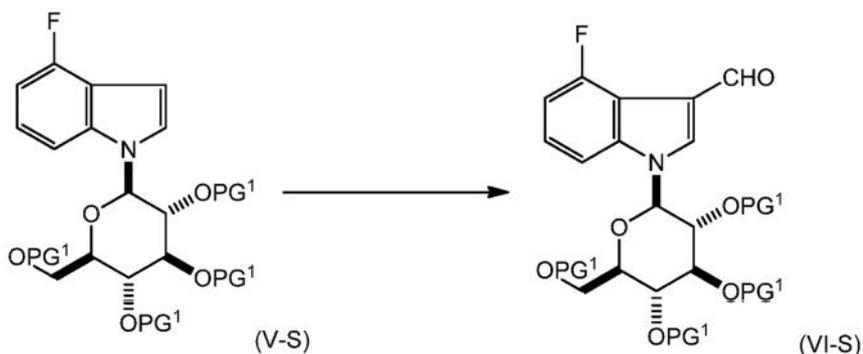
[0006] De lo anterior, se puede esperar que los inhibidores de SGLT (documento WO 2008/013322) mejoran la secreción de insulina y resistencia a la insulina mediante la disminución del nivel de glucosa en sangre en pacientes diabéticos y además previenen la aparición y el progreso de la diabetes mellitus y complicaciones diabéticas.

RESUMEN DE LA INVENCION

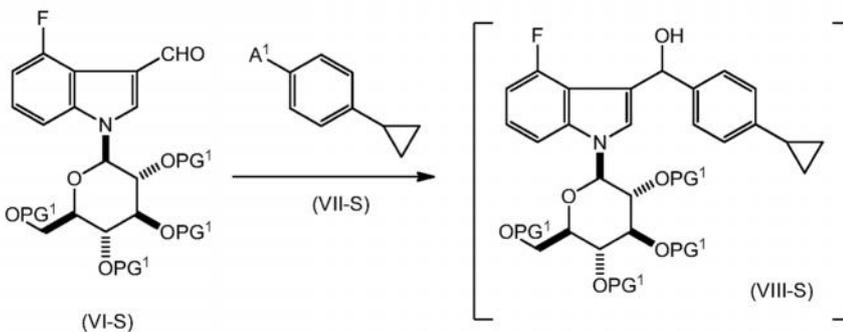
[0007] La presente invencion se dirige ademàs a un procedimiento para la preparacion de un Compuesto de fórmula (I-S)



(tambièn conocido como 3-(4-ciclopropilbencilo)-4-fluoro-1- -D-glucopiranosilo-1H-indol); o una sal farmacèuticamente aceptable del mismo; que comprende

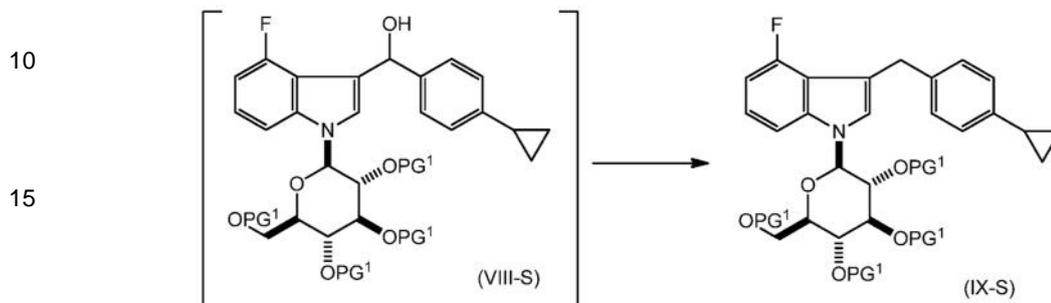


reaccionar un compuesto de fórmula (V-S), en el que PG¹ es un grupo protector de oxígeno con un reactivo de acilación; en el que el reactivo de acilación está presente en una cantidad en el rango de 1,5 a 3,0 equivalentes molares; en presencia de una fuente de carbonilo; en un primer disolvente orgánico; a una temperatura en el intervalo desde aproximadamente la temperatura ambiente hasta 40°C; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (VI-S);



hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VI-S) con un compuesto de fórmula (VII-S), en donde A¹ es MgBr o MgCl; en un disolvente orgánico anhidro; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (VIII-S);

5



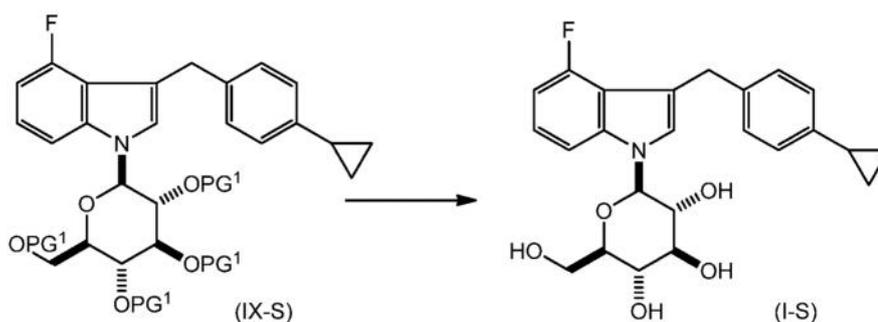
20

Hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VIII-S) con un agente reductor; en presencia de un ácido de Lewis; en un segundo disolvente orgánico; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (IX-S);

25

30

35



desproteger el compuesto de fórmula (IX-S); para dar el compuesto correspondiente de fórmula (I-S).

40 BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[0008]

La Figura 1 ilustra un pXRD representativo para el etanolato cristalino del compuesto de fórmula (I-S).

45 La Figura 2 ilustra un pXRD representativo para el hemihidrato cristalino del compuesto de fórmula (I-S).

La Figura 3 ilustra un pXRD representativo para el etanolato cristalino (solvato de etanol) del compuesto de fórmula (IT).

La Figura 4 ilustra un pXRD representativo para el hemihidrato cristalino del compuesto de fórmula (IT).

50 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

[0009] Se ha encontrado inesperadamente que mediante la limitación del reactivo de acilación a una cantidad en el intervalo de 1,5 a 3,0 equivalentes molares; y además, ejecutando la etapa de reacción de acilación a una temperatura en el intervalo desde aproximadamente la temperatura ambiente hasta aproximadamente 40°C; la reacción se controla para reducir significativamente la cantidad de producto de biacilación (no deseada) que se produce, y para aumentar significativamente el rendimiento del producto mono-acilado deseado. El rendimiento mejorado del producto monoacilado hace que el procedimiento de la presente invención sea particularmente ventajoso para la fabricación a gran escala de los compuestos de fórmula (I-S).

60 **[0010]** Los compuestos preparados mediante el procedimiento de la presente actividad inhibidora de exhibición de invención contra transportador de glucosa dependiente de sodio estando presente en el intestino y el riñón de especies de mamíferos, y es útil en el tratamiento de la diabetes mellitus o complicaciones diabéticas tales como retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, obesidad y retraso en la cicatrización de heridas.

65 **[0011]** El término "átomo de halógeno" o "halo" significa cloro, bromo y flúor; en el que cloro y flúor son preferibles.

- 5 [0012] El término "**grupo alquilo**" significa una cadena de hidrocarburo monovalente saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 12 átomos de carbono. El grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono es preferible y el grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono es más preferible. Ejemplos de los mismos son el grupo metilo, el grupo etilo, el grupo propilo, el grupo isopropilo, el grupo butilo, el grupo t-butilo, el grupo isobutilo, el grupo pentilo, el grupo hexilo, el grupo isohexilo, el grupo heptilo, el grupo 4,4-dimetilpentilo, el grupo octilo, 2,4-trimetilpentilo, grupo nonilo, grupo decilo, y varios isómeros de cadena ramificada de los mismos. Además, el grupo alquilo puede estar opcionalmente e independientemente sustituido por 1 a 4 sustituyentes como se enumeran a continuación, si es necesario.
- 10 [0013] El término "**grupo alquileno**" o "**alquileno**" significa una cadena de hidrocarburo saturado divalente lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono. El grupo alquileno de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono es preferible y el grupo alquileno de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono es más preferible. Ejemplos de los mismos son el grupo metileno, el grupo etileno, el grupo propileno, el grupo trimetileno, etc. Si es necesario, el grupo alquileno puede estar opcionalmente sustituido de la misma manera que el "grupo alquilo" antes mencionado. Cuando los grupos alquileno como se definen anteriormente se unen a dos átomos de carbono diferentes del anillo de benceno, forman un carbociclo de cinco, seis o siete miembros anelados juntos con los átomos de carbono al que están unidos y pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes definidos abajo.
- 15 [0014] El término "**grupo alquenilo**" significa una cadena de hidrocarburo monovalente lineal o ramificada que tiene de 2 a 12 átomos de carbono y que tiene al menos un doble enlace. Un grupo alquenilo preferible es un grupo alquenilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, y el grupo alquenilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de 2 a 4 átomos de carbono es más preferible. Ejemplos de los mismos son el grupo vinilo, el grupo 2-propenilo, el grupo 3-butenilo, el grupo 2-butenilo, el grupo 4-pentenilo, el grupo 3-pentenilo, el grupo 2-hexenilo, el grupo 3-hexenilo, el grupo 2-heptenilo, el grupo 3-heptenilo, el grupo 4-heptenilo, el grupo 3-octenilo, el grupo 3-nonenilo, el grupo 4-decenilo, el grupo 3-undecenilo, el grupo 4-dodecenilo, el grupo 4,8,12-tetradecatrienilo, etc. El grupo alquenilo puede opcionalmente e independientemente sustituirse con 1 a 4 sustituyentes como se menciona más adelante, si es necesario.
- 20 [0015] El término "**grupo alquenileno**" significa una cadena de hidrocarburo divalente lineal o ramificada que tiene de 2 a 12 átomos de carbono y que tiene al menos un doble enlace. El grupo alquenileno de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono es preferible y el grupo alquenileno de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de 2 a 4 átomos de carbono es más preferible. Ejemplos de los mismos son grupo vinileno, grupo propenileno, grupo butadienileno, etc. Si es necesario, el grupo alquileno puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes como se menciona más adelante, si es necesario. Cuando los grupos alquenileno definidos anteriormente se unen a dos átomos de carbono diferentes del anillo de benceno, forman un carbociclo de cinco, seis o siete miembros anelados (por ejemplo, un anillo de benceno condensado) junto con los átomos de carbono a los que están unidos y pueden opcionalmente sustituirse por uno o más sustituyentes definidos a continuación.
- 25 [0016] El término "**grupo alquinilo**" significa una cadena de hidrocarburo monovalente lineal o ramificada que tiene al menos un enlace triple. El grupo alquinilo preferible es un grupo alquinilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y el grupo alquinilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de 2 a 4 átomos de carbono es más preferible. Ejemplos de los mismos son el grupo 2-propinilo, el grupo 3-butinilo, el grupo 2-butinilo, el grupo 4-pentinilo, el grupo 3-pentinilo, el grupo 2-hexinilo, el grupo 3-hexinilo, el grupo 2-heptinilo, el grupo 3-heptinilo, grupo 2-heptinilo, grupo 3-octinilo, grupo 3-noninilo, grupo 4-decinilo, grupo 3-undecinilo, grupo 4-dodecinilo, etc. El grupo alquinilo puede estar opcional e independientemente sustituido con 1 a 4 sustituyentes.
- 30 [0017] El término "**grupo cicloalquilo**" significa un anillo monocíclico o hidrocarburo saturado monovalente bicíclico que tiene de 3 a 12 átomos de carbono, y el grupo hidrocarburo saturado monocíclico que tiene 3 a 7 átomos de carbono es más preferible. Ejemplos de los mismos son un grupo alquilo monocíclico y un grupo alquilo bicíclico tal como un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo ciclooctilo, un grupo cicloceciilo, etc. Estos grupos pueden estar opcionalmente e independientemente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes Como se menciona más adelante, si es necesario. El grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente condensado con un anillo de hidrocarburo saturado o un anillo de hidrocarburo insaturado (dicho anillo de hidrocarburo saturado y el anillo de hidrocarburo insaturado pueden contener opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, SO o SO₂ dentro del anillo, si es necesario), y el anillo hidrocarbonado saturado condensado y el anillo hidrocarbonado insaturado condensado pueden estar opcionalmente e independientemente sustituidos por 1 a 4 sustituyentes como se menciona a continuación.
- 35 [0018] El término "**grupo cicloalquilideno**" significa un anillo monocíclico o hidrocarburo saturado divalente bicíclico que tiene de 3 a 12 átomos de carbono, y el grupo hidrocarburo saturado monocíclico que tiene 3 a 6 átomos de carbono es preferible. Ejemplos de los mismos son un grupo alquilideno monocíclico y un grupo alquilideno bicíclico tal como un grupo ciclopropilideno, un grupo ciclobutilideno, un grupo ciclopentilidina, un grupo ciclohexilideno, etc. Estos grupos pueden estar opcionalmente e independientemente sustituidos por 1 a 4 sustituyentes como se menciona más adelante, si es necesario. Además, el grupo cicloalquilideno puede estar
- 40
45
50
55
60
65

opcionalmente condensado con un anillo de hidrocarburo saturado o un anillo de hidrocarburo insaturado (dicho anillo de hidrocarburo saturado y el anillo de hidrocarburo insaturado pueden contener opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, SO o SO₂ dentro del anillo, si es necesario), y el anillo hidrocarbonado saturado condensado y el anillo hidrocarbonado insaturado pueden estar opcionalmente e independientemente sustituidos por 1 a 4 sustituyentes como se menciona a continuación.

[0019] El término "**grupo cicloalqueno**" significa un anillo monocíclico o hidrocarburo insaturado monovalente bicíclico que tiene de 4 a 12 átomos de carbono y que tiene al menos un doble enlace. El grupo cicloalqueno preferible es un grupo monocíclico insaturado que tiene de 4 a 7 átomos de carbono. Ejemplos de los mismos son grupos alqueno monocíclicos tales como el grupo ciclopentenilo, grupo ciclopentadienilo, grupo ciclohexenilo, etc. Estos grupos pueden estar opcionalmente e independientemente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes como se menciona más adelante, si es necesario. Además, el grupo cicloalqueno puede estar opcionalmente condensado con un anillo de hidrocarburo saturado o un anillo de hidrocarburo insaturado (dicho anillo de hidrocarburo saturado y el anillo de hidrocarburo insaturado pueden contener opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, SO o SO₂ dentro del anillo, si es necesario), y el anillo de hidrocarburo saturado condensado y el anillo de hidrocarburo insaturado pueden estar opcionalmente e independientemente sustituidos por 1 a 4 sustituyentes como se menciona a continuación.

[0020] El término "**grupo cicloalquino**" significa un anillo monocíclico o hidrocarburo insaturado bicíclico que tiene 8 a 12 átomos de carbono, y que tiene al menos un enlace triple. El grupo cicloalquino preferible es un grupo hidrocarburo insaturado monocíclico que tiene de 8 a 10 átomos de carbono. Ejemplos de los mismos son grupos alquino monocíclicos tales como grupo ciclooctinilo, grupo ciclododecinilo. Estos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes como se menciona más adelante, si es necesario. Además, el grupo cicloalquino puede condensarse opcional e independientemente con un anillo de hidrocarburo saturado o un anillo de hidrocarburo insaturado (dicho anillo de hidrocarburo saturado y anillo de hidrocarburo insaturado puede contener opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, SO o SO₂ dentro del anillo, si es necesario), y el anillo de hidrocarburo saturado condensado o el anillo de hidrocarburo insaturado puede estar opcional e independientemente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes como se menciona a continuación.

[0021] El término "**grupo arilo**" significa un grupo hidrocarburo aromático monovalente monocíclico o bicíclico que tiene de 6 a 10 átomos de carbono. Ejemplos de los mismos son grupo fenilo, grupo naftilo (que incluye grupo 1-naftilo y grupo 2-naftilo). Estos grupos pueden estar opcionalmente e independientemente sustituidos por 1 a 4 sustituyentes como se menciona más adelante, si es necesario. Además, el grupo arilo puede estar opcionalmente condensado con un anillo de hidrocarburo saturado o un anillo de hidrocarburo insaturado (dicho anillo de hidrocarburo saturado y el anillo de hidrocarburo insaturado pueden contener opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, SO o SO₂ dentro del anillo, si es necesario), y el anillo de hidrocarburo saturado condensado o el anillo de hidrocarburo insaturado pueden estar opcional e independientemente sustituidos por 1 a 4 sustituyentes como se menciona a continuación.

[0022] El término "**anillo heterocíclico monocíclico insaturado**" significa un anillo de hidrocarburo insaturado que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y el preferible es un hidrocarburo insaturado de 4 a 7 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre. Ejemplos de los mismos son piridina, pirimidina, pirazina, furano, tiofeno, pirrol, imidazol, pirazol, oxazol, isoxazol, 4,5-dihidrooxazol, tiazol, isotiazol, tiadiazol, triazol, tetrazol, entre ellos piridina, pirimidina, pirazina, furano, tiofeno, pirrol, imidazol, oxazol y tiazol. El "anillo heterocíclico monocíclico insaturado" puede estar opcionalmente e independientemente sustituido por 1-4 sustituyentes como se menciona más adelante, si es necesario.

[0023] El término "**anillo heterobícíclico fusionado insaturado**" significa anillo de hidrocarburo compuesto de un saturado o un anillo de hidrocarburo insaturado condensado con el anillo heterocíclico monocíclico insaturado anteriormente mencionado en el que dicho anillo saturado de hidrocarburos y dicho anillo de hidrocarburo insaturado puede contener opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, SO, o SO₂ dentro del anillo, si es necesario. El "anillo heterocíclico fusionado insaturado" incluye, por ejemplo, benzotiofeno, indol, tetrahydrobenzotiofeno, benzofurano, isoquinolina, tienotiofeno, tienopiridina, quinolina, indolina, isoindolina, benzotiazol, benzoxazol, indazol, dihidroisoquinolina, etc. incluye posibles óxidos N o S de los mismos.

[0024] El término "**heterociclilo**" significa un grupo monovalente de anillo anteriormente mencionado insaturado monocíclico de anillo heterocíclico o heterobícíclico fusionado insaturado y un grupo monovalente de la versión saturada del citado anillo heterocíclico monocíclico insaturado o heterobícíclico fusionado insaturado. Si es necesario, el heterociclilo puede estar opcionalmente e independientemente sustituido por 1 a 4 sustituyentes como se menciona a continuación.

[0025] El término "**grupo alcanilo**" significa un grupo formilo y los formados por la unión de un "grupo alquilo" a un grupo carbonilo.

[0026] El término "**grupo alcoxi**" significa los formados por la unión de un "grupo alquilo" a un átomo de oxígeno.

[0027] El **sustituyente** para cada grupo anterior incluye, por ejemplo, un átomo de halógeno (flúor, cloro, bromo), un grupo ciano, un grupo oxo, un grupo hidroxilo, un grupo mercapto, un grupo carboxilo, un grupo sulfo, un grupo alquilo, un grupo alqueno, un grupo alquino, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo cicloalqueno, un grupo cicloalquino, un grupo arilo, un grupo heterociclilo, un grupo alcoxilo, un grupo alquenoilo, un grupo alquenoilo, un grupo cicloalquenoilo, un grupo cicloalquenoilo, un grupo arilo, un grupo heterociclilo, un grupo alcoxilo, un grupo alquenoilo, un grupo heterociclilo, un grupo alcanoilo, un grupo alquenoilcarbonilo, un grupo alquinoilcarbonilo, un grupo cicloalquilcarbonilo, un grupo cicloalquenoilcarbonilo, un grupo cicloalquinoilcarbonilo, un grupo arilcarbonilo, un grupo heterociclilcarbonilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo alquenoiloxycarbonilo, un grupo alquinoiloxycarbonilo, un grupo cicloalquiloxycarbonilo, un grupo cicloalquenoiloxycarbonilo, un grupo cicloalquinoiloxycarbonilo, un grupo ariloxycarbonilo, un grupo hetero-ciclociloxycarbonilo, un grupo alcanoilo, un grupo alquenoil-carbonilo, un grupo alquinoil-carbonilo, un grupo cicloalquilo-carbonilo, un grupo cicloalquenoil-carbonilo, un grupo cicloalquinoil-carbonilo, un grupo arilcarbonilo, un grupo heterociclilcarbonilo, un grupo alquilitio, un grupo alquenoil-tio, un grupo alquinoil-tio, un grupo cicloalquilitio, un grupo cicloalquenoil-tio, un grupo cicloalquinoil-tio, un grupo arilitio, un grupo heterociclilitio, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo mono- o di-alcanoilamino, un grupo mono- o di-alcoxycarbonilo-amino, un grupo mono- o di-arsulfonilamino, un grupo mono- o di-alcambamoilo, un grupo mono- o di-alquilo-carbamoilo, un grupo mono- o di-arilcarbamoilo, un grupo arilo-sulfonilamino, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquenoilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo cicloalquilsulfonilo, un grupo cicloalquenoilsulfonilo, un grupo cicloalquinoilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo heterociclilo-sulfonilo, un grupo alquilo-sulfonilo, un grupo alquenoilsulfonilo, un grupo alquinoilsulfonilo, un grupo cicloalquilsulfonilo, un grupo cicloalquenoilsulfonilo, un grupo cicloalquinoilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo y un grupo heterocicilsulfonilo. Cada grupo como se mencionó anteriormente puede estar opcionalmente sustituido por estos sustituyentes.

[0028] Además, los términos tales como un grupo haloalquilo, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo haloalcoxi, un grupo halo-alcoxi inferior, un grupo halofenilo, o un grupo haloheterociclilo significa un grupo alquilo, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo fenilo o un grupo heterociclilo (de aquí en adelante referido como un grupo alquilo, etc.) sustituido por uno o más átomos de halógeno, respectivamente. Los preferidos son un grupo alquilo, etc. que están sustituidos por 1 a 7 átomos de halógeno, y los más preferibles son un grupo alquilo, etc., que están sustituidos con 1 a 5 átomos de halógeno. De manera similar, los términos tales como un grupo hidroxialquilo, un grupo hidroxialquilo inferior, un grupo hidroxialcoxi, un grupo hidroxialcoxi inferior y un grupo hidroxifenilo significan un grupo alquilo, etc., que están sustituidos con uno o más grupos hidroxilo. Los preferidos son un grupo alquilo, etc., que están sustituidos con 1 a 4 grupos hidroxilo, y los más preferibles son un grupo alquilo, etc., que están sustituidos con 1 a 2 grupos hidroxilo. Además, los términos tales como un grupo alcoxialquilo, un grupo alcoxialquilo inferior, un grupo alcoxialquilo inferior, un grupo alcoxialquilo inferior, un grupo alcoxialcoxi, un grupo alcoxialcoxi inferior, un grupo alcoxialcoxi inferior, un grupo alcoxialcoxi inferior, un grupo alcoxifenilo y un grupo alcoxifenilo inferior significa un grupo alquilo, etc., que está sustituido con uno o más grupos alcoxilo. Los preferidos son un grupo alquilo, etc., que están sustituidos con 1 a 4 grupos alcoxilo, y los más preferibles son un grupo alquilo, etc., que están sustituidos con 1 a 2 grupos alcoxilo.

[0029] Los términos "**arilalquilo**" y "**arilalcoxi**", como se usa solo o como parte de otro grupo se refieren a grupos alquilo y alcoxilo como se ha descrito anteriormente que tienen un sustituyente arilo.

[0030] El término "**inferior**" utilizado en las definiciones de las fórmulas en la presente memoria significa una cadena de carbono lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, a menos que se defina lo contrario. Más preferiblemente, significa una cadena carbonada lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

[0031] La **sal farmacéuticamente aceptable** del compuesto de la fórmula I incluye, por ejemplo, una sal con un metal alcalino tal como litio, sodio, potasio, etc.; una sal con un metal alcalinotérreo tal como calcio, magnesio, etc.; una sal con zinc o aluminio; una sal con una base orgánica tal como amonio, colina, dietanolamina, lisina, etilendiamina, t-butilamina, t-octilamina, tris (hidroximetilo) aminometano, N-metilo glucosamina, trietanolamina y deshidroabietilamina; una sal con un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, etc.; o una sal con un ácido orgánico tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, etc.; o una sal con un aminoácido tal como ácido aspártico, ácido glutámico, etc.

[0032] Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "**forma aislada**" significa que el compuesto está presente en una forma que es independiente de cualquier mezcla sólida con otro compuesto, disolvente o sistema de entorno biológico. En una realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como una forma aislada. En otra realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I-S) como una forma aislada. En otra realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I-T) como una forma aislada.

[0033] Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "**forma sustancialmente pura**" significa que el porcentaje en moles de impurezas en el compuesto aislado es menor que aproximadamente 5 por ciento en moles, preferiblemente menos de aproximadamente 2 por ciento en moles, más

preferiblemente, menos que aproximadamente 0,5 por ciento en moles, lo más preferiblemente, menos de aproximadamente 0,1 por ciento en moles. En una realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como una forma sustancialmente pura. En otra realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I-S) como una forma sustancialmente pura. En otra realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I-T) como una forma sustancialmente pura.

[0034] Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "**sustancialmente libre de una forma de sal correspondiente**" cuando se utiliza para describir el compuesto de fórmula (I) se entenderá que por ciento en moles de la forma de sal correspondiente en la base aislada de fórmula (I) es menor que aproximadamente 5 por ciento en moles, preferiblemente menos de aproximadamente 2 por ciento en moles, más preferiblemente, menos de aproximadamente 0,5 por ciento en moles, lo más preferiblemente menos de aproximadamente 0,1 por ciento en moles. En una realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) sustancialmente libre de la forma correspondiente. En otra realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I-S) sustancialmente libre de la forma correspondiente. En otra realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I-T) sustancialmente libre de la forma correspondiente.

[0035] Los compuestos preparados mediante el procedimiento de la invención exhiben una excelente actividad inhibidora contra transportador de glucosa dependiente de sodio, y un excelente efecto reductor de la glucosa en la sangre. Por lo tanto, los compuestos son útiles para tratar o retrasar la progresión o el inicio de la diabetes mellitus, la retinopatía diabética, la neuropatía diabética, la nefropatía diabética, la curación retardada de la herida, la resistencia a la insulina, la hiperglucemia, la hiperinsulinemia, los niveles sanguíneos elevados de ácidos grasos, los niveles sanguíneos elevados de glicerol, hiperlipidemia, obesidad, hipertrigliceridemia, síndrome X, complicaciones diabéticas, aterosclerosis o hipertensión. En particular, los compuestos son útiles en el tratamiento o la profilaxis de la diabetes mellitus (diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2, etc.), complicaciones diabéticas (tales como

[0036] El término "**sujeto**" como se usa aquí, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, muy preferiblemente un humano, que ha sido el objeto de tratamiento, observación o experimento. Preferiblemente, el sujeto ha experimentado y/o exhibido al menos un síntoma de la enfermedad o trastorno a tratar y/o prevenir.

[0037] El término "**cantidad terapéuticamente eficaz**" como se usa en el presente documento, significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema tisular, animal o humano que está siendo buscado por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando.

[0038] Tal como se utiliza aquí, el término "**composición**" pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en cantidades especificadas.

[0039] Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas dadas en este documento no se califican con el término "**aproximadamente**". Se entiende que si el término "alrededor" se usa explícitamente o no, cada cantidad dada en este documento se refiere al valor dado real, y también se refiere a la aproximación a dicho valor dado que se podría inferir razonablemente en base a la capacidad ordinaria en la técnica, incluyendo aproximaciones debidas a las condiciones experimentales y/o de medición para dicho valor dado.

[0040] tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "**disolvente aprótico**" significará cualquier disolvente que no cede un protón. Ejemplos adecuados incluyen, pero sin limitación, DMF, 1,4-dioxano, THF, acetonitrilo, piridina, dicloroetano, diclorometano, MTBE, tolueno, acetona y similares.

[0041] Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "**grupo saliente**" significará un átomo o grupo cargado o no cargado que sale durante una reacción de sustitución o desplazamiento. Ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a, Br, Cl, I, mesilato, tosilato, y similares.

[0042] Durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto se puede conseguir por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley y Sons, 1991. Los grupos protectores pueden ser eliminados en una etapa subsiguiente conveniente usando métodos conocidos en la técnica.

[0043] Tal como se usa en este documento, a menos que se indique lo contrario, el término "**grupo protector de nitrógeno**" significará un grupo que puede estar unido a un átomo de nitrógeno para proteger dicho átomo de nitrógeno de participar en una reacción y que puede eliminarse fácilmente después de la reacción. Los grupos protectores de nitrógeno adecuados incluyen, pero no están limitados a grupos de carbamatos de la fórmula -

C(O)OR en el que R es por ejemplo metilo, etilo, t-butilo, bencilo, feniletilo, $\text{CH}_2 = \text{CH}-\text{CH}_2-$, y similares; amidas de la fórmula $-\text{C}(\text{O})-\text{R}'$ en la que R' es, por ejemplo, metilo, fenilo, trifluorometilo y similares; derivados de N-sulfonilo - grupos de la fórmula $-\text{SO}_2-\text{R}''$ en el que R'' es, por ejemplo toliilo, fenilo, trifluorometilo, 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-ilo-, 2,3,6-trimetilo-4-metoxibenceno, y similares. Otros grupos protectores de nitrógeno adecuados pueden encontrarse en textos tales como T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991.

[0044] Tal como se usa en este documento, a menos que se indique lo contrario, el término "**grupo protector de oxígeno**" significará un grupo que puede estar unido a un átomo de oxígeno para proteger dicho átomo de oxígeno de participar en una reacción y que puede eliminarse fácilmente después de la reacción. Grupos protectores de oxígeno adecuados incluyen, pero no se limitan a, acetilo, benzilo, dicloruro de t-butilo-dimetilsililo, trimetilsililo (TMS), MOM, THP, y similares. Otros grupos protectores de oxígeno adecuados pueden encontrarse en textos tales como T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991.

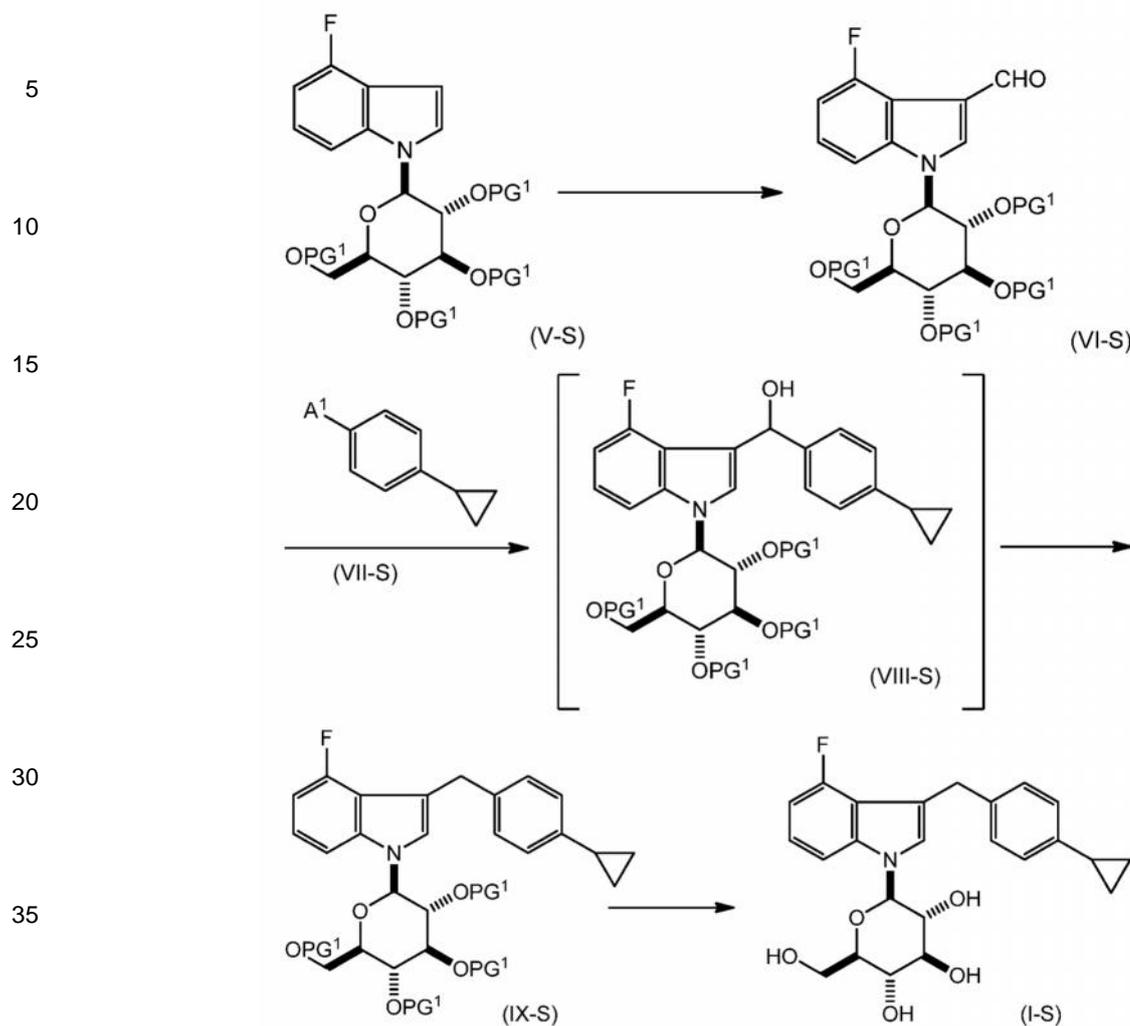
[0045] Un experto en la técnica reconocerá que en el que una etapa de reacción de la presente invención puede llevarse a cabo en una variedad de disolventes o sistemas de disolventes, dicha etapa de reacción también se puede llevar a cabo en una mezcla de los disolventes adecuados o sistemas de disolventes. Un experto en la técnica reconocerá además que, cuando no se especifique lo contrario, el paso de reacción se lleva a cabo en condiciones adecuadas, de acuerdo con métodos conocidos, para proporcionar el producto deseado. Un experto en la técnica reconocerá además que, en la memoria descriptiva y reivindicaciones como se presenta en este documento, en el que un reactivo o clase/tipo de reactivo (por ejemplo, base, disolvente, etc.) se recita en más de un paso de un proceso, los reactivos individuales se seleccionan independientemente para cada etapa de reacción y puede ser el mismo o diferente el uno del otro. Por ejemplo en el que dos pasos de un proceso recitan una base orgánica o inorgánica tal como un reactivo, la base orgánica o inorgánica seleccionada para la primera etapa puede ser la misma o diferente que la base orgánica o inorgánica de la segunda etapa.

[0046] Cuando los procedimientos para la preparación de los compuestos según la invención dan lugar a mezcla de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse por técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Los compuestos se pueden preparar en forma racémica, o los enantiómeros individuales se pueden preparar bien por síntesis enantioespecífica o por resolución. Los compuestos pueden, por ejemplo, resolverse en sus enantiómeros componentes por técnicas estándar, tales como la formación de pares diastereoméricos por formación de sal con un ácido ópticamente activo, tales como (-)-di-p-toluóilo-D-ácido tartárico y/o (+)-di-p-toluóilo-L-ácido tartárico seguido de cristalización fraccionada y regeneración de la base libre. Los compuestos también pueden resolverse por formación de ésteres o amidas diastereoméricas, seguido de separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos se pueden resolver utilizando una columna de HPLC quiral.

[0047] Las abreviaturas usadas en la memoria descriptiva, particularmente los Esquemas y Ejemplos, son del siguiente modo:

$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	= eterato de dietilo de trifluoruro de boro
DCE	= dicloroetano
DCM	= diclorometano
DMF	= N, N-dimetilformamida
DMSO	= Dimetilsulfóxido
Et	= Etilo (es decir, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$)
EtOAc	= acetato de etilo
EtOH	= etanol
Et_3SiH	= trietilsilano
HPLC	= cromatografía líquida de alta presión
MeCN	= acetonitrilo
MeOH	= metanol
2-metilo-THF	= 2-metilo-tetrahidrofurano
MTBE	= metilo t-butilo éter
NaOAc	= acetato de sodio
NBS	= N-bromosuccinimida
pXRD	= difracción de rayos X en polvo
SGLT	= transporter de glucosa dependiente de sodio
THF	= tetrahidrofurano

[0048] En una realización, la presente invención está dirigida a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I-S) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe en más detalle en el Esquema 2.



Esquema 2

50 **[0049]** Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (V-S), en el que PG¹ es un grupo protector de oxígeno adecuadamente seleccionado, tal como acetilo, benzoílo, y preferiblemente acetilo, un compuesto similar, conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, se hace reaccionar con un reactivo de acilación adecuadamente seleccionado tal como cloruro de fosforilo, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, y similares; en el que el reactivo de acilación está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3,0 equivalentes molares (en relación con las moles del compuesto de fórmula (V-S)), más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 3,0 equivalentes molares;

55 en presencia de una fuente de carbonilo adecuadamente seleccionada tal como DMF, y similares; en el que la fuente de carbonilo está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de forma aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 equivalentes molares (en relación a los moles del compuesto de fórmula (V-S)), más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,25 a aproximadamente 1,5 equivalentes molares;

60 en un primer disolvente orgánico seleccionado adecuadamente tal como DCE, cloruro de metileno, tolueno, clorobenceno, diclorobenceno, y similares, o mezcla de los mismos; preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 40°C; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (I-S).

65

5 **[0050]** Preferiblemente, la mezcla de reacción resultante de la reacción del compuesto de fórmula (V-S) con el reactivo acilante se apaga para eliminar el exceso de reactivo, sin reaccionar acetilación (particularmente cuando el reactivo de acilación es cloruro de fosforilo), mediante la adición de la mezcla de reacción en un acetato de sodio calentado acuoso, o solución de acetato de potasio calentado acuoso. Preferiblemente, se añade la mezcla de reacción a 3M de solución acuosa de acetato sódico calentado a aproximadamente 40°C.

10 **[0051]** El compuesto de fórmula (VI-S) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (VII-S), en donde A¹ es MgBr, MgCl, adecuadamente seleccionado y similares, un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos; en el que el compuesto de fórmula (VII-S) está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0 equivalentes molares (en relación a los moles del compuesto de fórmula (VI-S)), más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,25 a aproximadamente 1,75 equivalentes molares; en un disolvente orgánico anhidro adecuadamente seleccionado tal como THF, 2-metilo-THF, MTBE, éter metilo ciclopentilo, y similares, o mezcla de los mismos; preferiblemente una temperatura en el intervalo de aproximadamente -20°C a aproximadamente 0°C; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (VIII-S), compuesto que preferiblemente no se aísla.

20 **[0052]** Alternativamente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (VII-S) en la que A¹ es un halógeno tal como Cl, Br, y similares, se trata con n-butilo litio, y similares; para efectuar intercambio de metal-halógeno; y la mezcla resultante se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (VI-S); en el que el compuesto de fórmula (VII-S) está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 equivalentes molares (en relación a los moles del compuesto de fórmula (VI-S)), más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,2 equivalentes molares; en un disolvente orgánico anhidro adecuadamente seleccionado tal como THF, 2-metilo-THF, MTBE, éter metilo ciclopentilo, y similares, o mezcla de los mismos; preferiblemente una temperatura en el intervalo de aproximadamente -50°C a aproximadamente 0°C; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (VIII-S), compuesto que preferiblemente no se aísla.

30 **[0053]** El compuesto de fórmula (VIII-S) se hace reaccionar con un agente reductor adecuadamente seleccionado, tal como Et₃SiH, borohidruro de sodio, y similares; en el que el agente reductor está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5,0 equivalentes molares (en relación con moles del compuesto de fórmula (VIII-S)), más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 equivalentes molares; en presencia de un ácido de Lewis seleccionado adecuadamente tal como BF₃ • Et₂O, y similares; (preferiblemente, en el que PG¹ es acetilo, el ácido de Lewis se selecciona para eliminar el grupo hidroxilo sin quitar los grupos protectores de acetilo); en el que el ácido de Lewis está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0 equivalentes molares (en relación con moles del compuesto de fórmula (VIII-S)), más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,5 equivalentes molares; en un segundo disolvente orgánico seleccionado adecuadamente tal como DCM, acetonitrilo, DCE, MTBE, éter metilo ciclopentilo, y similares, o mezcla de los mismos; preferiblemente, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -20°C a aproximadamente 0°C (durante la adición de los reactivos), seguido de calentamiento a temperatura ambiente; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (IX-S). Preferiblemente, se purifica el compuesto de fórmula (IX-S), de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo, por recristalización en un disolvente seleccionado adecuadamente tal como etanol, y similares.

50 **[0054]** El compuesto de fórmula (IX-S) se desprotege según los métodos conocidos, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (I-S). Por ejemplo, en el que PG¹ es acetilo o benzoilo, el compuesto de fórmula (IX-S) se hace reaccionar con una base adecuadamente seleccionada tal como metóxido de sodio, carbonato de potasio, y, preferiblemente metóxido de sodio similares; en un disolvente orgánico o mezcla de disolventes orgánicos, tales como metanol, THF, etanol, isopropanol, y similares, preferiblemente en mezcla de metanol y THF; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (I-S). El compuesto de fórmula (I-S) se aísla preferiblemente de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo por evaporación del disolvente, cristalización, cromatografía de columna, y similares.

60 **[0055]** Un experto en la técnica reconocerá que el compuesto de fórmula (VIII-S), alternativamente, se puede hacer reaccionar con un segundo ácido de Lewis seleccionado adecuadamente, tal como AlCl₃, tetracloruro de titanio, y similares, cuya segundo ácido de Lewis elimina tanto el grupo hidroxilo como grupos protectores de PG¹, de forma simultánea; en el que el segundo ácido de Lewis está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 10,0 equivalentes molares (en relación a los moles del compuesto de fórmula (VIII-S)), más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 6 equivalentes molares; en un tercer disolvente orgánico seleccionado adecuadamente tal como DCM, acetonitrilo, DCE, MTBE, éter metilo ciclopentilo, y similares, o mezcla de los mismos; opcionalmente a una temperatura mayor que la temperatura ambiente, preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 65°C; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (I-S) en un solo paso. Por ejemplo,

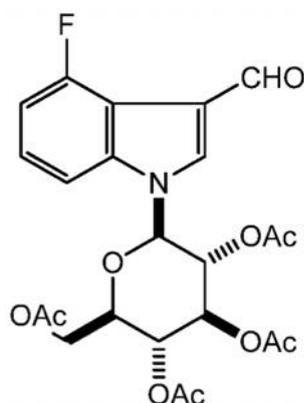
en el que PG¹ es acetilo, el compuesto de fórmula (VIII-S) puede hacerse reaccionar con AlCl₃, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (I-S).

[0056] Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar en la comprensión de la invención, y no pretenden y no deben interpretarse para limitar en modo alguno la invención expuesta en las reivindicaciones que siguen después.

[0057] En los ejemplos que siguen, algunos productos de síntesis están listados por haberse aislado como un residuo. Se entenderá por un experto ordinario en la técnica que el término "residuo" no limita el estado físico en el que se aisló el producto y puede incluir, por ejemplo, un sólido, un aceite, una espuma, una goma, una jarabe, y similares.

Ejemplo 1: (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-2-(acetoximetilo)-6-(4-fluoro-3-formilo-1H-indol-1-ilo)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triacetato de triilo

[0058]



[0059] Un matraz de fondo redondo de 4 bocas 5-L equipado con un controlador de termopar, un agitador mecánico, embudo de adición, condensador, manta de calefacción, y un adaptador de entrada de nitrógeno fue (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-2-(acetoximetilo)-6-(4-fluoro-1H-indol-1-ilo) triacetato de tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo (225,0 g, 0,459 mol), DCE (1,5 L) y DMF (50,2 ml, 0,643 mol). La mezcla resultante se calentó a 25°C, se añadió lentamente a continuación, cloruro de fosforilo (107,8 ml, 1,15 mol) mediante un embudo de adición durante 75 min. La mezcla resultante se agitó durante 30 min después de completarse la adición, después se calentó lentamente a 40°C durante 30 min, y después se agitó a 40°C durante 12 h adicionales. La solución resultante se vertió lentamente en una solución agitada rápidamente caliente (40°C) 3M acuosa NaOAc (3,0 L) durante 45 min. Después de que se completó la adición, CH₂Cl₂ se añadió (4,0 L) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo de nuevo con CH₂Cl₂ (1,0 L) y las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con HCl 0,05 M (2,0 L) y agua desionizada (2,0 L), luego se secó sobre MgSO₄. Después de la filtración, los disolventes se concentraron a sequedad *a vacío* para dar un sólido, que se lavó con etanol (1,0 L) y se volvió a evaporar. El sólido resultante se transfirió a un horno de vacío y se secó a 40°C durante 20 h para dar el compuesto del título como un sólido ligeramente amarillo-marrón.

[0060] ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 10,1 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 7,66 (d, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 7,38 (m, 1 H), 7,10 (dd, *J* = 6,7, 6,9 Hz, 1 H), 6,38 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 5,68 (dd, *J* = 6,5, 6,6 Hz, 1 H), 5,56 (t, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 5,32 (t, *J* = 7,2 Hz, 1 H) 4,41-4,28 (m, 1 H), 4,24 a 4,6 (m, 2 H), 2,05 (s, 3H), 2,0 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,64 (s, 3H)

¹³C RMN (DMSO-d₆, 75,47 MHz) 183,8, 169,9, 169,5, 169,3, 168,4, 155,8, 139,2, 135,7, 124,8, 117,7, 113,1, 108,3, 107,9, 81,9, 73,5, 72,1, 70,3, 67,6, 61,9, 20,4, 20,3, 20,1, 19,6

LC-MS *m/z* MH⁺ = 494 (MH⁺), 516 [M⁺Na]⁺, 1009 [2M⁺Na]⁺

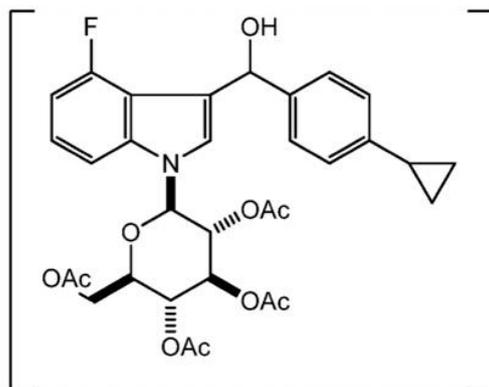
[α]_D²⁵ = -0,099 (*c* = 0,316, CHCl₃).

Ejemplo 2: (2 R, 3R, 4S, 5R, 6R)-2-(acetoximetilo)-6-(3-((4-ciclopropilo-fenilo) (hidroxi)metilo)-4-fluoro-1H-indol-1-ilo)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triacetato de triilo

[0061]

5

10



[0062] Un matraz de fondo redondo 12-L de 4 bocas equipado con un agitador mecánico, un termopar, un adaptador de septum y una entrada de nitrógeno se cargó con el compuesto preparado como en el Ejemplo 1 (230 g, 0,457 mol) y THF anhidro (4,2 L), y la solución resultante se enfrió a 0°C con agitación bajo N₂. Se añadió una solución de (4-ciclopropilfenilo)bromuro recién preparada en THF (530 ml) gota a gota mediante una aguja de doble punta bajo presión de nitrógeno positiva suave durante 20 min, mientras que la temperatura interna se mantuvo entre 0-8°C mediante el ajuste de la velocidad de adición. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 min. La reacción se inactivó con solución acuosa saturada de solución de NH₄Cl (5,4 L) y después se extrajo con EtOAc (4 L, 3 L). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2,7 L) y se secó sobre MgSO₄. Después de la filtración, el filtrado se concentró a 66°C bajo vacío (~ 120 mmHg) seguido de hi-vacío (~ 20 mm de Hg) para dar un residuo que contenía una gran cantidad de EtOAc, cuyo residuo fue perseguido con CH₂Cl₂ (800 ml) para dar el compuesto del título como un sólido amarillento, que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

[0063] ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7,53 (dd, *J* = 7,9, 1,1 Hz, 1 H), 7,41 (dd, *J* = 8,0, 1,0 Hz, 1 H), 7,10-6,92 (m,³H), 6,78 (m, 1 H), 6,15 (m, 1 H), 5,92 (dd, *J* = 5,0, 4,1 Hz, 1 H), 5,65 (dd, *J* = 5,1, 4,2 Hz, 1 H), 5,50 (m, 1 H), 5,24 (dd, *J* = 7,9, 8,3 Hz, 1 H), 4,38-4,22 (m, 1 H), 4,20-4,0 (m, 2 H), 2,05 (s,³H), 2,01 (s,³H), 1,98 (s,³H), 1,84 (m, 1 H), 0,92 (m, 2 H), 0,61 (m, 2 H)

¹³C RMN (DMSO-d₆, 75,47 MHz): 170,1, 170,0, 169,9, 169,3, 156,1, 140,9 139,0, 137,9, 128,0 (2 C), 125,2 (2 C), 124,2, 122,6, 116,3, 114,6, 107,4, 105,2, 81,5, 76,8, 73,0, 72,6, 70,1, 68,2, 62,0, 20,6, 20,4, 20,2, 19,8, 14,8, 8,96 (2 C) LC-MS *m/z* MH⁺ = 612 (MH⁺), 634 [M⁺Na]⁺.

Ejemplo 3: (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-2-(acetoximetilo)-6-(3-(4-ciclopropilbencilo)-4-fluoro-1H-indol-1-ilo)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triacetato de triilo

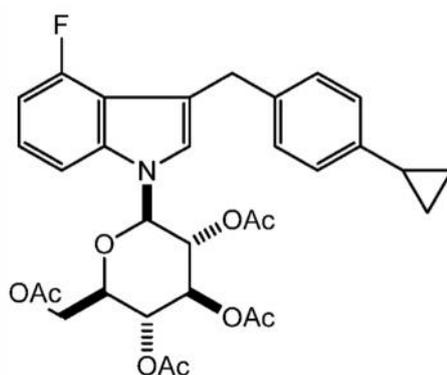
35

[0064]

40

45

50



[0065] Un matraz de fondo redondo 3-L de 4 bocas equipado con un agitador mecánico, un termopar, un adaptador de tabique y entrada de nitrógeno, se cargó con el producto preparado como en el Ejemplo 2 anterior (82%, 334,6 g, 0,449 mol), DCE (1,14 L), CH₃CN (2,28 L), y Et₃SiH (108,6 ml, 0,671 mol) y la mezcla resultante se agitó y se enfrió a 0°C bajo N₂. Se añadió gota a gota durante 10 min y la mezcla resultante se agitó; eterato de trifluoruro de boro (0,539 mol 68,8 ml) a 0°C durante 30 minutos. Después de la terminación, la solución acuosa saturada de NaHCO₃ (4,2 L) se añadió a la mezcla, que se extrajo con EtOAc (5 L, 4 L) y la fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄. Después de la filtración, el filtrado se concentró a vacío a 60°C para dar el compuesto del título como un sólido ligeramente amarillento.

[0066] El ligeramente amarillento sólido (315,0 g) se trituroó con EtOH (2,1 L, 200 prueba) en un matraz Erlenmeyer de servicio pesado 4-L a 76°C (con sonicación x 3), y después se enfrió gradualmente a 20°C y se agitó bajo N₂ durante 1 h. Después, el sólido se recogió por filtración y se lavó con EtOH (200 ml) frío (0°C), se secó por aire de aspiración durante 30 min, y después se colocaron en un horno de vacío bajo vacío con corriente suave de N₂ a

65

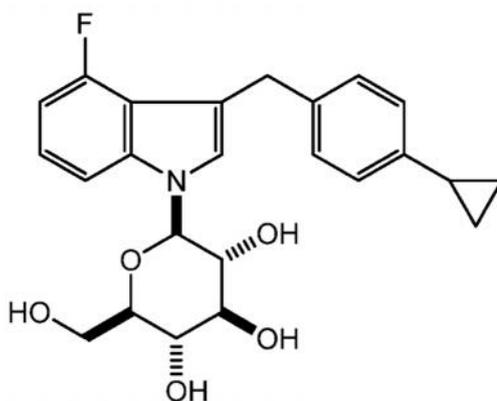
60°C durante 18 h, para dar el compuesto del título como un sólido cristalino de color blanquecino.

[0067] ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 7,47 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 7,20 a 7,10 (m, 1 H), 7,06 (d, *J* = 8,1, 2 H), 6,95 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 6,78 (dd, *J* = 7,1, 7,0 Hz, 1 H), 6,16 (d, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 5,61-5,44 (m, 2 H), 5,21 (t, *J* = 7,3, 7,1 Hz, 1 H), 4,34-4,21 (m, 1 H), 4,18 a 4,04 (m, 2 H), 4,0 (s, 2 H), 2,04 (s, ³H), 1,97 (s, ³H), 1,95 (s, ³H), 1,84 (m, 1 H), 1,63 (s, ³H), 0,89 (m, 2 H), 0,61 (m, 2 H)

¹³C RMN (DMSO-d₆, 75,47 MHz): 169,9, 169,5, 169,3, 168,3, 156,2, 140,9, 139,0, 137,9, 128,0 (2 C), 125,2 (2 C), 124,2, 122,0, 116,1, 114,1, 107,2, 105,0, 81,7, 73,0, 72,5, 69,8, 68,0, 62,0, 31,2, 20,4, 20,3, 20,2, 19,7, 14,6, 8,93 (2 C) LC-MS *m/z* MH⁺ = 596 (MH⁺), 618 [M⁺Na]⁺, 1213 [2M⁺Na]⁺
[ρ^{25}] = -0,008 (c = 0,306, CHCl₃).

Ejemplo 4: (2R, 3R, 4S, 5S, 6R)-2-(3-(4-ciclopropilbencilo)-4-fluoro-1H-indol-1-ilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol, etanolato

[0068]



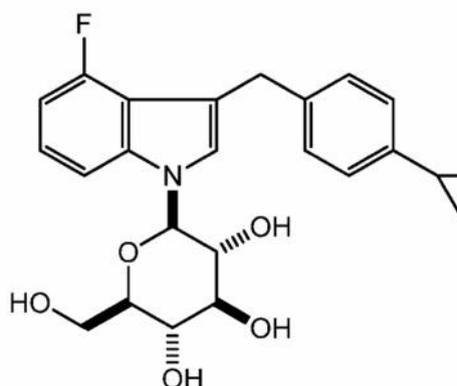
[0069] Un matraz de fondo redondo 12-L de 4 bocas equipado con un agitador mecánico, un termopar, un adaptador de tabique y entrada de nitrógeno, se cargó con el compuesto preparado como en el Ejemplo 3 anterior (250 g, 0,413 mol), MeOH (1,2 L) y THF (2,4 L), y la mezcla resultante se agitó a 20°C bajo N₂. Metóxido de sodio (2,5 ml, 0,012 mol) se añadió una solución gota a gota y la mezcla resultante se agitó a 20°C durante 3 h. El disolvente se concentró a 60°C bajo vacío para producir un residuo, que se disolvió en EtOAc (8,0 L), se lavó con salmuera (800 ml x 2) (Nota 2), y se secó sobre MgSO₄. Los materiales insolubles se eliminaron por filtración, y el filtrado se concentró a 60-66°C bajo hi-vacío (20 mmHg) para producir el compuesto del título como una espuma ligeramente amarillenta sólida.

[0070] Se disolvió el sólido espumoso ligeramente amarillento obtenido anteriormente (195,1 g) en EtOH (900 ml) a 76°C, y H₂O desionizada (1800 ml) se añadió lentamente en una pequeña corriente que resultó en una solución clara de color ligeramente amarillenta, que después se enfrió gradualmente a 40°C con agitación mientras se sembraron (en la que se prepararon las semillas, por ejemplo, como se describe en el ejemplo 5, a continuación). La suspensión ligeramente blanca-amarillenta resultante se agitó a 20°C durante 20 h, los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con EtOH/H₂O (1: 4) frío (0°C), y se secaron por aire de aspiración durante 6 h con corriente suave de N₂ para producir el compuesto del título como un sólido cristalino sólido de color blanquecino, como su correspondiente solvato EtOH/H₂O.

[0071] La estructura del solvato EtOH/H₂O se confirmó por sus análisis ¹H-RMN y LC-MS. ¹H-RMN indicó fuerte H₂O y los residuos de disolvente de EtOH, y el residuo EtOH no puede ser eliminado por el proceso de secado. Además, p-XRD de este sólido cristalino mostró un patrón diferente que el medido para un estándar de hemi-hidrato.

Ejemplo 5: (2R, 3R, 4S, 5S, 6R)-2-(3-(4-ciclopropilbencilo)-4-fluoro-1H-indol-1-ilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol, etanolato

[0072]



15 **[0073]** Un matraz de fondo redondo de 500 ml de 3 bocas equipado con un agitador mecánico se cargó con el compuesto preparado como en el Ejemplo 3 anterior (4,67 g, 0,00784 mol), MeOH (47 ml) y THF (93 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. Solución de metóxido de sodio se añadió (cantidad catalítica) gota a gota y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se concentró a 30°C bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo: metanol = 99: 1-90: 10) para producir un sólido espumoso incoloro (3,17 g).

20

Primera cristalización

25 **[0074]** Una parte de sólido espumoso incoloro preparado como se ha descrito anteriormente (0,056 g) se cristalizó en EtOH/H₂O (1: 9, 5 ml), a temperatura ambiente, para producir el compuesto del título, como un solvato de EtOH correspondiente, en forma de cristales incoloros (0,047 g).

Segunda cristalización

30 **[0075]** Una segunda porción del sólido espumoso incoloro preparado como se ha descrito anteriormente (1,21 g) se disolvió en EtOH (6 ml) a temperatura ambiente. H₂O (6 ml) se añadió, seguido de la adición de semillas (los cristales incoloros, preparados como se describe en la primera etapa de cristalización más arriba). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, los sólidos se recogieron por filtración, se lavó con EtOH/H₂O (1: 4), y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título t, como solvato de EtOH correspondiente, como un sólido cristalino incoloro (0,856 g).

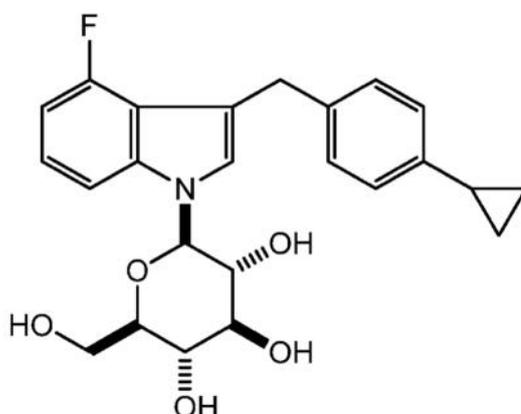
35

[0076] La estructura para el compuesto aislado se confirmó por ¹H RMN, con picos que corresponden al compuesto de fórmula (I-S) más etanol.

40 **Ejemplo 6: (2R, 3R, 4S, 5S, 6R)-2-(3-(4-ciclopropilbencilo)-4-fluoro-1H-indol-1-ilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-hemihidrato de triol**

[0077]

45



65 **[0078]** Un matraz de fondo redondo 5-L de 4 bocas equipado con un agitador mecánico, un termopar, un adaptador de septum y una entrada de nitrógeno se cargó con el compuesto de etanolato (solvato) preparado como en el Ejemplo 4 anterior (198,5 g, 0,399 mol) y H₂O desionizada (3,2 L). Después de la suspensión de color blanco se calentó a 76°C en un baño de agua caliente, junto con sonicación (x 4), se enfrió gradualmente a 20°C. La

suspensión blanca se agitó durante 20 h a 20°C y luego a 10°C durante 1 h. El sólido se recogió por filtración, se lavó con H₂O desionizada (100 ml x 2), se secó por succión de aire durante 2 h, y luego se coloca en un horno bajo vacío con corriente suave de N₂ a 50°C durante 20 h, después a 60°C durante 3H para dar el compuesto del título como un sólido cristalino de color blanquecino.

5 **[0079]** ¹H RMN no mostró ningún residuo EtOH y la *p*-XRD confirmó que el material aislado era un sólido cristalino. TGA y DSC indicó que el material aislado contenía aproximadamente 2,3% de agua (H₂O). MP = 108-111°C.

10 **[0080]** ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 7,36 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 7,14 (d, *J* = 8,1, 2 H), 7,10 -7,0 (m, 1 H), 6,96 (d, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 6,73 (dd, *J* = 7,5, 7,7 Hz, 1 H), 5,38 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 5,21 (d, *J* = 6,9 Hz, 1 H), 5,18 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 5,10 (d, *J* = 6,9 Hz, 1 H), 4 0,54 (t, *J* = 6,9, 1,8 Hz, 1 H), 4,04 (s, 2 H), 3,75-3,60 (m, 2 H), 3,52-3,30 (m, 3 H), 3,20 a 3,17 (m, 1 H), 1,84 (m, 1 H), 0,89 (m, 2 H), 0,61 (m, 2 H)

15 ¹³C RMN (DMSO-d₆, 75,47 MHz): 156,2, 140,8, 139,4, 138,2, 128,2 (2 C), 125,2 (2 C), 124,4, 121,8, 115,9, 112,8, 107,4, 104,2, 84,8, 79,3, 77,4, 71,7, 69,8, 60,8, 31,3, 14,6, 8,92 (2 C)

LC-MS *m/z* MH⁺ = 428 (MH⁺), 450 [M⁺Na]⁺, 877 [2M⁺Na]⁺

[α]_D²⁵ = -0,026 (c = 0,302, CH₃OH)

Análisis elemental: C₂₄H₂₆NFO₅ + 0,54 H₂O (PM = 437,20):

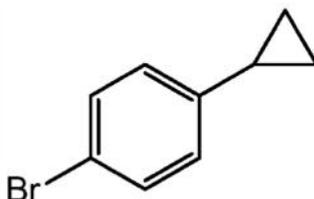
Teoría: % C, 65,93; % H, 6,24; % N, 3,20; % O, 4,35, % H₂O, % 2,23.

20 Encontrado: % C, 65,66; % H, 6,16; % N, 3,05; % O, 4,18, % H₂O, % 2,26.

Ejemplo 7: 4-bromociclopropilbenceno

25 **[0081]**

30



35

40 **[0082]** Un matraz de fondo redondo 12-L de 4 bocas equipado con un agitador mecánico, un termopar, un embudo de goteo, y adaptador de entrada de nitrógeno se cargó con ciclopropilbenceno (150,0 g, 1,23 mol) y CH₂Cl₂ (1,5 L). La solución resultante se enfrió a -76°C con agitación. Bromo (65,4 ml, 1,26 mol) en CH₂Cl₂ se añadió (0,75 L) lentamente gota a gota durante un período de 2 h y la mezcla resultante se agitó a -76°C durante 3H. Después, la mezcla resultante se calentó a -20°C (en un baño de hielo-agua), se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (2,0 L) y la mezcla se agitó durante 10 min. Después de la separación de fases, la fase orgánica se lavó con salmuera (1,0 L) y se concentró a 40°C bajo vacío (20 mmHg después de 2 min) para producir una mezcla de A: 4-bromociclopropilbenceno; B: 2-bromociclopropilbenceno; C: 2,4-dibromociclopropilbenceno; y D: ciclopropilbenceno.

45

50 **[0083]** La mezcla se purificó por destilación con una cabeza de destilación de recorrido corto y la bomba de diafragma KNF, para producir loas siguientes cuatro fracciones en las condiciones dadas. Las fracciones **F2** y **F3** se utilizaron para la preparación de reactivo Gringard como se describe en el Ejemplo 8 siguiente.

55

Fracción	Condiciones de recogida (temp cabeza °C/temp bote °C/mmHg)	A/B/C/D (área de HPLC%)	Forma física
F1	30-55°C/80-90°C/6 mm Hg	26/0,0/0,3/74	Un aceite incoloro.
F2	70-80°C/91-100°C/5-6 mm Hg	93/0,0/1,9/5,1	Un aceite incoloro
F3	80-60°C/100-110°C/5-6 mm Hg	96/0,0/3,6/0,0	Un aceite incoloro
PT	0°C /> 110°C/5-6 mm Hg	15/31/51 (?)/0,0	Un aceite amarillento

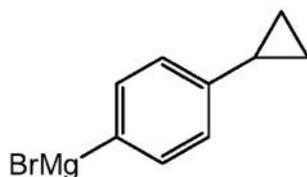
60

65 **[0084]** ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 7,48 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 6,97 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 1,85 (m, 1H), 0,94 (m, 2 H), 0,62 (m, 2 H)

¹³C RMN (DMSO-d₆, 75,47 MHz) 143,1, 130,9 (2 C), 127,4 (2 C), 118,0, 14,6, 9,42 (2 C)
LC-MS *m/z* MH⁺ = 197, 199 (MH⁺).

Ejemplo 8: (4-ciclopropilfenilo) bromuro de magnesio

[0085]

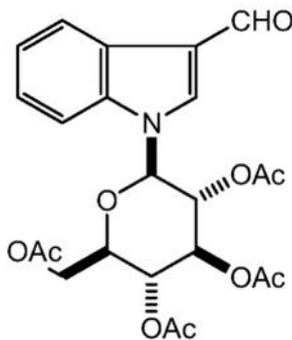


[0086] Un matraz de fondo redondo 2-L de 4 bocas equipado con una barra de agitación, un termopar, un adaptador de septum y una entrada de nitrógeno se cargó con magnesio (17,8 g, 0,725 mol) y se agitó a 20°C. Se añadió THF anhidro fresco (420 ml) y la suspensión resultante se agitó vigorosamente a 20°C. Se añadió una solución de 1,2-dibromoetano (0,53 ml, 6,1 mmol) y las dos fracciones recogidas en el Ejemplo 7 anterior (142,1 g, 0,685 mol) en THF (110 ml) gota a gota durante 20 min a 20°C en atmósfera de nitrógeno. Cuando la temperatura era de 26°C, la mezcla resultante se colocó en un baño de agua fría y la temperatura continuó aumentando a 32°C gradualmente. Se añadió hielo al baño de agua para mantener la temperatura entre 40-48°C con agitación vigorosa. Cuando la temperatura de reacción se redujo a 16°C, se retiró el baño de agua, y la mezcla resultante se agitó a 20°C para 10-20 minutos adicionales para producir el compuesto del título como una solución de color gris-amarillento, que se usó inmediatamente.

Ejemplos de referencia:

Ejemplo 9: (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-2-(acetoximetilo)-6-(3-formilo-1H-indol-1-ilo)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triacetato de triilo

[0087]



[0088] Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 1, anteriormente, una mezcla de (2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-2-(acetoximetilo)-6-(1H-indol-1-ilo)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triacetato de triilo (275,0 g, 0,58 mol), DCE (1,83 L) y DMF (63,8 ml, 0,82 mol) a 25°C, se hizo reaccionar con cloruro de fosforilo (137,0 ml, 1,46 mol) para producir el compuesto del título como un sólido de color marrón ligeramente amarillo.

[0089] ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,97 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,39 (dt, *J* = 7,6 y 1,1 Hz, 1H), 7,30 (t, *J* = 7,5, 1H), 6,35 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,62 (dt, *J* = 25,9 y 9,4 Hz, 2H), 5,31 (t, *J* = 9,9 Hz, 1H), 4,39-4,33 (m, 1H), 4,21 a 4,11 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,64 (s, 3H)

¹³C RMN (DMSO-d₆, 125 MHz) 185,4, 170,0, 169,5, 169,3, 168,4, 138,1, 136,7, 124,4, 124,1, 123,1, 121,2, 118,8, 111,3, 81,8, 73,4, 72,3, 70,2, 67,8, 62,0, 20,4, 20,3, 20,1, 19,7

Análisis elemental: Calculado para C₂₃H₂₅NO₁₀. 0,1 mol H₂O: C, 57,91; H, 5,32; N, 2,94; KF = 0,1%, medido: C, 57,63; H, 5,44; N, 2,90. KF = 0,1%

[*α*]_D²⁵ = -37,9 (*c* = 1,0, DMSO).

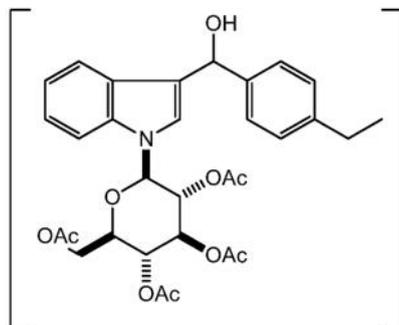
Ejemplo 10: (2R, 3R, 4S, 5R, 6S)-2-(acetoximetilo)-6-(3-((4-etilfenilo) (hidroxi)metilo)-1H-indol-1-ilo)tetrahidro-

2H-piran-3,4,5-triacetato de triilo**[0090]**

5

10

15



20 **[0091]** Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 2, anterior, el compuesto preparado como en el Ejemplo 9 anterior (250 g, 0,526 mol) y THF anhidro (3,75 L) se hizo reaccionar con 0,5 M de bromuro de magnesio 4-etilbenceno en THF (1,49 L, 0,747 mol) para dar el compuesto del título como un sólido amarillento, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25 **[0092]** ^1H RMN (DMSO- d_6 , 600.13 MHz) 7,59 (dd, $J = 8,3$ y $0,7$ Hz, 1 H), 7,41 (dd, $J = 8,0$ y $0,9$ Hz, 1 H), 7,29 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,24 (s, 1 H), 7,15 a 7,12 (m, 1 H), 7,12 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,01-6,94 (m, 1 H), 6,15 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 5,87-5,84 (m, 1 H), 5,65-5,48 (m, 3H), 5,25 -5,19 (m, 1 H), 4,31 a 4,26 (m, 1 H), 4,17-4,04 (m, 2H), 2,56 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 1,15 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H)

30 ^{13}C RMN (DMSO- d_6 , 150,92 MHz): 169,9, 169,5, 169,3, 162,2 142,4, 141,8, 136,5, 127,1, 12 6,4, 126,2, 122,8, 121,8, 121,2, 120,2, 120,1, 119,8, 119,6, 110,5, 81,4, 72,9, 72,6, 69,5, 68,3, 68,0, 62,0, 27,7, 20,4, 20,3, 20,2, 19,8, 15,5 Análisis elemental para $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{NO}_{10}$:

Calculado: C, 64,02; H, 6,07; N, 2,41

Medido: C, 64,26; H, 6,30; N, 2,70

35

[α] $^{25}_D = -5,6$ ($c = 1,07$, DMSO).

Ejemplo 11: (2R, 3R, 4S, 5R, 6S)-2-(acetoximetilo)-6-(3-(4-etilbencil)-1H-indol-1-ilo)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triacetato de triilo

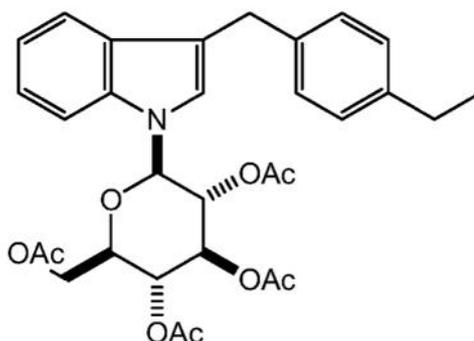
40

[0093]

45

50

55



60 **[0094]** Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 3, anteriormente, una mezcla del compuesto preparado en el Ejemplo 10, anterior (40,0 g, 0,068 mol), DCE (165 ml), MeCN (240 ml) y Et_3SiH (16,5 ml, 0,10 mol) se hizo reaccionar con eterato de trifluoruro de boro (10,44 ml; 0,083 mol) para producir un residuo. El residuo (40,0 g) se suspendió con EtOH (100 ml) a 40°C y después se enfrió gradualmente a 20°C y se agitó durante 1 h. El sólido se recogió por filtración y se lavó con frío (0°C) EtOH (25 ml), y después se secó para dar el compuesto del título como un sólido cristalino blanco.

65 **[0095]** ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) 7,61 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,20 a 7,7 (m, 5H), 7,01 (t, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 6,16 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 5,60-5,49 (m, 2 H), 5,21 (t, $J = 9,6$ Hz, 1 H), 4,33-4,05 (m,

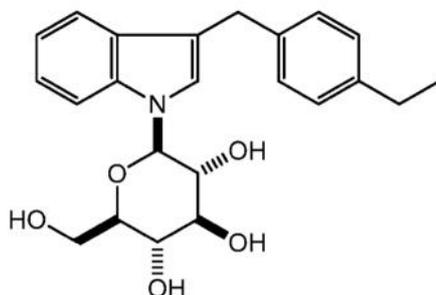
2H), 3,96 (s, 3H), 2,57-2,49 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 1,12 (t, $J = 7,7$ Hz, 3H)
 ^{13}C RMN (DMSO- d_6 , 75,0 MHz): 169,9, 169,5, 169,2, 168,3, 141,0, 138,0, 136,3, 128,2 (2 C), 127,8, 127,4 (2 C),
 123,3, 121,8, 119,7, 119,0, 115,9, 110,4, 81,4, 72,9, 72,6, 69,8, 68,1, 62,0, 30,2, 27,6, 20,4, 20,3, 20,2, 19,7, 15,5
 Análisis elemental para $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{NO}_9$:

Calculado: C, 65,83; H, 6,24; N, 2,48
 Medido: C, 65,60; H, 6,16; N, 2,34

$[\alpha]^{25}_{\text{C}} = -0,49$ (10,2 mg/1 ml) DMSO.

Ejemplo 12: (2S, 3R, 4S, 5S, 6R)-2-(3-(4-etilbencil)-1H-indol-1-ilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol, etanolato (

[0096]



[0097] A una solución del compuesto preparado como en el Ejemplo 11 anterior (30,0 g, 53,0 mmol) en MeOH (0,15 L) y THF (0,3 L) se añadió metóxido de sodio (0,36 ml, 1,6 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 20°C durante 2 h. Después, la solución resultante se concentró para dar un residuo amorfo. El residuo amorfo se suspendió en EtOH (80 ml) y la suspensión blanca resultante se agitó a 20°C durante 2 h. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con EtOH frío, y se secaron para dar el compuesto del título, como su correspondiente solvato EtOH, como un sólido cristalino blanco.

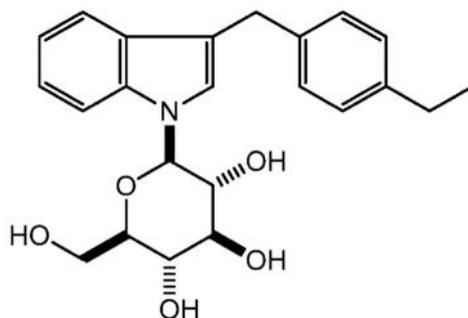
[0098] ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) 7,50 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,24 a 7,20 (m, 3H), 7,13 a 7,8 (t, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 5,37 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 5,19 a 5,16 (m, 2H), 5,09 (d, $J = 5,4$ Hz, 1 H), 4,53 (t, $J = 5,4$ Hz, 1 H), 4,37 (t, $J = 5,2$ Hz, 1 H), 3,74-3,65 (m, 2H), 3,47-3,36 (m, 5H), 3,28 a 3,21 (m, 1 H), 2,54 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,50-2,48 (m, 1 H), 1,13 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,06 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H)
 ^{13}C RMN (DMSO- d_6 , 75,0 MHz): 140,9, 138,3, 136,6, 128,3, 127,8, 127,4, 123,6, 121,4, 119,0, 118,6, 114,5, 10,6, 84,5, 79,2, 77,5, 71,7, 69,9, 60,8, 55,9, 30,4, 27,6, 18,4, 15,5
 Análisis elemental para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_5 \cdot \text{EtOH}$:

Calculado: C, 67,70; H, 7,50; N, 3,16
 Medido: C, 67,34; H, 7,70; N, 3,45

$[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -2,9$ (c = 1,03, DMSO).

Ejemplo 13: (2S, 3R, 4S, 5S, 6R)-2-(3-(4-etilbencil)-1H-indol-1-ilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol, Hemihidratado

[0099]

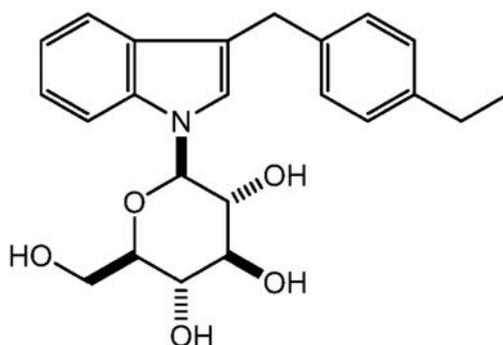


[0100] El ácido (2S, 3R, 4S, 5S, 6R)-2-(3-(4-etilbencilo)-1H-indol-1-ilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (15,0 g, preparado por ejemplo, como se describe en el ejemplo 12, anteriormente), se transfirió a un matraz de fondo redondo 1 L de 4 bocas equipado con un agitador superior, termopar, condensador de reflujo, y un N₂ adaptador. Al matraz se añadió entonces agua (375 ml) y la mezcla resultante se calentó a 66°C. La solución se volvió turbia y, finalmente, todo el sólido se disolvió. Se dejó que la mezcla resultante se enfriara a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión blanca resultante contenía algunos trozos grandes. Estos trozos se dividieron con una espátula y se sometieron a ultrasonidos. La mezcla resultante se agitó de nuevo a temperatura ambiente. El material sólido se filtró y se aclaró con agua (2 x 50 ml), después se secó por succión a través de 72 h con una N₂ de purga sobre el sólido para dar el compuesto del título, ácido (2S, 3R, 4S, 5S, 6R)-2-(3-(4-etilbencilo)-1H-indol-1-ilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-hemihidrato de triol como un sólido.

[0101] La estructura para el compuesto aislado se confirmó por ¹H RMN, con picos correspondiente al compuesto de fórmula (I-T), además de agua.

Ejemplo 14: (2S, 3R, 4S, 5S, 6R)-2-(3-(4-etilbencilo)-1H-indol-1-ilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol, hemihidrato

[0102]



[0103] A un matraz de fondo redondo de 2-L de 4 bocas equipado con controlador de termopar, N₂ de entrada/adaptador de salida, condensador de reflujo, y un agitador mecánico superior, se cargó con el compuesto preparado como en el Ejemplo 6, más arriba (48,6 g, 0,11 mol) y agua (1,2 L). La mezcla resultante se calentó a 66°C y la solución se volvió turbia, pero ningún sólido estaba presente. El manto de calentamiento se retiró, la mezcla turbia se sembró con los cristales deseados de hemihidrato (50 mg) (preparado por ejemplo como se describe en el Ejemplo 13, anteriormente), y se enfrió a temperatura ambiente durante la noche. Una suspensión blanca formada durante la noche con algunos grandes trozos de sólido visible. El matraz se sometió a sonicación, los agregados se dividieron con una espátula, y la suspensión se agitó durante 2 h adicionales a temperatura ambiente. La suspensión blanca resultante se agitó durante 6 días para completar la transformación al hemihidrato. (La conversión se monitorizó mediante PXRD). La mezcla resultante se filtró y se aclaró con agua (2 x 100 ml). El residuo se secó por succión a través de 72 h con una N₂ de purga sobre el sólido para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

[0104] La estructura para el compuesto aislado se confirmó por ¹H RMN, con picos correspondientes al compuesto de fórmula (I-T), además de agua.

Ejemplo 15: Forma de Dosificación Sólida Oral - Ejemplo profético

[0105] tal como una forma de realización específica de una composición oral, 10 mg del compuesto preparado como en el Ejemplo 6 se formula con suficiente lactosa finamente dividida para proporcionar una cantidad total de 580 a 590 mg para llenar una cápsula de gel duro de tamaño O.

Ejemplo 16: Forma de Dosificación Sólida Oral - Ejemplo profético

[0106] Tal como una forma de realización específica de una composición oral, 10 mg del compuesto preparado como en el Ejemplo 13 o el Ejemplo 14 se formula con suficiente lactosa finamente dividida para proporcionar una cantidad total de 580 a 590 mg para llenar una cápsula de gel duro de tamaño O.

[0107] Mientras que la especificación precedente enseña los principios de la presente invención, con ejemplos

proporcionados para el propósito de ilustración, se entenderá que la práctica de la invención abarca todas las variaciones habituales, adaptaciones y/o modificaciones que entran dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

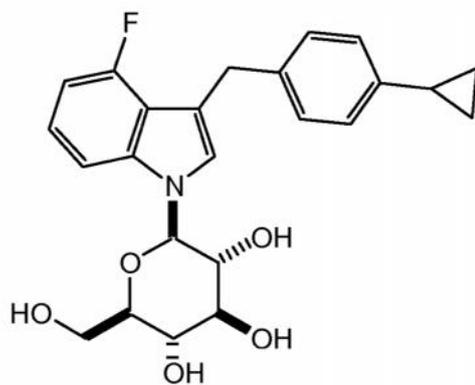
Reivindicaciones

1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I-S)

5

10

15



(I-S)

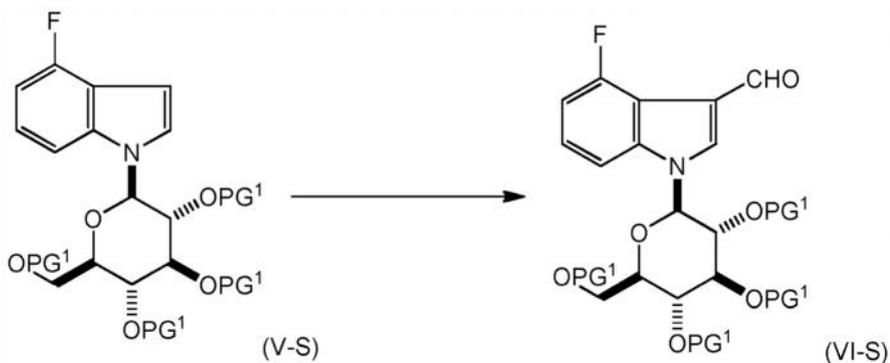
20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; que comprende

25

30

35



(V-S)

(VI-S)

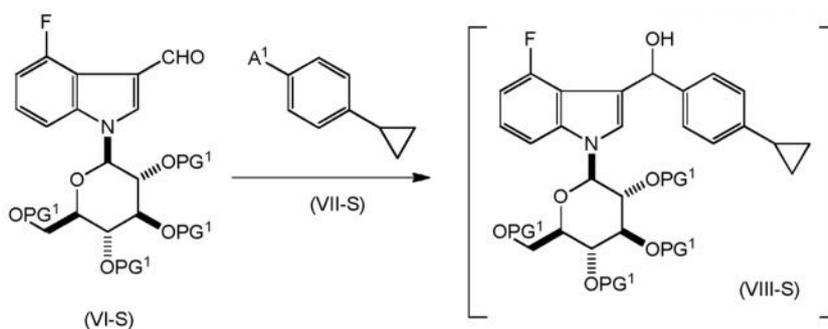
40

reaccionar un compuesto de fórmula (V-S), en el que PG¹ es un grupo protector de oxígeno con un reactivo de acilación; en el que el reactivo de acilación está presente en una cantidad en el intervalo de 1,5 a 3,0 equivalentes molares; en presencia de una fuente de carbonilo; en un primer disolvente orgánico; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente temperatura ambiente a 40°C; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (VI-S);

45

50

55



(VI-S)

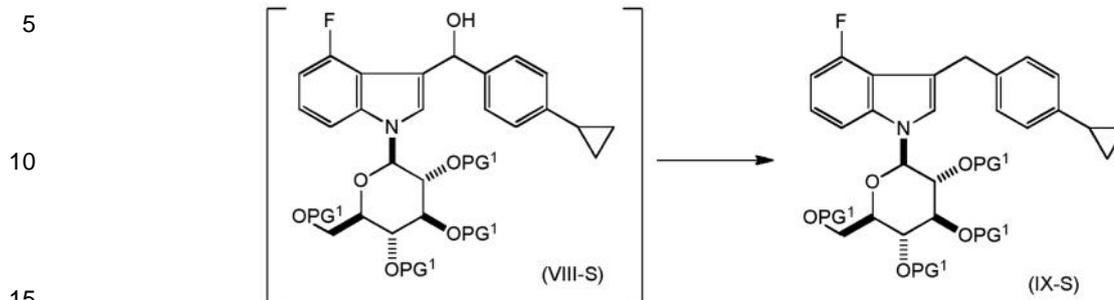
(VII-S)

(VIII-S)

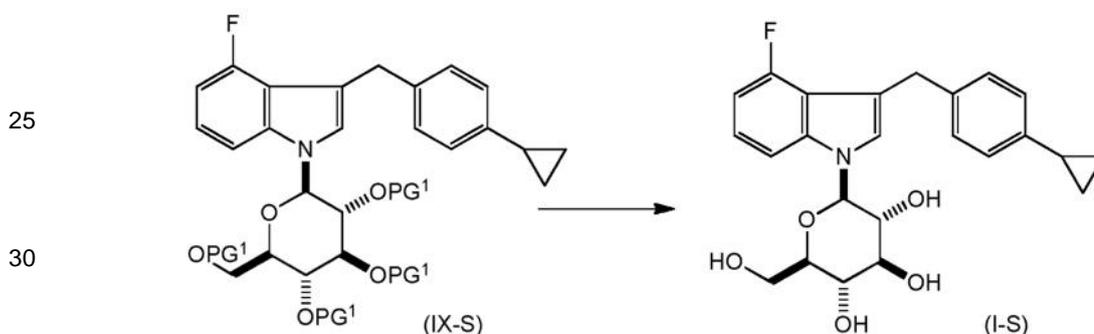
60

hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VI-S) con un compuesto de fórmula (VII-S), en donde A¹ es MgBr o MgCl; en un disolvente orgánico anhidro; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (VIII-S);

65



20 hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VIII-S) con un agente reductor; en presencia de un ácido de Lewis; en un segundo disolvente orgánico; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (IX-S);



35 de-proteger el compuesto de fórmula (IX-S); para producir el compuesto correspondiente de fórmula (I-S).

2. Un proceso como en la Reivindicación 1, en el que PG¹ es acetilo;

40 3. Un proceso como en la Reivindicación 1, en el que el reactivo de acilación es cloruro de fosforilo, la fuente de carbonilo es DMF y el primer disolvente orgánico es DCE.

45 4. Un proceso como en la Reivindicación 1, que comprende además cualquier reactivo de acilación en exceso mediante la adición de la mezcla de reacción preparada haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (V-S) con el reactivo de acilación en una solución de acetato de sodio calentado, acuosa o una solución acuosa de acetato de potasio calentado.

50 5. Un proceso como en la Reivindicación 4, en el que la mezcla de reacción preparada mediante la reacción del compuesto de fórmula (V-S) con el reactivo acilante se añade a una solución acuosa de acetato sódico 3M calentado a 40°C.

6. Un proceso como en la Reivindicación 1, en donde A¹ es MgBr y el disolvente orgánico anhidro es THF.

55 7. Un proceso como en la Reivindicación 6, en el que el compuesto de fórmula (VI-S) se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (VII-S) a una temperatura en el intervalo de -20°C a 0°C.

8. Un proceso como en la Reivindicación 1, en el que el agente reductor es trietilsilano, el ácido de Lewis es BF₃ • eterato y el segundo disolvente orgánico es una mezcla de acetonitrilo y DCE.

60 9. Un proceso como en la Reivindicación 8, en el que se hace reaccionar el compuesto de fórmula (VIII-S) a una temperatura en el intervalo de -20°C a 0°C.

10. Un proceso como en la Reivindicación 1, en el que PG¹ es acetilo; y en el que el compuesto de fórmula (IX-S) se desprotege haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (IX-S) con metóxido de sodio.

65

FIG. 1

Etanolato cristalino pXRD de compuesto de fórmula (I-S)

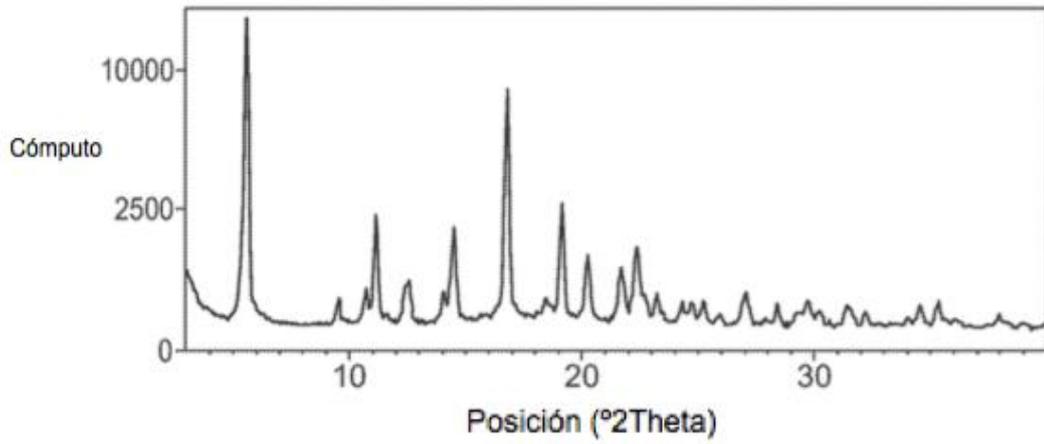


FIG. 2

Hemihidrato cristalino pXRD de compuesto de fórmula (I-S)

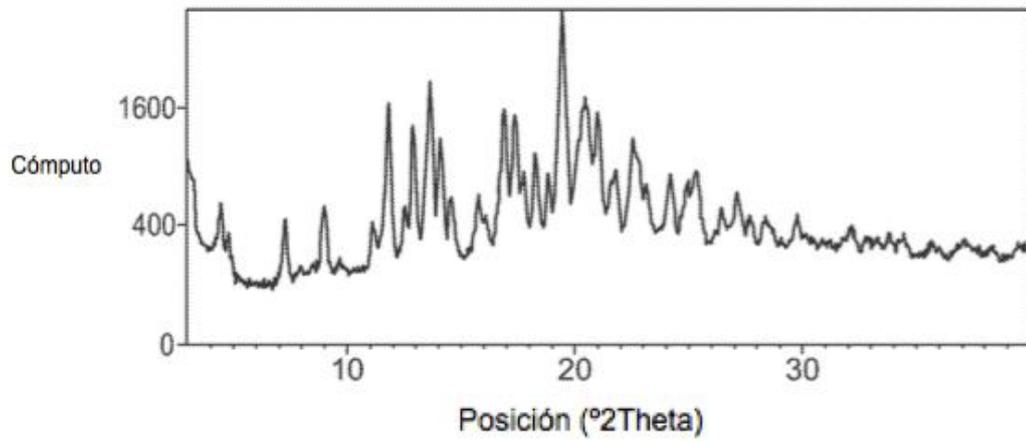


FIG. 3

Etanolato cristalino pXRD de compuesto de fórmula (I-T)

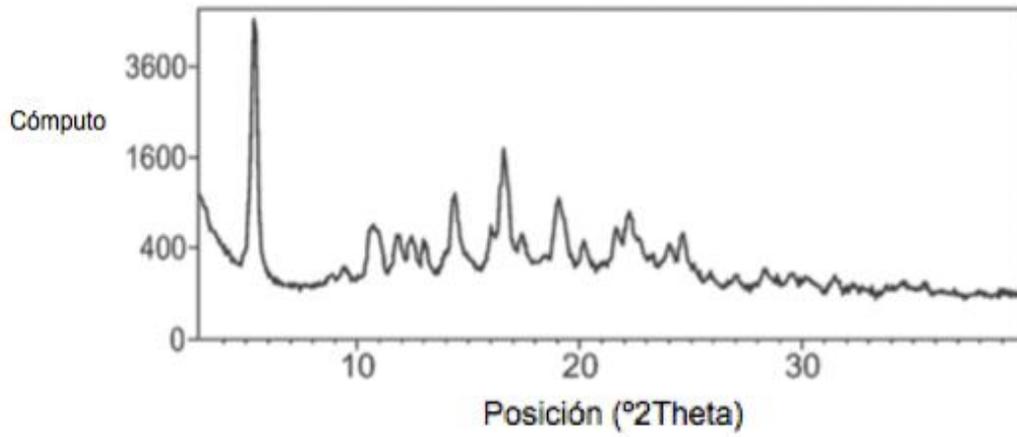


FIG. 4

Hemihidrato cristalino pXRD de compuesto de fórmula (I-T)

