

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 649 523**

51 Int. Cl.:

C07D 211/46 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.04.2016** **E 16164272 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.11.2017** **EP 3081555**

54 Título: **Síntesis de un aza-azúcar y sus intermedios**

30 Prioridad:

17.04.2015 IT UB20150176

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

12.01.2018

73 Titular/es:

DIPHARMA FRANCIS S.R.L. (100.0%)
Via Bissone, 5
20021 Baranzate (MI), IT

72 Inventor/es:

MALVESTITI, ANDREA;
BRUNOLDI, ENRICO y
ATTOLINO, EMANUELE

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 649 523 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).

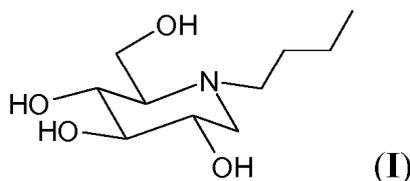
DESCRIPCIÓN

Síntesis de un aza-azúcar y sus intermedios

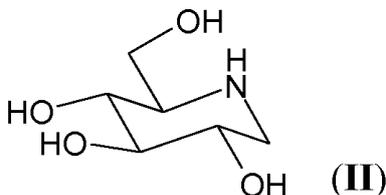
5 La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de intermedios útiles en la síntesis del miglustat, un ingrediente activo que presenta actividad conocida como inhibidor de la glicosiltransferasa, y el uso de aquellos en su fabricación.

Técnica anterior

El N-butil-1,5-didesoxi-1,5-imino-d-glucitol de fórmula (I), también conocido como N-butil-1-desoxinojirimicina o miglustat, es un potente inhibidor de la glicosiltransferasa, que se emplea principalmente en el tratamiento de la enfermedad de Gaucher.



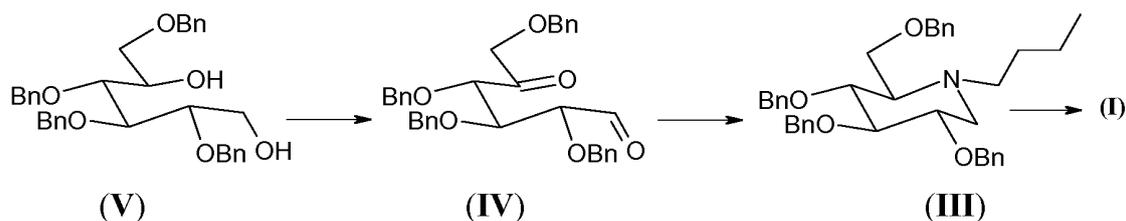
10 El miglustat pertenece a la clase de aza-azúcares o iminoazúcares, compuestos con múltiples actividades biológicas, que se caracterizan por la presencia de un átomo de nitrógeno sobre el anillo de furanosa o piranosa del azúcar, en lugar de un átomo de oxígeno. La síntesis de aza-azúcares como imitadores de carbohidratos comenzó hace más de cincuenta años. El primer aza-azúcar sintetizado por Paulsen (*Chem. Ber.*, 1967, 100, 802) fue la 1-desoxinojirimicina de fórmula (II), que se aisló a partir de fuentes naturales años más tarde, y que ha demostrado su enorme actividad biológica.



20 En los años ochenta, una serie de estudios realizados sobre la actividad biológica de derivados N-alquilados de la 1-desoxinojirimicina de fórmula (II) demostraron que dichos compuestos poseen mayor actividad que la 1-desoxinojirimicina, y el derivado de N-butilo de fórmula (I) demostró ser uno de los mejores. Puesto que es un derivado sintético de la 1-desoxinojirimicina, la primera síntesis de miglustat se realizó, obviamente, introduciendo la cadena de butilo en la 1-desoxinojirimicina de fórmula (II), o sus derivados con grupos funcionales protegidos, mediante aminación reductora con butiraldehído (véanse, por ejemplo, la patente de EE. UU. n.º 4.639.436 y el documento EP 367748).

25 Dichas síntesis obviamente desplazan el problema de la síntesis de la preparación del derivado N-alquilado a la síntesis eficaz de 1-desoxinojirimicina que, aunque está presente en la naturaleza en numerosas plantas y microorganismos, no puede extraerse en cantidades suficientes para permitir su explotación industrial y debe prepararse por medio de síntesis química. A lo largo de los años, se han indicado diversos métodos de preparación de la 1-desoxinojirimicina, algunos de los cuales son completamente químicos o bioquímicos con el apoyo de microorganismos más o menos complejos, y normalmente parten de azúcares, tales como glucosa y ribosa. Una síntesis interesante de derivados N-alquilados de 1-desoxinojirimicina, incluyendo el miglustat, ha sido publicada por Baxter y Reitz en *J. Org. Chem.*, 1994, 59, 3175-3185. Esta síntesis emplea uno de los métodos clásicos para preparar piperidina y pirrolidina, concretamente la aminación reductora doble de derivados de 1,5-dicarbonilo con aminas primarias.

35 Varios de los problemas de dicha preparación han sido parcialmente eliminados a lo largo del tiempo, por medio de la síntesis indicada por Matos C. R. R. *et al.* (*Synthesis*, 1999, 571-573), que implica la formación de miglustat de fórmula (I) mediante la desbencilación del intermedio clave protegido de fórmula (III) (esquema 1)



Esquema 1

obtenido a partir del dicarbonilo protegido de fórmula (IV). Este puede prepararse con buenos rendimientos sin emplear los derivados de estaño indicados por Baxter, a partir del 2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-glucitol de fórmula (V), que puede prepararse reduciendo la 2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-glucosa disponible en el mercado que, a su vez, puede prepararse a partir de D-glucosa mediante métodos conocidos.

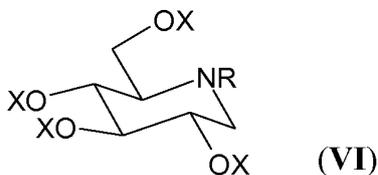
La preparación del dicarbonilo de fórmula (IV) comenzando a partir del diol de fórmula (V) fue mejorada posteriormente por Wennekes *et al.*, en *Organic Process Research & Development*, 2008, 12, 414-423, en especial con vistas a desarrollar un proceso adecuado para su uso a escala industrial.

Sin embargo, el procedimiento de Wennekes no resuelve otro problema relacionado con el uso de NaCNBH_3 en la etapa que implica la aminación reductora doble del dicarbonilo (IV) con butilamina. Desde el descubrimiento del método por Baxter en 1994, nadie ha mencionado un agente reductor diferente para realizar la aminación reductora. El NaCNBH_3 se emplea en exceso en la reacción (4 moles de agente reductor por mol de diol de partida (V)) y, en cada manipulación, los autores enfatizan la necesidad de tomar importantes precauciones para evitar la liberación de HCN, tóxico y peligroso. El desarrollo de la reacción también se realiza a unos valores de pH básicos para asegurarse de que los iones cianuro entren en la fase acuosa. Dada la naturaleza científica del estudio de Wennekes, obviamente no da indicaciones sobre la eliminación del agua residual que contiene iones cianuro, pero, desde el punto de vista industrial, este es un problema importante que debe solucionarse si el proceso se va a aplicar a escala industrial. Los autores de la presente invención intentaron realizar la misma reacción de aminación reductora que la indicada por Wennekes, comenzando a partir del dicarbonilo de fórmula (IV), empleando NaBH_4 , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ o Pd/C y H_2 como agente reductor, más seguros, pero en todos los casos la sustancia bruta final de la reacción no contenía el producto deseado.

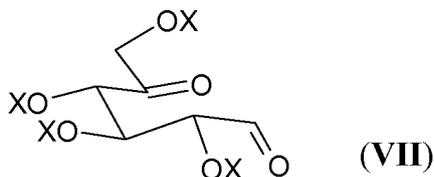
Por consiguiente, es necesario un proceso reductor y un agente reductor para preparar un compuesto de fórmula (III) y, por tanto, el miglustat de fórmula (I), que elimine todos los inconvenientes indicados anteriormente, y que permita obtener el producto deseado de modo eficaz, a escala industrial, de modo que sea inofensivo para los seres humanos y respetuoso con el medioambiente, por medio de un método sencillo que proporcione altos rendimientos y pureza.

Sumario de la invención

La invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (VI), o una de sus sales



en la que X es H o un grupo protector de alcohol; y R es H, un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, o un grupo protector de amino; que comprende la reacción de aminación reductora doble de un compuesto de dicarbonilo de fórmula (VII), en la que X es como se definió anteriormente,



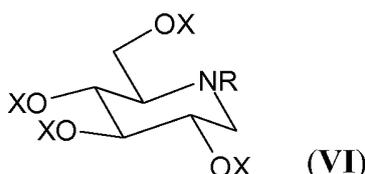
con una amina de fórmula (VIII), o una de sus sales



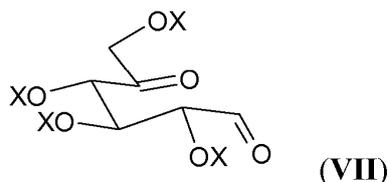
5 en la que R es como se definió anteriormente, en presencia de un complejo de borano con una amina de fórmula (IX), o un complejo de borano con una piridina de fórmula (X), tal como se define en la presente. Según el proceso relacionado con la invención, un compuesto de fórmula (VI), en la que X es H y R es butilo, ya es miglustat de fórmula (I); además, un compuesto de fórmula (VI), en la que los sustituyentes X y R, siendo como se definen en la presente, tienen valores distintos de H y butilo, respectivamente, puede emplearse en la síntesis de miglustat de fórmula (I).

Descripción detallada de la invención

10 El objeto de la presente invención es un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (VI), o una de sus sales



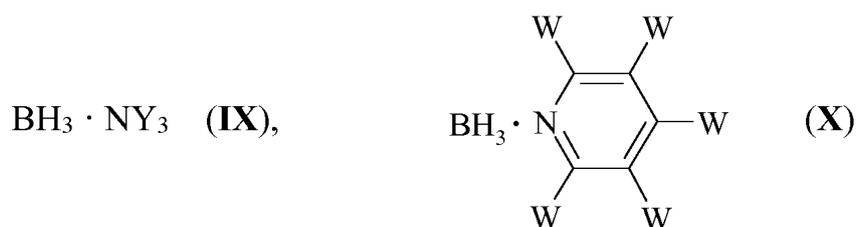
en la que X es H o un grupo protector de alcohol; y R es H, un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o un grupo protector de amino; que comprende la reacción de aminación reductora doble de un compuesto de dicarbonilo de fórmula (VII), en la que X es como se definió anteriormente,



15 con una amina de fórmula (VIII), o una de sus sales



en la que R es como se definió anteriormente, en presencia de un agente reductor seleccionado de un complejo de borano con una amina de fórmula (IX), o un complejo de borano con una piridina de fórmula (X)



20 en la que cada uno de los sustituyentes Y, siendo iguales o diferentes, es H, un grupo alquilo o arilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o dos de Y, tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo cicloalquilo C₅-C₆ que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno o un grupo =NRa, en el que Ra es hidrógeno, un grupo protector de amino, o un grupo alquilo C₁-C₄; y cada uno de los sustituyentes W, que son iguales o diferentes, es H, un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o un átomo de halógeno; y de un disolvente y, si es el caso, la conversión de un compuesto de fórmula (VI) en otro compuesto de fórmula (VI), o una de sus sales, o la conversión de una sal de un compuesto de fórmula (VI) en su base libre, o la conversión de un compuesto de fórmula (VI) en una de sus sales.

Una sal de un compuesto de fórmula (VI) o (VIII) generalmente es una sal farmacéuticamente aceptable.

30 Como grupo protector de amino, R es, por ejemplo, un grupo protector de amino conocido en la química de los péptidos, tal como un grupo seleccionado de bencilo, benciloxicarbonilo, terc-butiloxicarbonilo, 9-fluorenilmetilo, 2-cloro-3-indenilmetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-cloroetilo, 2-adamantilo, 8-quinolilo, 4-metilsulfonilbencilo, 2-metiltoetilo, 4-azidobencilo, y N'-fenilaminotiocarbonilo, preferiblemente bencilo.

En una amina de fórmula (VIII), o una de sus sales, R es preferiblemente butilo.

- Como grupo protector de alcohol, X es, por ejemplo, un grupo protector de alcohol conocido en la química de los carbohidratos, por ejemplo, un grupo seleccionado de un alcanoilo inferior, tal como formilo, acetilo, cloroacetilo, trifluoroacetilo, o benzoilo; alilo; propargilo; o, por ejemplo, un fenil éter sustituido, tal como bencilo y bencilo sustituido, tal como p-metoxibencilo, p-halobencilo, por ejemplo, p-bromobencilo o 2,6-diclorobencilo; y un éter de tipo sililo, tal como (trialquilo inferior)sililo, por ejemplo, trimetilsililo; preferiblemente bencilo.
- 5 Un grupo alquilo C₁-C₆, que puede ser lineal o ramificado, generalmente es un grupo alquilo C₁-C₄, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo o butilo, isobutilo, terc-butilo, que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes, que son iguales o diferentes, preferiblemente de uno a tres sustituyentes, tales como hidroxilo o halógeno, en particular cloro o flúor.
- 10 Un grupo arilo puede ser, por ejemplo, un grupo fenilo opcionalmente con uno a tres sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados independientemente de un grupo alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, que, a su vez, está opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno, generalmente flúor; un grupo hidroxilo; un grupo alcoxi C₁-C₄, por ejemplo, metoxi; un átomo de halógeno, tal como bromo o cloro; un grupo ciano; y un grupo nitro.
- 15 Un agente reductor se selecciona preferiblemente de un complejo de borano con una amina de fórmula (IX), o un complejo de borano con una piridina de fórmula (X), en las que, en la amina NY₃, preferiblemente uno o dos de of Y, que pueden ser iguales o diferentes, es un grupo alquilo C₁-C₄, más preferiblemente metilo, etilo o t-butilo, y el resto de dichos uno o dos de Y es hidrógeno; o dos de Y, tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo cicloalquilo C₅-C₆ que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno o un grupo =NRa, en el que Ra es hidrógeno, un grupo protector de amino, o un grupo alquilo C₁-C₄, y el Y remanente es hidrógeno; y, en el
- 20 complejo de borano con una piridina de fórmula (X), el anillo de piridina no está sustituido o generalmente está sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de un átomo de halógeno y un grupo alquilo C₁-C₆.
- Un anillo cicloalquilo C₅-C₆ es preferiblemente una piperidina.
- Un anillo cicloalquilo C₅-C₆ que contiene un átomo de oxígeno es preferiblemente un anillo de morfolina.
- 25 Un anillo cicloalquilo C₅-C₆ que contiene un grupo =NRa es preferiblemente un anillo de piperazina, en el que Ra es hidrógeno, un grupo protector de amino, o un grupo alquilo C₁-C₄, preferiblemente metilo, etilo o propilo.
- Un anillo de piridina sustituido está preferiblemente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de un átomo de halógeno, generalmente cloro, preferiblemente en la posición 2 del anillo de piridina, y un grupo alquilo C₁-C₆, preferiblemente seleccionado independientemente de metilo, etilo y propilo,
- 30 preferiblemente en las posiciones 2 y 5 del anillo de piridina.
- Un agente reductor se selecciona preferiblemente de un complejo de borano con amina de fórmula (IX), o un complejo de borano con una piridina de fórmula (X), en las que, en la amina NY₃, preferiblemente uno o dos de of Y, que pueden ser iguales o diferentes, es un grupo alquilo C₁-C₄, más preferiblemente metilo, etilo o t-butilo, y el resto de dichos uno o dos de Y es hidrógeno; o dos de Y, tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo de morfolina, piperidina o piperazina, y el Y remanente es hidrógeno; y, en el complejo de
- 35 borano con una piridina de fórmula (X), el anillo de piridina no está sustituido o generalmente está sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁-C₄, que pueden ser iguales o diferentes, y más preferiblemente se seleccionan independientemente de metilo, etilo y propilo.
- 40 En un complejo de borano con una amina de fórmula (IX), uno o dos de Y es preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₄, preferiblemente seleccionado de metilo y t-butilo, que pueden ser iguales o diferentes, y el resto de dichos uno o dos Y es hidrógeno; o dos de Y, tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo de morfolina, piperidina o piperazina, y el Y remanente es hidrógeno.
- 45 En un complejo de borano con una piridina de fórmula (X), el anillo de piridina preferiblemente está sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁-C₆, que pueden ser iguales o diferentes, preferiblemente con uno o dos grupos alquilo C₁-C₄, más preferiblemente seleccionados independientemente de metilo, etilo y propilo.
- La reacción de aminación reductora puede realizarse tratando un compuesto de dicarbonilo de fórmula (VII) con al menos una cantidad estequiométrica de la amina de fórmula (VIII) y al menos 2 moles del agente reductor de fórmula (IX) o (X) por mol de compuesto de fórmula (VII).
- 50 La reacción de aminación reductora puede realizarse de modo ventajoso a una temperatura de reacción que varía entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 30 °C, preferiblemente a aproximadamente 25 °C, y el pH de la mezcla de reacción generalmente varía entre aproximadamente 8 y aproximadamente 4.
- El valor del pH de la mezcla de reacción puede controlarse de modo adecuado añadiendo ácido acético a la mezcla de reacción.
- La reacción de aminación reductora puede realizarse opcionalmente en presencia de un disolvente seleccionado,

5 por ejemplo, de un disolvente aprótico dipolar, generalmente dimetilformamida, dimetilacetamida, acetonitrilo o dimetilsulfóxido; un éter, generalmente tetrahidrofurano o dioxano o metil terc-butil éter; un disolvente clorado, generalmente diclorometano; un disolvente apolar, generalmente tolueno o hexano; un éster, tal como acetato de etilo, acetato de isopropilo o acetato de butilo; un disolvente prótico polar, generalmente un alcohol C₁-C₄, preferiblemente metanol, o agua, o una mezcla de dos o más, preferiblemente dos o tres de dichos disolventes.

Un compuesto de fórmula (VI) puede convertirse en otro compuesto de fórmula (VI), o una de sus sales, por medio de métodos conocidos; y, de modo similar, una de sus sales puede convertirse en su base libre, o un compuesto de fórmula (VI) puede convertirse en una de sus sales.

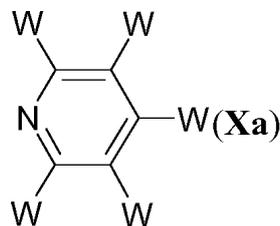
10 Por ejemplo, un compuesto de fórmula (VI), en la que R es hidrógeno y cada uno de X es un grupo protector de alcohol, puede alquilarse, por ejemplo por medio de métodos conocidos, para obtener un correspondiente compuesto de fórmula (VI), en la que R es un grupo alquilo C₁-C₆, en particular butilo, y después, mediante una desprotección posterior de los grupos hidroxilo, convertirse en un correspondiente compuesto de fórmula (VI), en la que cada uno de X es hidrógeno, y R es un grupo alquilo C₁-C₆, en particular butilo, que es el miglustat.

15 Un compuesto de fórmula (VI), en la que R es un grupo alquilo C₁-C₆, en particular butilo, y cada uno de X es un grupo protector de alcohol, en particular bencilo, puede convertirse en otro compuesto de fórmula (VI), en la que cada uno de X es hidrógeno, y R es un grupo alquilo C₁-C₆, en particular butilo, concretamente miglustat, retirando los grupos protectores según métodos conocidos.

20 Un compuesto de fórmula (VII) es conocido o puede obtenerse por métodos conocidos. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (VII), en la que X es bencilo, es un compuesto de fórmula (IV), indicada anteriormente, y puede prepararse mediante la oxidación del 2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-glucitol de fórmula (V), indicada anteriormente, por ejemplo como se describe en Wennekes *et al.* en *Organic Process Research & Development*, 2008, 12, 414-423.

Los agentes reductores de fórmula (IX) o (X) están disponibles en el mercado.

25 Como alternativa, pueden prepararse *in situ* a partir de una disolución de borano, complejado con THF o Me₂S, mediante un tratamiento con una correspondiente amina de fórmula (IXa) o una correspondiente piridina de fórmula (Xa), en las que Y e W son como se definió anteriormente.



Una disolución de borano complejado con THF o Me₂S está disponible en el mercado o también puede prepararse *in situ* por métodos conocidos.

30 En un aspecto más preferido de la invención, el agente reductor empleado para la reacción de aminación reductora doble es un complejo de borano con una amina de fórmula (IX), en el que la correspondiente amina de fórmula (IXa) es una amina secundaria, más preferiblemente una amina de fórmula (IXa), en la que un grupo Y es H y los dos grupos Y remanentes, tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo de morfolina. Dicho agente reductor preferiblemente se prepara *in situ*.

35 Un compuesto de fórmula (VI) obtenido de esta manera, puede aislarse a partir del entorno final de la reacción después de lavados acuosos convencionales y una extracción en un disolvente mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica. Un compuesto de fórmula (VI), extraído después de lavados acuosos del medio de reacción, preferiblemente se purifica mediante cristalización, opcionalmente después de su conversión en una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

40 El uso de un agente reductor seleccionado de un complejo de borano con una amina de fórmula (IX) o un complejo con una piridina de fórmula (X), tal como se definió anteriormente, es muy eficaz, barato y seguro y, por tanto, puede emplearse de forma ventajosa a escala industrial. De modo similar, la recuperación del producto de la mezcla de reacción y la eliminación de las aguas residuales se simplifica considerablemente, comparado con los métodos conocidos para la reacción de aminación reductora doble del compuesto de fórmula (VII).

45 Un compuesto de fórmula (VI) obtenido mediante el proceso según la presente invención puede usarse para sintetizar miglustat de fórmula (I) o, si X es H y R es butilo, un compuesto de fórmula (VI) ya es miglustat.

Por tanto, el objeto de la presente invención es un proceso para la preparación de miglustat de fórmula (I) que comprende el uso de un compuesto de fórmula (VI) obtenido mediante el proceso según la presente invención.

Los siguientes ejemplos ilustran más a fondo la invención.

Ejemplo 1: Síntesis de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-xilo-hexos-5-ulosa de fórmula (VII)

Se disuelve cloruro de oxalilo (36 g, 0,29 mol) en diclorometano (120 ml) en un reactor de 500 ml, y la disolución se enfría hasta $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después se añaden secuencialmente gota a gota lentamente a la disolución una disolución de DMSO (31 g, 0,40 mol) en diclorometano (40 ml) y una disolución de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-glucitol de fórmula (V) (41 g, 0,74 mol) en diclorometano (40 ml). Al final de la adición, la mezcla de reacción se deja en agitación durante 30 minutos, y después se añade gota a gota trietilamina (75 g, 0,74 mol) a la mezcla. La mezcla se deja en reposo a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se trata con una disolución al 5,5% en p/p de NaOCl (540 ml), manteniendo la temperatura por debajo de $5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Las fases se separan y la fase orgánica se lava secuencialmente a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ con H_2O destilada (200 ml) y HCl 3 M (200 ml). La disolución de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-xilo-hexos-5-ulosa se emplea "tal cual" en la siguiente etapa.

Ejemplo 2: Síntesis de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-N-butil-1-desoxinojirimicina de fórmula (VI)

Se prepara una mezcla de MeOH (40 ml), AcOH (15 g, 251 mol), n-butilamina (13,2 g, 181 mol) y Na_2SO_4 (3,2 g, 50 mmol) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ en un reactor de 250 ml bajo una atmósfera de N_2 . La disolución del compuesto de fórmula (VII), preparado como se describió en el ejemplo 1 a partir de 10 g de glucitol de fórmula (V), se añade gota a gota a la suspensión y, al final de la adición, se añade borano morfolina sólido (5,0 g, 47 mmol). La mezcla de reacción se mantiene a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 3 h, y después se deja en reposo a aproximadamente $22-25\text{ }^{\circ}\text{C}$. Cuando la reacción ha concluido, la mezcla final de la reacción se trata con una disolución de HCl 3 M (40 ml) y se deja que termine la emisión de gas; las fases después se separan y la fase orgánica se lava secuencialmente con una disolución al 10% en p/p de K_2CO_3 y una disolución al 5% en p/p de NaCl. Las fases se separan y la fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se evapora a presión baja. Se obtienen 10,8 g de producto bruto y se purifican mediante cristalización en isopropanol. El sólido resultante se filtra, se lava con isopropanol y se seca en una estufa a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ al vacío hasta un peso constante. Se obtienen 7,0 g de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-N-butil-1-desoxinojirimicina como un sólido blanco con un rendimiento del 67%.

Ejemplo 3: Síntesis de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-N-butil-1-desoxinojirimicina de fórmula (VI)

Se suspende NaBH_4 (3,85 g, 97 mmol) en THF (20 ml) en un reactor de 500 ml bajo una atmósfera de N_2 , y se añade morfolina (9,3 g, 106 mmol). La suspensión se enfría hasta $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se le añade gota a gota una disolución de I_2 (12,3 g, 48 mmol) en THF (20 ml). Al final de la adición gota a gota, la mezcla de reacción se deja en reposo a temperatura ambiente hasta que concluye la emisión de gas. Después se añade gota a gota a la mezcla n-butilamina (27,2 g, 372 mmol), seguida de MeOH (40 ml). Cuando finaliza la emisión de gas, se añade Na_2SO_4 (6,7 g, 104 mmol) y ácido acético (31,2 g, 520 mmol). La mezcla se enfría hasta $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se le añade gota a gota una disolución en diclorometano (200 ml) de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-xilo-hexos-5-ulosa, preparada a partir de 20 g de glucitol de fórmula (V) como se describió en el ejemplo 1. La mezcla de reacción se mantiene a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 3 h, y después se deja en reposo a aproximadamente $22-25\text{ }^{\circ}\text{C}$. Cuando la reacción ha concluido, la mezcla final de la reacción se lava con una disolución de HCl 3 M, y cuando se completa la emisión de gas, las fases se separan y la fase orgánica se lava secuencialmente con una disolución al 10% en p/p de K_2CO_3 y una disolución al 5% en p/p de NaCl. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra a presión baja. El producto obtenido de esta manera se purifica mediante cristalización en isopropanol. El sólido obtenido se filtra, se lava con isopropanol y se seca en una estufa a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ al vacío. Se obtienen 12,2 g de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-N-butil-1-desoxinojirimicina de fórmula (VI) como un sólido blanco con un rendimiento del 57%, comenzando a partir del 2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-glucitol de fórmula (V), con una pureza química evaluada mediante HPLC del 99,7% en A%.

Ejemplo 4: Síntesis de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-N-butil-1-desoxinojirimicina de fórmula (VI)

El 2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-glucitol de fórmula (V) (21,2 g, 37,0 mmol) se disuelve en DMSO (100 ml) en un reactor de 500 ml bajo una atmósfera de N_2 a $18\text{ }^{\circ}\text{C}$. La disolución después se trata con P_2O_5 (20,9 g, 147,5 mmol), añadido en forma de sólido en porciones, manteniendo la temperatura por debajo de $23\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla de reacción se mantiene en agitación durante 1 h y después se trata con trietilamina (23,1 g, 228,6 mmol). La mezcla se diluye con tolueno (100 ml), y se le añade lentamente gota a gota H_2O desmineralizada (100 ml), manteniendo la temperatura por debajo de $25\text{ }^{\circ}\text{C}$. Las fases se separan y la fase orgánica se trata a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, primero con una disolución acuosa al 5,5% en p/p de NaOCl, y después con una disolución acuosa de NaCl. La disolución que contiene el dicarbonilo de fórmula (VII) después se añade gota a gota a un reactor de 500 ml a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ que contiene el sistema reductor preparado mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 3, comenzando con NaBH_4 (3,85 g, 97 mmol), THF (20 ml), morfolina (9,3 g, 106 mmol), una disolución de I_2 (12,3 g, 48 mmol) en THF (20 ml), n-butilamina (27,2 g, 372 mmol), MeOH (40 ml), Na_2SO_4 (6,7 g, 104 mmol) y ácido acético (31,2 g, 520 mmol). Al final de la adición, la mezcla de reacción se mantiene a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 3 h y después se deja en reposo a temperatura ambiente. Cuando la reacción concluye, la mezcla final de la reacción se trata con una disolución de HCl 3 M y se deja que termine la emisión de gas. Las fases se separan y la fase orgánica se lava secuencialmente con una disolución al 10% en p/p de K_2CO_3 y una disolución al 5% en p/p de NaCl. La fase orgánica después se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra a presión baja. El residuo obtenido se purifica mediante cristalización en isopropanol. El sólido se filtra, se lava con isopropanol y se seca en una estufa a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ al vacío. Se obtienen 10,24 g de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-N-butil-1-desoxinojirimicina de fórmula (VI) como un sólido blanco con un rendimiento del 44% a partir de 2,3,4,6-tetra-O-

bencil-D-glucitol de fórmula (V), con una pureza química evaluada mediante HPLC del 99,7% en A%.

Ejemplo 5: Procedimiento general para la síntesis de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-N-butil-1-desoxinojirimicina de fórmula (VI)

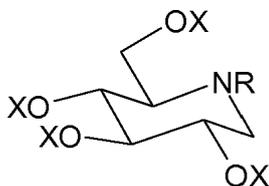
5 En un reactor de 250 ml bajo una atmósfera de N₂ se disuelve cloruro de oxalilo (8,8 g, 71 mmol) en diclorometano (29 ml), y la disolución se enfría hasta -65 °C. Después se añade una disolución de DMSO (7,5 g, 97 mmol) en diclorometano (10 ml) a la disolución gota a gota durante aproximadamente 40 minutos, seguida de una disolución de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-glucitol de fórmula (V) (10 g, 18 mmol) en diclorometano (10 ml) en 1 h. Al final de la adición, la mezcla de reacción se mantiene a la misma temperatura en agitación durante 30 minutos. La mezcla después se trata con trietilamina (18,2 g, 182 mmol), añadida gota a gota en 45 minutos. Después la mezcla se deja en reposo a 0 °C y se trata con una disolución al 5,5% en p/p de NaOCl (131 ml), manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. Las fases se separan y la fase orgánica se mantiene a 0 °C y se lava secuencialmente con H₂O (50 ml) y HCl 3 M (50 ml). La disolución de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-xilo-hexo-5-ulososa obtenida de esta manera se añade a un reactor de 250 ml que contiene una mezcla de MeOH (40 ml), AcOH (15 g, 251 mol) y n-butilamina (13,2 g, 181 mol) a 0 °C. Al final de la adición, el complejo de borano con una amina de fórmula (IX) o el complejo de borano con una piridina de fórmula (X) (47 mmol, 2,6 moles por mol del 2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-glucitol de fórmula (V) inicial) se carga a 0 °C. La mezcla de reacción se mantiene en agitación durante 3 h a aproximadamente 0 °C, y después se calienta hasta aproximadamente 20 °C. Después de 15 horas en agitación a la misma temperatura, la mezcla final de la reacción se lava con una disolución de HCl 3 M (40 ml). Las fases se separan y la fase orgánica se lava secuencialmente con una disolución al 10% en p/p de K₂CO₃ (36 ml) y una disolución acuosa al 5% en p/p de NaCl (36 ml), y después se seca sobre Na₂SO₄. Después de una filtración, la disolución se concentra a presión baja, y el residuo obtenido se cristaliza en IPA. La 2,3,4,6-tetra-O-bencil-N-butil-1-desoxinojirimicina de fórmula (VI) se obtiene como un sólido blanco, y los rendimientos obtenidos a partir del 2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-glucitol de fórmula (V) con los diversos complejos reductores de aminoborano de fórmula (IX) o (X) se indican en la siguiente tabla.

Agente reductor	Rendimiento
t-BuNH ₂ •BH ₃	27%
2-metilpiridina•BH ₃	40%
5-etil-2-metilpiridina•BH ₃	30%
Morfolina•BH ₃	65%
Me ₂ NH•BH ₃	64%

25

REIVINDICACIONES

1.- Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (VI), o una de sus sales,

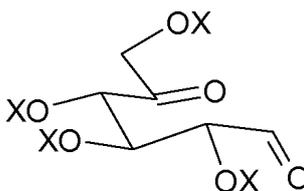


(VI)

5 en la que X es H o un grupo protector de alcohol seleccionado de formilo, acetilo, cloroacetilo, trifluoroacetilo, benzoilo, alilo, propargilo, bencilo, p-metoxibencilo, p-halobencilo o 2,6-dihalobencilo; y silil éter;

y R es H, un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que son iguales o diferentes, seleccionados de hidroxilo o halógeno, o un grupo protector de amino seleccionado de bencilo, benciloxicarbonilo, terc-butiloxicarbonilo, 9-fluorenilmetilo, 2-cloro-3-indenilmetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-cloroetilo, 2-adamantilo, 8-quinolilo, 4-metilsulfinilbencilo, 2-metiltoetilo, 4-azidobencilo, y N'-fenilaminotiocarbonilo;

10 que comprende realizar una reacción de aminación reductora doble de un compuesto de dicarbonilo de fórmula (VII), en la que X es como se definió anteriormente,

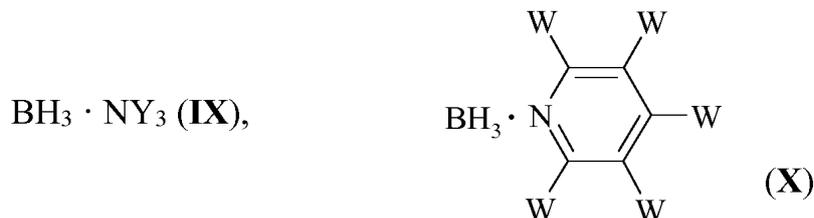


(VII)

con una amina de fórmula (VIII), o una de sus sales



15 en la que R es como se definió anteriormente, en presencia de un agente reductor seleccionado de un complejo de borano con una amina de fórmula (IX), o un complejo de borano con una piridina de fórmula (X)



en la que cada uno de los sustituyentes Y, siendo iguales o diferentes, es H,

20 o un alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que son iguales o diferentes, seleccionados de hidroxilo o halógeno,

o un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados independientemente de un grupo alquilo C₁-C₄ que, a su vez, está opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno; un grupo hidroxilo; un grupo alcoxi C₁-C₄; un átomo de halógeno; un grupo ciano; y un grupo nitro,

25 o dos de Y, tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo cicloalquilo C₅-C₆ que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno o un grupo =NRa, en el que Ra es hidrógeno, un grupo protector de amino según se definió anteriormente, o un grupo alquilo C₁-C₄;

y cada uno de los sustituyentes W, siendo iguales o diferentes, es H,

un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que son iguales o diferentes, preferiblemente con uno a tres sustituyentes, seleccionados de hidroxilo o halógeno,

o un átomo de halógeno;

- 5 y de un disolvente y, si es el caso, convertir un compuesto de fórmula (VI) en otro compuesto de fórmula (VI), o una de sus sales, o convertir una sal de un compuesto de fórmula (VI) en su base libre, o convertir un compuesto de fórmula (VI) en una de sus sales.

10 2.- El proceso según la reivindicación 1, en el que un agente reductor se selecciona de un complejo de borano con una amina de fórmula (IX), o un complejo de borano con una piridina de fórmula (X), en las que, en la amina NY₃, uno o dos de Y, que pueden ser iguales o diferentes, es un grupo alquilo C₁-C₄, y el resto de dichos uno o dos de Y es hidrógeno; o dos de Y, tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo cicloalquilo C₅-C₆ que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno o un grupo =NRa, en el que Ra es hidrógeno, un grupo protector de amino como se define en la reivindicación 1, o un grupo alquilo C₁-C₄, y el Y remanente es hidrógeno; y, en el complejo de borano con una piridina de fórmula (X), el anillo de piridina no está sustituido o está sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de un átomo de halógeno y un grupo alquilo C₁-C₆.

20 3.- El proceso según la reivindicación 1, en el que un agente reductor se selecciona de un complejo de borano con una amina de fórmula (IX), o un complejo de borano con una piridina de fórmula (X), en las que, en la amina NY₃, uno o dos de of Y, que pueden ser iguales o diferentes, es un grupo alquilo C₁-C₄, y el resto de dichos uno o dos de Y es hidrógeno; o dos de Y, tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo de morfolina, piperidina o piperazina, y el Y remanente es hidrógeno; y, en el complejo de borano con una piridina de fórmula (X), el anillo de piridina no está sustituido o está sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁-C₄, que pueden ser iguales o diferentes.

25 4.- El proceso según la reivindicación 1, en el que, en un complejo de borano con una amina de fórmula (IX), uno o dos de Y, que pueden ser iguales o diferentes, es un grupo alquilo C₁-C₄, y el resto de dichos uno o dos de Y es hidrógeno; o dos de Y, tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo de morfolina, piperidina o piperazina, y el Y remanente es hidrógeno.

5.- El proceso según la reivindicación 1, en el que, en un complejo de borano con una piridina de fórmula (X), el anillo de piridina está sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁-C₄, que pueden ser iguales o diferentes.

30 6.- El proceso según la reivindicación 1, en el que el agente reductor es un complejo de borano con una amina de fórmula (IX), en el que la correspondiente amina de fórmula (IXa)



es una amina secundaria de fórmula (IXa), en la que un grupo Y es H y los dos grupos Y remanentes, tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo de morfolina.

35 7.- El proceso según las reivindicaciones 1 a 6, en el que la reacción de aminación reductora se realiza tratando un compuesto de dicarbonilo de fórmula (VII) con al menos una cantidad estequiométrica de una amina de fórmula (VIII) y al menos 2 moles de un agente reductor de fórmula (IX) o (X) por mol de compuesto de fórmula (VII).

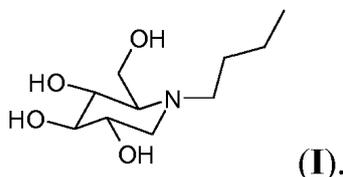
8.- El proceso según la reivindicación 7, en el que el agente reductor se prepara *in situ*.

40 9.- El proceso según la reivindicación 7, en el que la reacción se realiza a una temperatura que varía de 0 °C a 30 °C.

10.- El proceso según la reivindicación 9, en el que la reacción se realiza a 25 °C.

11.- El proceso según las reivindicaciones 1 a 10, en el que el pH de la mezcla de reacción varía entre 8 y 4.

12.- El proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además preparar miglustat de fórmula (I):



- 13.- El proceso según la reivindicación 12, que comprende alquilar un compuesto de fórmula (VI), en la que R es hidrógeno, y cada uno de X es un grupo protector de alcohol según se define en la reivindicación 1, para obtener un correspondiente compuesto de fórmula (VI), en la que R es butilo, y después retirar los grupos protectores de hidroxilo para obtener miglustat.
- 5 14.- El proceso según la reivindicación 12, que comprende retirar los grupos protectores en un compuesto de fórmula (VI), en la que R es butilo, y cada uno de X es un grupo protector de alcohol según se define en la reivindicación 1, para obtener un correspondiente compuesto de fórmula (VI), en la que X es hidrógeno y R es butilo.