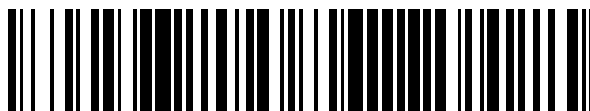


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 656 357**

51 Int. Cl.:

C07H 15/14 (2006.01)

A61K 31/70 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.07.2009** **E 11155100 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.11.2017** **EP 2332947**

54 Título: **Formas sólidas de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol y métodos para su uso**

30 Prioridad:

17.07.2008 US 81423 P

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

26.02.2018

73 Titular/es:

**LEXICON PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
8800 Technology Forest Place
The Woodlands, TX 77381-1160, US**

72 Inventor/es:

**DE PAUL, SUSAN MARGARET;
PERLBERG, ANETT y
ZHAO, MATTHEW MANGZHU**

74 Agente/Representante:

SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro

Observaciones :

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

ES 2 656 357 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

Formas sólidas de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-6-(metiltio)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triol y métodos para su uso

1. Campo de la invención

Esta invención se refiere a formas sólidas de (2S,3R,4R,2S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-6-(metiltio)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triol, y a métodos para su uso.

2. Antecedentes de la invención

Diferentes formas sólidas del mismo compuesto pueden tener propiedades sustancialmente diferentes. Por ejemplo, la forma amorfa de un fármaco puede mostrar diferentes características de disolución y diferentes patrones de biodisponibilidad que su forma o formas cristalinas, propiedades que pueden afectar a cómo debe administrarse el fármaco para lograr un efecto óptimo. Las formas amorfas y cristalinas de un fármaco también pueden tener diferentes propiedades de manejo (por ejemplo, fluidez, compresibilidad), velocidades de disolución, solubilidades y estabilidades, todas las cuales pueden afectar a la fabricación de formas de dosificación. Por consiguiente, el acceso a múltiples formas de un medicamento es deseable por una diversidad de razones. Además, las autoridades reguladoras (por ejemplo, la U.S. Food and Drug Administration) pueden requerir la identificación de todas las formas sólidas (por ejemplo, polimórficas) de una nueva sustancia farmacológica antes de los productos que la contienen. A. Goho, Science News 166(8):122-123 (2004).

Los compuestos pueden existir en una o más formas cristalinas, pero la existencia y las características de esas formas no pueden predecirse con certeza. Además, no existe un procedimiento estándar para la preparación de todas las formas polimórficas posibles de un compuesto. E incluso después de que se haya identificado un polimorfo, la existencia y las características de otras formas solamente pueden determinarse mediante experimentación adicional. *Id.*

3. Sumario de la invención

Esta invención se dirige, en parte, a formas sólidas cristalinas específicas de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-6-(metiltio)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triol anhidro, que es un inhibidor del co-transportador de glucosa de sodio 2.

Una realización de la invención incluye formas de dosificación farmacéutica que comprenden las formas sólidas específicas descritas en el presente documento.

Otra realización se refiere a métodos para inhibir la actividad de SGLT2, así como a métodos para tratar, prevenir y gestionar una diversidad de enfermedades y trastornos, usando las formas sólidas específicas descritas en el presente documento.

4. Breve descripción de las figuras

La figura 1 es un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) de la Forma 1 anhidra cristalina de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-6-(metiltio)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triol.

El difractograma se obtuvo usando un sistema Bruker D8 Advance (radiación Cu K α) con un detector VANTEC-1.

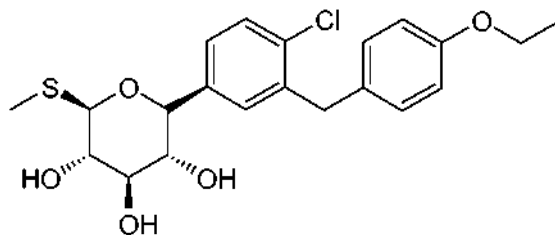
La figura 2 es un espectro FT-Raman de la Forma 1 anhidra cristalina de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-6-(metiltio)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triol. El espectro se obtuvo usando un Bruker RFS100 con excitación a 1064 nm.

La figura 3 es un patrón XRPD de la Forma 2 anhidra cristalina de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-6-(metiltio)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triol. El difractograma se obtuvo usando un sistema Bruker D8 Advance (radiación Cu K α) con un detector VANTEC-1.

La figura 4 es un espectro FT-Raman de la Forma 2 anhidra cristalina de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-6-(metiltio)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triol. El espectro se obtuvo usando un Bruker RFS100 con excitación a 1064 nm.

5. Descripción detallada de la invención

Esta invención se refiere, en parte, a formas anhidras cristalinas de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-6-(metiltio)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triol:



en las que las formas anhidras cristalinas tienen una endoterminia DSC a $124\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5,0\text{ }^{\circ}\text{C}$ o $134\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5,0\text{ }^{\circ}\text{C}$.

- 5 El compuesto es un inhibidor del cotransportador 2 de glucosa sódica, y puede ser útil en el tratamiento de diabetes y una diversidad de otras enfermedades y afecciones. Véase la solicitud de patente de Estados Unidos 11/862.690, presentada el 28 de septiembre de 2007.

- 10 Esta invención también se refiere a formas de dosificación que comprenden formas anhidras cristalinas específicas de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol de acuerdo con la invención, y se refiere a métodos para su uso.

5.1. Definiciones

- 15 A menos que se indique otra cosa, los términos "gestionar", "que gestiona" y "gestión" incluyen la prevención de la recurrencia de la enfermedad o trastorno especificado en un paciente que ya ha padecido la enfermedad o trastorno, y/o la prolongación del tiempo que un paciente que ha padecido la enfermedad o trastorno permanece en remisión. Los términos incluyen la modulación del umbral, el desarrollo y/o la duración de la enfermedad o trastorno, o cambiar la forma en que un paciente responde a la enfermedad o trastorno.

- 20 A menos que se indique otra cosa, los términos "prevenir", "que previene" y "prevención" contemplan una acción que se produce antes de que un paciente comience a padecer la enfermedad o trastorno especificado, que inhibe o reduce la gravedad de la enfermedad o trastorno. En otras palabras, los términos incluyen la profilaxis.

- 25 A menos que se indique otra cosa, una "cantidad profilácticamente eficaz" de un compuesto es una cantidad suficiente para prevenir una enfermedad o afección, o uno o más síntomas asociados con la enfermedad o afección, o para prevenir su recurrencia. Una cantidad profilácticamente eficaz de un compuesto se refiere a una cantidad de agente terapéutico, en solitario o junto con otros agentes, que proporciona un beneficio profiláctico en la prevención de la enfermedad o afección. La expresión "cantidad profilácticamente eficaz" puede incluir una cantidad que mejora la profilaxis global o mejora la eficacia profiláctica de otro agente profiláctico.

- 30 A menos que se indique otra cosa, una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto es una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento o gestión de una enfermedad o afección, o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados con la enfermedad o afección. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto se refiere a una cantidad de agente terapéutico, en solitario o en combinación con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o gestión de la enfermedad o afección. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" puede incluir una cantidad que mejora la terapia global, reduce o evita síntomas o causas de una enfermedad o afección, o mejora la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

- 40 A menos que se indique otra cosa, los términos "tratar", "que trata" y "tratamiento" contemplan una acción que se produce mientras un paciente padece la enfermedad o trastorno especificado, que reduce la gravedad de la enfermedad o trastorno o uno o más de sus síntomas, o retarda o ralentiza la progresión de la enfermedad o trastorno.

- 45 A menos que se indique otra cosa, el término "incluir" tiene el mismo significado que "incluyen, pero sin limitación", y el término "incluye" tiene el mismo significado que "incluye, pero sin limitación". De forma similar, la expresión "tal como" tiene el mismo significado que el término "tal como, pero sin limitación".

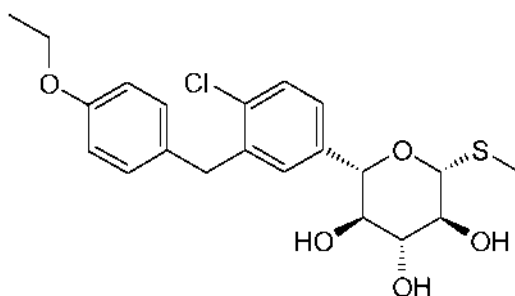
- 50 A menos que se indique otra cosa, uno o más adjetivos que preceden inmediatamente a una serie de sustantivos debe interpretarse como aplicable a cada uno de los sustantivos. Por ejemplo, la expresión "alquilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido" tiene el mismo significado que "alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido".

- 55 Ha de apreciarse que cualquier átomo mostrado en un dibujo con valencias insatisfechas se supone que está unido a suficientes átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias. Además, los enlaces químicos representados con una línea continua paralela a una línea discontinua incluyen enlaces sencillos y dobles (por ejemplo, aromáticos), si las valencias lo permiten. Las estructuras que representan compuestos con uno o más centros quirales, pero que no

indican estereoquímica (por ejemplo, con líneas en negrita o discontinuas), incluyen estereoisómeros puros y mezclas (por ejemplo, mezclas racémicas) de los mismos. De forma similar, los nombres de compuestos que tienen uno o más centros quirales que no especifican la estereoquímica de estos centros incluyen estereoisómeros puros y mezclas de los mismos.

5.2. Formas sólidas

Esta invención se refiere a formas anhidras cristalinas específicas de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol:



Una forma cristalina particular a la que se hace referencia en el presente documento como Forma 1 tiene una endoterminia de calorimetría diferencial de barrido (DSC) a aproximadamente 124 °C. En este contexto, el término "aproximadamente" significa $\pm 5,0$ °C. En una realización, la forma proporciona un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) que contiene picos a uno o más de aproximadamente 4,0, 8,1, 9,8, 14,0 y/o 19,3 grados 2 θ . En este contexto, el término "aproximadamente" significa $\pm 0,3$ grados. Como conocen los expertos en la técnica, las intensidades relativas de los picos en un patrón de XRPD pueden variar dependiendo de cómo se prepara la muestra y cómo se recopilan los datos. Con esto en mente, en la figura 1 se proporciona un ejemplo de un patrón de XRPD de esta forma.

En una realización, la forma proporciona un espectro Raman con picos en uno o más de aproximadamente 3068, 2929, 2888, 2881, 1615, 1603, 1244, 1037, 692 y/o 372 cm^{-1} . En este contexto, el término "aproximadamente" significa ± 2 cm^{-1} . Como conocen los expertos en la técnica, las intensidades relativas de los picos en un espectro Raman pueden variar dependiendo de cómo se prepara la muestra y cómo se recopilan los datos. Con esto en mente, se proporciona un ejemplo de un espectro FT-Raman de esta forma en la figura 2.

Una forma cristalina particular a la que se hace referencia en el presente documento como Forma 2 tiene una endoterminia de calorimetría diferencial de barrido (DSC) a aproximadamente 134°C. En este contexto, el término "aproximadamente" significa $\pm 5,0$ °C. En una realización, la forma proporciona un patrón XRPD que contiene picos a uno o más de aproximadamente 4,4, 4,8, 14,5, 14,7, 15,5, 21,2, 22,1 y/o 23,8 grados 2 θ . En este contexto, el término "aproximadamente" significa $\pm 0,3$ grados. En la figura 3, se proporciona un ejemplo de un patrón XRPD de esta forma.

En una realización, la forma proporciona un espectro Raman con picos en uno o más de aproximadamente 3061, 2927, 2877, 2864, 1605, 1038, 842 y/o 719 cm^{-1} . En este contexto, el término "aproximadamente" significa ± 2 cm^{-1} . En la figura 4 se proporciona un ejemplo de un espectro FT-Raman de esta forma.

Esta invención incluye composiciones que comprenden la Forma 1 y la Forma 2 de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol anhidro cristalino.

5.3. Métodos de uso

Esta descripción se refiere a un método para inhibir la actividad de SGLT2, que comprende poner en contacto SGLT2 con una cantidad eficaz de un compuesto de la invención (es decir, un compuesto descrito en el presente documento). En una realización, la proteína es *in vivo*. En otra, es *ex vivo*.

La divulgación también se refiere a un método para disminuir la glucosa en sangre en un paciente (por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano, perro o gato), que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

La divulgación también se refiere a un método para aumentar la excreción de glucosa en la orina de un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

La descripción también se refiere a un método para restablecer o aumentar la sensibilidad a la insulina en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

La descripción también se refiere a un método para tratar, gestionar o prevenir una enfermedad o trastorno en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un compuesto de la invención. Los ejemplos de enfermedades y trastornos incluyen aterosclerosis, enfermedad cardiovascular, diabetes (tipo 1 y 2), hiperglucemia, hipertensión, trastornos lipídicos, obesidad, y síndrome X. Una enfermedad particular es la diabetes tipo 2.

La cantidad, vía de administración y programa de dosificación de un compuesto puede depender de factores tales como la indicación específica que se va a tratar, prevenir o tratar, y la edad, el género y la afección del paciente. Las funciones desempeñadas por dichos factores se conocen bien en la técnica, y pueden atenderse mediante experimentación rutinaria.

5.4. Formulaciones farmacéuticas

Esta invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden una o más de las formas anhidras cristalinas específicas de los compuestos relacionados con la invención. Ciertas composiciones farmacéuticas son formas de dosificación unitarias adecuadas para administración oral, mucosal (*por ejemplo*, nasal, sublingual, vaginal, bucal, o rectal), parenteral (por ejemplo, subcutánea, intravenosa, inyección en bolo, intramuscular, o intraarterial), o transdérmica a un paciente. Los ejemplos de formas de dosificación incluyen, pero sin limitación: comprimidos; pastillas; cápsulas, tales como cápsulas de gelatina blanda elástica; obleas; trociscos; grageas; dispersiones; supositorios; pomadas; cataplasmas (emplastos); pastas; polvos; apósitos; cremas; escayolas; soluciones; parches; aerosoles (por ejemplo, pulverizadores nasales o inhaladores); geles y sólidos estériles que pueden reconstituirse para proporcionar formas de dosificación líquidas adecuadas para administración parenteral a un paciente.

La formulación debe adecuarse al modo de administración. Por ejemplo, la administración oral requiere revestimientos entéricos para proteger los compuestos de esta invención de la degradación dentro del tracto gastrointestinal. De forma similar, una formulación puede contener ingredientes que faciliten la administración del principio o principios activos al sitio de acción. Por ejemplo, los compuestos pueden administrarse en formulaciones liposomales, para protegerlos de las enzimas degradativas, facilitar el transporte en el sistema circulatorio, y efectuar la administración a través de las membranas celulares a sitios intracelulares.

La composición, forma y tipo de una forma de dosificación variará dependiendo de su uso. Por ejemplo, una forma de dosificación utilizada en el tratamiento agudo de una enfermedad puede contener cantidades mayores de uno o más de los principios activos que comprende una forma de dosificación utilizada en el tratamiento crónico de la misma enfermedad. De forma similar, una forma de dosificación parenteral puede contener cantidades más pequeñas de uno o más de los ingredientes activos que comprende una forma de dosificación oral usada para tratar la misma enfermedad. Estas y otras formas en las que las formas de dosificación específicas incluidas por esta invención variarán entre sí serán evidentes para los expertos en la técnica. Véase, *por ejemplo*, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

5.4.1. Formas de dosificación oral

Las composiciones farmacéuticas de la invención adecuadas para la administración oral pueden presentarse como formas de dosificación discretas, tal como, pero sin limitación, comprimidos (por ejemplo, comprimidos masticables), pastillas, cápsulas, y líquidos (por ejemplo, jarabes aromatizados). Tales formas de dosificación contienen cantidades predeterminadas de ingredientes activos y pueden prepararse por métodos farmacéuticos bien conocidos por los expertos en la técnica. Véase, *por ejemplo*, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

Las formas de dosificación orales típicas se preparan combinando el principio o principios activos en una mezcla íntima con al menos un excipiente de acuerdo con las técnicas convencionales de composición farmacéutica. Los excipientes pueden tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración.

Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas de unidad de dosificación más ventajosas. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse mediante técnicas habituales acuosas o no acuosas. Dichas formas de dosificación pueden prepararse mediante métodos de farmacia. En general, las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación se preparan mezclando uniformemente e íntimamente los principios activos con vehículos líquidos, vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y luego moldeando el producto en la presentación deseada si es necesario. Los desintegrantes se pueden incorporar en formas de dosificación sólidas para facilitar la disolución rápida. También se pueden incorporar lubricantes para facilitar la fabricación de formas de dosificación (por ejemplo, comprimidos).

5.4.2. Formas de dosificación parenteral

Pueden administrarse formas de dosificación parenteral a los pacientes por diversas rutas, incluyendo, pero sin limitación, subcutánea, intravenosa (incluida la inyección en bolo), intramuscular, e intraarterial. Debido a que su

administración típicamente evita las defensas naturales de los pacientes contra los contaminantes, las formas de dosificación parenteral son específicamente estériles o capaces de esterilizarse antes de la administración a un paciente. Los ejemplos de formas de dosificación parenteral incluyen, pero sin limitación, soluciones listas para inyección, productos secos listos para disolverse o suspenderse en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección, suspensiones listas para inyección, y emulsiones.

Los vehículos adecuados que se pueden usar para proporcionar formas de dosificación parenterales de la invención se conocen bien por los expertos en la técnica. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación: agua para inyección USP; vehículos acuosos, tales como, pero sin limitación, inyección de cloruro sódico, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro sódico, e Inyección de Ringer lactato; vehículos miscibles en agua tales como, pero sin limitación, alcohol etílico, polietilenglicol, y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, pero sin limitación, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

5.4.3. Formas de dosificación transdérmicas, tópicas y por mucosa

Las formas de dosificación transdérmica, tópica y por mucosa incluyen, pero sin limitación, soluciones oftálmicas, pulverizadores, aerosoles, cremas, lociones, ungüentos, geles, soluciones, emulsiones, suspensiones u otras formas conocidas por los expertos en la técnica. Véase, *por ejemplo*, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16ª y 18ª eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990); e Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4ª ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985). Las formas de dosificación transdérmicas incluyen parches de tipo "depósito" o "tipo de matriz", que pueden aplicarse a la piel y usarse durante un período de tiempo específico para permitir la penetración de una cantidad deseada de principios activos.

Los excipientes adecuados (por ejemplo, vehículos y diluyentes) y otros materiales que se pueden usar para proporcionar formas de dosificación transdérmicas, tópicas y mucosales se conocen bien por los expertos en la técnica farmacéutica, y dependen del tejido particular al que se aplicará una determinada composición farmacéutica o forma de dosificación.

Dependiendo del tejido específico a tratar, se pueden usar componentes adicionales antes, junto con, o después del tratamiento con los principios activos de la invención. Por ejemplo, los potenciadores de la penetración pueden usarse para facilitar la administración de principios activos al tejido.

El pH de una composición farmacéutica o forma de dosificación, o del tejido al que se aplica la composición farmacéutica o la forma de dosificación, también puede ajustarse para mejorar la administración de uno o más principios activos. De forma similar, la polaridad de un vehículo de disolvente, su fuerza iónica, o tonicidad se pueden ajustar para mejorar la administración. También se pueden añadir compuestos tales como estearatos a composiciones farmacéuticas o formas de dosificación para alterar ventajosamente la hidrofiliidad o lipofiliidad de uno o más principios activos para mejorar la administración. A este respecto, los estearatos pueden servir como un vehículo lipídico para la formulación, como un agente emulsionante o tensioactivo, y como un agente potenciador de la administración o potenciador de la penetración. Se pueden usar diferentes sales, hidratos o hidratos de los principios activos para ajustar adicionalmente las propiedades de la composición resultante.

6. Ejemplos

Los aspectos de esta invención pueden entenderse a partir de los siguientes ejemplos.

6.1. Síntesis de ((3aS,5R,6S,6aS)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-il)(morfolino)metanona

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 12 l con un agitador mecánico, tapón de caucho con sonda de temperatura y burbujeador de gas se cargó L-(-)-xilosa (504,40 g, 3,360 mol), acetona (5 l, calidad de reactivo) y polvo de MgSO₄ anhidro (811,23 g, 6,740 mol/2,0 equiv.). La suspensión se ajustó en agitación a temperatura ambiente y después se añadió H₂SO₄ concentrado (50 ml, 0,938 mol/0,28 equiv.). Se apreció una leve y lenta exotermia (la temperatura se elevó a 24 °C durante aproximadamente 1 h) y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. Después de 16,25 horas, el análisis por TLC sugirió que toda la L-xilosa se había consumido, siendo el producto principal la bis-acetonida junto con parte de (3aS,5S,6R,6aS)-5-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-ol. La mezcla de reacción se filtró y los sólidos recogidos se lavaron dos veces con acetona (500 ml por lavado). El filtrado de color amarillo en agitación se neutralizó con una solución concentrada de NH₄OH (39 ml) a pH = 8,7. Después de agitar durante 10 min, los sólidos suspendidos se eliminaron por filtración. El filtrado se concentró para proporcionar el intermedio bis-acetonida en bruto en forma de un aceite de color amarillo (725,23 g). El aceite de color amarillo se suspendió en 2,5 l de agua en agitación en un matraz de fondo redondo de tres bocas de 5 l con un agitador mecánico, un tapón de caucho con una sonda de temperatura y un burbujeador de gas. El pH se ajustó de 9 a 2 con HCl ac. 1 N (142 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 6 h hasta que el análisis por GC mostró una conversión suficiente del intermedio bis-acetonida en (3aS,5S,6R,6aS)-5-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-ol. La reacción se neutralizó mediante la adición de K₂HPO₄ al 50 % p/p ac. hasta pH = 7. Después, el disolvente se evaporó y se añadió acetato de etilo

(1,25 l) para dar una suspensión de color blanco que se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color naranja que se disolvió en 1 l de metil terc-butil éter. Esta solución tenía KF de agua al 0,23 % y se concentró para proporcionar (3aS,5S,6R,6aS)-5-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-ol en forma de un aceite de color naranja (551,23 g, 86 % de rendimiento, 96,7 % de área pura por GC). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,22 (s, 3 H) 1,37 (s, 3 H) 3,51 (dd, J = 11,12, 5,81 Hz, 1 H) 3,61 (dd, J = 11,12, 5,05 Hz, 1 H) 3,93 - 4,00 (m, 1 H) 3,96 (s, 1 H) 4,36 (d, J = 3,79 Hz, 1 H) 4,86 (s a, 2 H) 5,79 (d, J = 3,54 Hz, 1 H). ¹³C RMN (101 MHz, DMSO-d₆) δ 26,48, 27,02, 59,30, 73,88, 81,71, 85,48, 104,69, 110,73.

A una solución de (3aS,5S,6R,6aS)-5-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-ol (25,0 g, 131 mmol) en acetona (375 ml, 15X) y H₂O (125 ml, 5X) se le añadieron NaHCO₃ (33,0 g, 3,0 equiv.), NaBr (2,8 g, 20 % en moles) y TEMPO (0,40 g, 2 % en moles) a 20 °C. La mezcla se enfrió a 0-5 °C y después se añadió ácido tricloroisocianúrico sólido (TCCA, 30,5 g, 1,0 equiv.) en porciones. La suspensión se agitó a 20 °C durante 24 h. Se añadió metanol (20 ml) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. En este punto se formó una suspensión de color blanco. La mezcla se filtró, se lavó con acetona (50 ml, 2X). El disolvente orgánico se retiró al vacío y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (300 ml, 12X x 3) y las capas orgánicas combinadas se concentraron para proporcionar una mezcla oleosa con parte de residuo sólido. Se añadió acetona (125 ml, 5X) y la mezcla se filtró. Después, la solución de acetona se concentró para proporcionar el ácido deseado (ácido (3aS,5R,6S,6aS)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-carboxílico) en forma de un sólido de color amarillo (21,0 g, 79 %). ¹H RMN (metanol-d₄) δ 6,00 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,32 (s, 3H).

A una solución de ácido (3aS,5R,6S,6aS)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-carboxílico (5,0 g, 24,5 mmol) en THF (100 ml, 20X) se le añadieron TBTU (11,8 g, 1,5 equiv.), N-metilmorfolina (NMM, 4,1 ml, 1,5 equiv.) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 30 min. Después, se añadió morfolina (3,2 ml, 1,5 equiv.), y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 6 h más. El sólido se retiró por filtración por filtración y la torta se lavó con THF (10 ml, 2X x2). La solución orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos:EtOAc, de 1:4 a 4:1) para proporcionar 4,3 g de la morfolina amida deseada (64 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (CDCl₃) δ 6,02 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 5,11 (s a, 1H), 4,62 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 3,9-3,5 (m, 8H), 1,51 (s, 3H), 1,35 (s, 3H).

6.2. Síntesis alternativa de ((3aS,5R,6S,6aS)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-il)(morfolino)metanona

Una solución del diol (3aS,5S,6R,6aS)-5-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-ol en acetonitrilo (5,38 kg, 65 % p/p, 3,50 kg activos, 18,40 mol), acetonitrilo (10,5 l) y TEMPO (28,4 g, 1 % en moles) se añadieron a una solución de K₂HPO₄ (0,32 kg, 1,84 mol) y KH₂PO₄ (1,25 kg, 9,20 mol) en agua (10,5 l). Una solución de NaClO₂ (3,12 kg, 80 % p/p, 27,6 mol, 1,50 equiv.) en agua (7,0 l) y una solución de K₂HPO₄ (2,89 kg, 0,90 equiv.) en agua (3,0 l) se prepararon con refrigeración. Se mezcló lejía (3,0 l, calidad doméstica aproximadamente al 6 %) con la solución de K₂HPO₄. Se añadieron aproximadamente el 20 % de la solución de NaClO₂ (1,6 l) y una solución de lejía/K₂HPO₄ (400 ml), ~1 % en moles). Los remanentes de las dos soluciones se añadieron simultáneamente. La mezcla de reacción se volvió de color rojo-pardo oscuro y se observó una lenta exotermia. La velocidad de adición de la solución de NaClO₂ era de aproximadamente 40 ml/min (3-4 h de adición) y la velocidad de adición para la solución de lejía/K₂HPO₄ era de aproximadamente 10-12 ml/min (10 h de adición) mientras se mantuvo el lote a 15-25 °C. Se realizaron cargas adicionales de TEMPO (14,3 g, 0,5 % en moles) cada 5-6 h hasta que la reacción se finalizó (usualmente dos cargas son suficientes). Se realizó un barrido de nitrógeno del espacio superior a un depurador con agua para evitar que el gas de color verde amarillento se acumulara en el recipiente. La mezcla de reacción se enfrió a <10 °C y se inactivó con Na₂SO₃ (1,4 kg, 0,6 equiv.) en tres porciones durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se acidificó con H₃PO₄ hasta que el pH alcanzó 2,0-2,1 (2,5-2,7 l) a 5-15 °C. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetonitrilo (10,5 l x 3). La capa orgánica combinada se concentró al vacío (~100-120 torr) a <35 °C (vapor a 28-32 °C, baño a 45-50 °C) hasta un bajo volumen (~6-7 l) y después se lavó abundantemente con acetonitrilo (40 l) hasta que el KF de la solución alcanzó <1 % al diluirse hasta un volumen de aproximadamente 12-15 l con acetonitrilo. Se añadió morfolina (1,61 l, 18,4 mol, 1,0 equiv.) durante 4-6 h y la suspensión se maduró durante una noche en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a 0-5 °C, se maduró durante 3 horas y después se filtró. La torta de filtro se lavó con acetonitrilo (10 l). El secado bajo un flujo de nitrógeno dio 4,13 kg de la sal morfolina de ácido ((3aS,5R,6S,6aS)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-carboxílico en forma de un sólido de color blanco (puro al 92-94 % en base a la ¹H RMN con 1,4-dimetoxibenceno como patrón interno), 72-75 % de rendimiento corregido para pureza. ¹H RMN (D₂O) δ 5,96 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 1,40 (s, 1H), 1,25 (s, 1H). ¹³C RMN (D₂O) δ 174,5, 112,5, 104,6, 84,2, 81,7, 75,0, 63,6, 43,1, 25,6, 25,1.

La sal morfolina del ácido ((3aS,5R,6S,6aS)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-carboxílico (7,85 kg, 26,9 mol), morfolina (2,40 l, 27,5 mol) y ácido bórico (340 g, 5,49 mol, 0,2 equiv.) se añadieron a tolueno (31 l). La suspensión resultante se desgasificó y se calentó a reflujo con un purgador Dean-Stark en una atmósfera de nitrógeno durante 12 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró para retirar los productos insolubles y la torta de filtro se lavó con tolueno (5 l). El filtrado se concentró a aproximadamente 14 l y se lavó abundantemente con tolueno (-80 l) para retirar el exceso de morfolina. Cuando el volumen final alcanzó ~12 l, se

añadió lentamente heptano (14 l) a 60-70 °C. La suspensión resultante se enfrió gradualmente a temperatura ambiente y se maduró durante 3 h. Después, se filtró y se lavó con heptano (12 l) y se secó en una atmósfera de nitrógeno para dar un sólido de color ligeramente rosa (6,26 kg, puro al 97 %, rendimiento del 98 %). p.f.: 136 °C (DSC). ¹H RMN (CDCl₃) δ 6,02 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 5,11 (s a, 1H), 4,62 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 3,9-3,5 (m, 8H), 1,51 (s, 3H), 1,35 (s, 3H). ¹³C RMN (metanol-d₄) δ 26,84, 27,61, 44,24, 47,45, 68,16, 77,14, 81,14, 86,80, 106,87, 113,68, 169,05.

6.3. Síntesis de 1-cloro-2-(4-etoxibencil)-4-yodobenceno

10 Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 2 l con un agitador mecánico, un tapón de caucho con una sonda de temperatura y un embudo de adición ecualizado por presión con un burbujeador de gas se cargó con ácido 2-cloro-5-yodobenzoico (199,41 g, 0,706 mol), diclorometano (1,2 L, KF = agua al 0,003 % en peso) y la suspensión se ajustó en agitación a temperatura ambiente. Después, se añadió N,N-dimetilformamida (0,6 ml, 1,1 % en moles) seguido de cloruro de oxalilo (63 ml, 0,722 mol, 1,02 equiv.) que se añadió durante 11 min. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche y se convirtió en una solución. Después de 18,75 horas, se añadió más cantidad de cloruro de oxalilo (6 ml, 0,069 mol, 0,10 equiv.) para consumir el material de partida sin reaccionar. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar cloruro de 2-cloro-5-yodobenzoilo en bruto en forma de una espuma de color amarillo pálido que se usará en la siguiente etapa.

20 Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 2 l con camisa con un agitador mecánico, un tapón de caucho con sonda de temperatura y un embudo de adición ecualizado por presión con burbujeador de gas se cargó con cloruro de aluminio (97,68 g, 0,733 mol, 1,04 equiv.), diclorometano (0,65 l, KF = agua al 0,003 % en peso) y la suspensión se ajustó en agitación en una atmósfera de nitrógeno y se enfrió a aproximadamente 6 °C. Después, se añadió etoxibenceno (90 ml, 0,712 mol, 1,01 equiv.) durante 7 minutos manteniendo la temperatura interna por debajo de 9 °C. La solución de color naranja resultante se diluyó con diclorometano (75 ml) y se enfrió a -7 °C. Después, se añadió una solución de cloruro de 2-cloro-5-yodobenzoilo (≤0,706 mol) en 350 ml de diclorometano durante 13 minutos manteniendo la temperatura interna por debajo de +3 °C. La mezcla de reacción se calentó ligeramente y se mantuvo a +5 °C durante 2 horas. El análisis por HPLC sugirió que la reacción se había completado y la reacción se interrumpió en 450 ml de HCl enfriado previamente (~5 °C) ac. 2 N con agitación en un matraz de fondo redondo con camisa. Esta inactivación se hizo en porciones durante 10 min manteniendo la temperatura interna por debajo de 28 °C. La mezcla bifásica inactivada se agitó a 20 °C durante 45 min y la fase orgánica inferior se lavó con HCl ac. 1 N (200 ml), dos veces con bicarbonato sódico ac. saturado (200 ml por lavado), y con cloruro sódico ac. saturado (200 ml). El extracto lavado se concentró en un evaporador rotatorio para proporcionar (2-cloro-5-yodofenil)(4-etoxifenil)metanona en bruto en forma de un sólido de color blanquecino (268,93 g, 99,0 % de área por HPLC a 220 nm, 1,0 % de área de regioisómero a 200 nm, rendimiento del 98,5 % "real").

Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 1 l con camisa con un agitador mecánico, un tapón de caucho con sonda de temperatura y un burbujeador de gas se cargó con (2-cloro-5-yodofenil)(4-etoxifenil)metanona en bruto (30,13 g, 77,93 mmol), acetonitrilo (300 ml, KF = agua al 0,004 % en peso) y la suspensión se ajustó en agitación en una atmósfera de nitrógeno y se enfrió a aproximadamente 5 °C. Después, se añadió trietilsilano (28 ml, 175,30 mmol, 2,25 equiv.) seguido de trifluoruro-dietileterato de boro (24 ml, 194,46 mmol, 2,50 equiv.) que se añadió durante aproximadamente 30 segundos. La reacción se calentó a temperatura ambiente durante 30 min y se agitó durante 17 horas. La reacción se diluyó con metil *tert*-butil éter (150 ml) seguido de bicarbonato sódico ac. saturado (150 ml) que se añadió durante aproximadamente 1 minutos. Se apreció un leve desprendimiento de gas y la solución bifásica se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La fase orgánica superior se lavó con bicarbonato sódico ac. saturado (100 ml), y con cloruro sódico ac. saturado (50 ml). El extracto lavado se concentró en un evaporador rotatorio a aproximadamente la mitad de su volumen original y se diluyó con agua (70 ml). Se realizó una concentración adicional al vacío a 45 °C hasta que se formaron pepitas de color blanco que se dejaron enfriar a temperatura ambiente mientras se agitaban. Después de aproximadamente 30 minutos a temperatura ambiente, los sólidos suspendidos se aislaron por filtración, se lavaron con agua (30 ml), y se secaron al vacío a 45 °C. Después de aproximadamente 2,5 horas, esto proporcionó 1-cloro-2-(4-etoxibencil)-4-yodobenceno en forma de un polvo granular de color blanco ligeramente ceroso (28,28 g, 98,2 % de área por HPLC a 220 nm, rendimiento del 97,4 % "real").

6.4. Síntesis de (4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)((3aS,5R,6S,6aS)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-il)metanona

A una solución de 1-cloro-2-(4-etoxibencil)-4-yodobenceno (500 mg, 1,34 mmol) en THF (5,0 ml) se le añadió i-PrMgCl (2,0 M en THF, 1,0 ml, 2,00 mmol) a 0-5 °C, y la mezcla se agitó durante 1,5 h a 0-5 °C. Se añadió gota a gota una solución de (3aS,5R,6S,6aS)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-il(morfolino)metanona (146,5 mg, 0,536 mmol) en THF (1,0 ml) a 0-5 °C y la mezcla se mantuvo en agitación durante 1 h, se calentó a 20 °C y se agitó a 20 °C durante 2 horas. La reacción se interrumpió con NH₄Cl ac. saturado, se extrajo con MTBE, y se lavó con salmuera. La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar la cetona deseada (178 mg, 76 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,88 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,07 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 5,21 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,16

(d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,03 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,42 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,37 (s, 3H).

6.5. Síntesis alternativa de (4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-((3aS,5R,6S,6as)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-il)metanona

En un reactor de 20 l equipado con un agitador mecánico, un controlador de temperatura y una entrada de nitrógeno se cargó con el yoduro (3,00 kg, 8,05 mol) y THF (8 l, 4X para la morfolinoamida) a temperatura ambiente y se enfrió a -5 °C. A la solución anterior se le añadió gota a gota una solución de *i*-PrMgCl en THF (Aldrich 2 M, 4,39 l, 8,82 mol) a -5 °C durante 3 horas. Esta solución de Grignard se usó en la formación de cetona a continuación.

En un reactor de 50 l equipado con un agitador mecánico, un controlador de temperatura, y una entrada de nitrógeno se cargó la morfolinoamida (pureza de HPLC = 97 % en peso, 2,01 kg, 7,34 mol) y THF (11 l, 5,5X) a temperatura ambiente y se agitó durante 45 minutos a temperatura ambiente y durante 15 minutos a 30 °C. Después, la solución homogénea se enfrió a -25 °C. A esta solución se le añadió una solución de *t*-BuMgCl en THF (Aldrich 1 M, 7,32 l, 7,91 mol) a -25 °C durante 3 horas. Después, se añadió la solución de Grignard anterior a esta solución a -20 durante 41 minutos. La solución resultante se agitó adicionalmente a -20 °C antes de la inactivación. La mezcla de reacción se añadió a NH_4Cl acuoso al 10 % en peso (10 l, 5X) a 0 °C con agitación vigorosa, y se agitó durante 30 minutos a 0 °C. A esta mezcla se le añadió lentamente HCl 6 N (4 l, 2X) a 0 °C para obtener una solución transparente y se agitó durante 30 minutos a 10 °C. Después de la separación de fases, la capa orgánica se lavó con NaCl ac. al 25 % en peso (5 l, 2,5X). Después, la capa orgánica se concentró hasta una solución 3 x en las condiciones (200 mbar, temp. de baño 50 °C). Se añadió EtOAc (24 l, 12X), y se evaporó hasta una solución 3 x en las condiciones (150 mbar, temp. de baño 50 °C). Después de eliminar los sólidos por una filtración de pulido, se añadió EtOAc (4 l, 2X) y se concentró a sequedad (150 mbar, temp. de baño 50 °C). Después, la torta de filtró se transfirió a un reactor de 50 l equipado con un agitador mecánico, un controlador de temperatura y una entrada de nitrógeno. Después de añadir EtOAc, la suspensión se calentó a 70 °C para obtener una solución homogénea 2,5 x. A la solución homogénea resultante se le añadió lentamente heptano (5 l, 2,5X) a la misma temperatura. Una solución homogénea se pipeteó y se añadió lentamente heptano (15 l, 7,5X) a una solución algo turbia a 70 °C. Después de agitarse durante 0,5 h a 70 °C, la suspensión se enfrió lentamente a 60 °C y se agitó durante 1 h a 60 °C. Después, la suspensión se enfrió lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 14 h a la misma temperatura. Los cristales se recogieron, se lavaron con heptano (8 l, 4X), se secaron al vacío a 45 °C para dar la cetona deseada en forma de sólidos mullidos (2,57 kg, 100 % en peso por HPLC, rendimiento ajustado por pureza: 81 %).

6.6. Síntesis de triacetato de (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo

A una solución de la cetona (4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-((3aS,5R,6S,6aS)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-il)metanona (114,7 g, 0,265 mol) en MeOH (2 l, 17X) se le añadió $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (118,5 g, 1,2 equiv.) y la mezcla se agitó a 20 °C hasta que todos los sólidos se disolvieron. Después, la mezcla se enfrió a -78 °C y se añadió en porciones NaBH_4 (12,03 g, 1,2 equiv.) de manera que la temperatura de la reacción no excediera -70 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora, se calentó lentamente a 0 °C y se inactivó con NH_4Cl ac. saturado (550 ml, 5X). La mezcla se concentró al vacío para eliminar MeOH y después se extrajo con EtOAc (1,1 l, 10X x2) y se lavó con salmuera (550 ml, 5X). Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío para proporcionar el alcohol deseado en forma de un aceite incoloro (en bruto, 115 g). A este aceite incoloro se le añadieron AcOH (650 ml) y H_2O (450 ml) y la mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 15 horas. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente (20 °C) y se concentró al vacío para dar un aceite de color amarillo (en bruto, ~118 g). A este aceite en bruto se le añadió piridina (500 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Después, se añadió Ac_2O (195 ml, -8,0 equiv.) y la mezcla se calentó a 20 °C y se agitó a 20 °C durante 2 h. La reacción se interrumpió con H_2O (500 ml) y se diluyó con EtOAc (1000 ml). La capa orgánica se separó y se concentró al vacío para eliminar EtOAc y piridina. El residuo se diluyó con EtOAc (1000 ml) y se lavó con NaHSO_4 ac. (1 N, 500 ml, x2) y salmuera (300 ml). La capa orgánica se concentró para proporcionar el intermedio tetraacetato deseado en forma de una espuma de color amarillo (~133 g).

A una solución de tetraacetato (133 g, 0,237 mol que se asumen puros) y tiourea (36,1, 2,0 equiv.) en dioxano (530 ml, 4X) se le añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (TMSOTf) (64,5 ml, 1,5 equiv.) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3,5 horas. La mezcla se enfrió a 20 °C y se añadieron Mel (37 ml, 2,5 equiv.) y N,N-diisopropiletilamina (DiPEA) (207 ml, 5,0 equiv.) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 3 h. Después, la mezcla se diluyó con metil terc-butil éter (MTBE) (1,3 l, 10X) y se lavó con H_2O (650 ml, 5X x2). La capa orgánica se separó y se concentró al vacío para dar un sólido de color amarillo. A este sólido de color amarillo se le añadió MeOH (650 ml, 5X) y la mezcla se suspendió de nuevo a 60 °C durante 2 h, después se enfrió a 0 °C y se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla se filtró y la torta se lavó con MeOH (0 °C, 70 ml, x3). La torta se secó al vacío a 45 °C durante una noche para proporcionar el triacetato deseado (triacetato de 2S,3S,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo (88 g, 60 % en 4 etapas) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,37 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,20 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,07 (m, 2H), 6,85 (m, 2H), 5,32 (t, $J = 9,6$ Hz, 1H), 5,20 (t, $J = 9,6$ Hz, 1H), 5,05 (t, $J = 9,6$ Hz, 1H), 4,51 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 4,38 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 4,04 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,73 (s, 3H), 1,42 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

6.7. Síntesis alternativa de triacetato de (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triolo

En un reactor de 50 l en una atmósfera de nitrógeno, se cargaron 40 l de MeOH, seguido de la cetona (2,50 kg, 5,78 mol) y $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (2,16 kg, 1,0 equiv.). Se añadió metanol (7,5 l) como un aclarado (totalmente 47,5 l, 19X). Se añadió lentamente una solución recién preparada de NaBH_4 (87,5 g, 0,4 equiv.) en NaOH acuoso 1 N (250 ml) (35 min) a 15-25 °C. Después, la mezcla se agitó durante 15 min. El análisis por HPLC de la mezcla de reacción mostró una relación diastereomérica de aproximadamente 90:10. La reacción se interrumpió con NH_4Cl ac. al 10 % en peso (2,5 l, 1X) y la mezcla se concentró al vacío hasta 5 x, se diluyó con agua (10 l, 4X) y MTBE (12,5 l, 5X). La mezcla se enfrió a 10 °C y se añadió HCl ac. 6 N hasta que el pH de la mezcla alcanzó 2,0. La agitación continuó durante 10 minutos y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con H_2O (5 l, 2X). La capa acuosa combinada se extrajo con MTBE (12,5 l, 5X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2,5 l, 1X) y se concentraron al vacío hasta 3 x. Se añadió MeCN (15 l, 6X). La mezcla se concentró de nuevo a 10 l (4X) y se eliminó cualquier residuo sólido mediante una filtración de pulido. La torta se lavó con una cantidad mínima de MeCN.

El filtrado orgánico se transfirió a un reactor de 50 l, y se añadió una solución acuosa preparada previamente al 20 % en moles de H_2SO_4 (61,8 ml, 98 % de H_2SO_4 concentrado y 5 l de H_2O). La mezcla se calentó a 80 °C durante 2 horas y después se enfrió a 20 °C. La reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de K_2CO_3 (5 l, 2X) y se diluyó con MTBE (15 l, 6X). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (5 l, 2X) y se concentró al vacío hasta 5 l (2 x). Se añadió MeCN (12,5 l, 5X) y la mezcla se concentró a 7,5 l (3 x).

La solución anterior en MeCN de (3S,4R,SR,6S)-6-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)tetrahidro-2H-piran-2,3,4,5-tetraol se enfrió a 10 °C, se le añadió dimetilaminopiridina (17,53 g, 2,5 % en moles), seguido de la adición lenta de anhídrido acético (3,23 l, 6,0 equiv.) y trietilamina (5 l, 2X, 6,0 equiv.) de manera que la temperatura de la mezcla se mantuviera por debajo de 20 °C. Después, la reacción se calentó a 20 °C, se agitó durante 1 hora y se diluyó con MTBE (15 l, 6X). La mezcla se inactivó lentamente con agua (7,5 l, 3X). La capa orgánica se separó y se lavó con KHCO_3 acuoso saturado (5 l, 2X), NaHSO_4 1 N (5 l, 2X), y salmuera (5 l, 2X) secuencialmente.

Después, la capa orgánica se concentró al vacío hasta 5 l (2 x). Se añadió MeCN (12,5 l, 5X) y la solución se concentró a 7,5 l (3 x) (KF = 0,08 %). Se añadió dioxano (12,5 l, 5X) y la solución se concentró a 7,50 l (3 x) (KF = 0,02 %). Se eliminó cualquier sólido residual por una filtración de pulido y la torta se lavó con una cantidad mínima de dioxano (500 ml).

Al filtrado anterior se le añadieron tiourea (880 g, 2,0 equiv.) y TMSOTf (1,57 l, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 horas (>97 % de conversión). La mezcla se enfrió a 20 °C y se añadieron yoduro de metilo (541 ml, 1,5 equiv.) y dietilopropilamina (3,02 l, 3,0 equiv.) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 18 horas. Se añadió una carga adicional de yoduro de metilo (90 ml, 0,25 equiv.) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora. Después, la mezcla se diluyó con MTBE (25 l, 10X) y se lavó con agua (12,5 l, 5X x2). La capa orgánica se separó y se concentró al vacío hasta ~5 l (2 x). Se añadió MeOH (12,5 l, 5X) y la mezcla se concentró a 5X para proporcionar una suspensión. Después, la mezcla se calentó a 60 °C durante 1 hora, se enfrió a 0 °C y se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla se filtró y la torta se lavó con MeOH (0 °C, 2,5 l, 1X x2, 1,0 l, 0,4X). La torta se secó al vacío a 45 °C durante una noche para proporcionar el triacetato deseado (1,49 kg, 47 % durante 4 etapas) en forma de un sólido de color amarillo pálido/blanquecino.

6.8. Síntesis de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triolo

A una suspensión de triacetato de (2S,3S,4R,SS,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triolo (90,0 g, 0,164 mol) en MeOH (900 ml, 10X) se le añadió NaOMe en MeOH (25 % en peso, 18 ml, 0,2X) a 20 °C y la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas hasta que todos los sólidos desaparecieron. Después, la mezcla se concentró hasta 300 ml, se añadió a H_2O (1 l) y se agitó durante 1 hora. El sólido se filtró y se lavó con H_2O (100 ml, x3) y la torta se secó al vacío a 45 °C durante una noche para proporcionar el tiolato de metilo deseado (67,0 g, 95 %). ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,35 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,15 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,10-3,95 (m, 3H), 3,64 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,42 (s a, 1H), 2,95 (s a, 1H), 2,57 (s a, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,40 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

6.9. Preparación de la Forma 1 anhidra cristalina de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triolo

A presión de nitrógeno ligeramente positiva, en un reactor de 50 l se cargaron MeOH (12 l) y el triacetato (1,70 kg, 3,09 mol). Se añadió metanol (5l) como un aclarado. Después, a la suspensión se le añadió NaOMe en MeOH (25 % en peso, 340 ml, 0,2X) en 15 minutos a 20 °C y la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas hasta que todos los sólidos desaparecieron. A la mezcla se le añadió lentamente agua (25,5 l, 15X) en 45 minutos con 5 g de siembra (DSC 123°C). Los sólidos se formaron y la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora, se enfrió a 0 °C y se agitó durante 30 minutos. El sólido se filtró y se lavó con agua (1,7 l, 1X, x2) y la torta se secó al vacío a 45 °C durante una noche para proporcionar el compuesto del título (p.f. $\approx$ 123 °C por pico de DSC; 1,28 kg, rendimiento del 97,7 %).

6.10. Preparación de la Forma 2 anhidra cristalina de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol

A presión de nitrógeno ligeramente positiva, en un reactor de 50 l se cargaron MEK (2-butanona, 4 l) y la Forma 1 de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (1,49 kg). Se añadió MEK (3,45 l) como un aclarado. La mezcla se calentó a 80 °C y se añadió lentamente heptano (14,9 l, 10X) en 1,5 horas. Los sólidos comenzaron a formarse y la mezcla se cargó heptano (14,9 l, 10X) en 6 h. La mezcla se agitó a 80 °C durante 15 horas. La mezcla se enfrió a 20 °C en 3 horas y se agitó a 20 °C durante 1 hora. Los sólidos se filtraron y la torta se lavó con MEK/heptano (2,5:7,5, v/v, 1,49 l, 1X x2), se secaron en una atmósfera de nitrógeno durante 12 horas y al vacío a 50 °C durante 24 horas para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (p.f. ≈ 134 °C por pico de DSC; 1,48 kg, 98 % de recuperación).

6.11. Preparación alternativa de la Forma 2 anhidra cristalina de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol

En un reactor de 250 l se cargaron el triacetato (10 kg) y metanol (75 kg). Se añadió metóxido sódico (1,6 kg, solución al 30 %) con 5 kg de aclarado de metanol. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante al menos 2 horas o hasta que la reacción se completó. Se añadió carbón (Darco G-60, 1 kg) con 5 kg de aclarado de metanol. Esta mezcla se calentó a 40 °C durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente, y se filtró a través de celite. La torta se lavó con metanol (10 kg). Se añadió agua (100 kg) y la mezcla se concentró al vacío. Se añadieron MTBE (200 kg) y agua (50 kg) y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (100 kg) y se concentró al vacío. Se añadió MEK (100 kg) y la misma cantidad de disolvente se destiló al vacío. Esta adición y destilación de MEK se repitió para secar la solución. Se añadió suficiente MEK para producir una solución de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol en 50 l de MEK. Esta solución se filtró por pulido y se añadió heptano (100 l) a aproximadamente 80 °C. Se añadieron siembras de la Forma 2 (0,1 kg) seguido de la adición lenta de heptano (100 l) a 80 °C. El calentamiento se continuó durante 8 h más a 80 °C, se enfrió a 20 °C durante al menos 3 horas, se mantuvo a esta temperatura durante al menos 2 horas, se filtró, y se lavó con MEK/heptano. La torta se secó a 50 °C al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (6,6 kg, rendimiento del 86 %).

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol anhidro cristalino, en la que el (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol anhidro cristalino tiene una endoterminia de DSC a 124 °C ± 5,0 °C o 134 °C ± 5,0 °C.
2. Una forma de dosificación farmacéutica que comprende un principio farmacéutico activo y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en la que el principio farmacéutico activo es (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol anhidro cristalino, en la que el (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol anhidro cristalino tiene una endoterminia de DSC a 124 °C ± 5,0 °C o 134 °C ± 5,0 °C.
3. La forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 2, que es un comprimido, cápsula, o pastilla.
4. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-Cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol anhidro cristalino para su uso en el tratamiento o gestión de la aterosclerosis, enfermedad cardiovascular, diabetes (Tipo 1 o 2), hiperglicemia, hipertensión, trastornos lipídicos, obesidad, o Síndrome X, en el que el (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol anhidro cristalino tiene una endoterminia de DSC a 124 °C ± 5,0 °C o 134 °C ± 5,0 °C.
5. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-Cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol anhidro cristalino para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o gestión de la aterosclerosis, enfermedad cardiovascular, diabetes (Tipo 1 o 2), hiperglicemia, hipertensión, trastornos lipídicos, obesidad, o Síndrome X, en el que el (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol anhidro cristalino tiene una endoterminia de DSC a 124 °C ± 5,0 °C o 134 °C ± 5,0 °C.
6. El compuesto para su uso de la reivindicación 4 o 5, en el que la enfermedad o trastorno es diabetes.

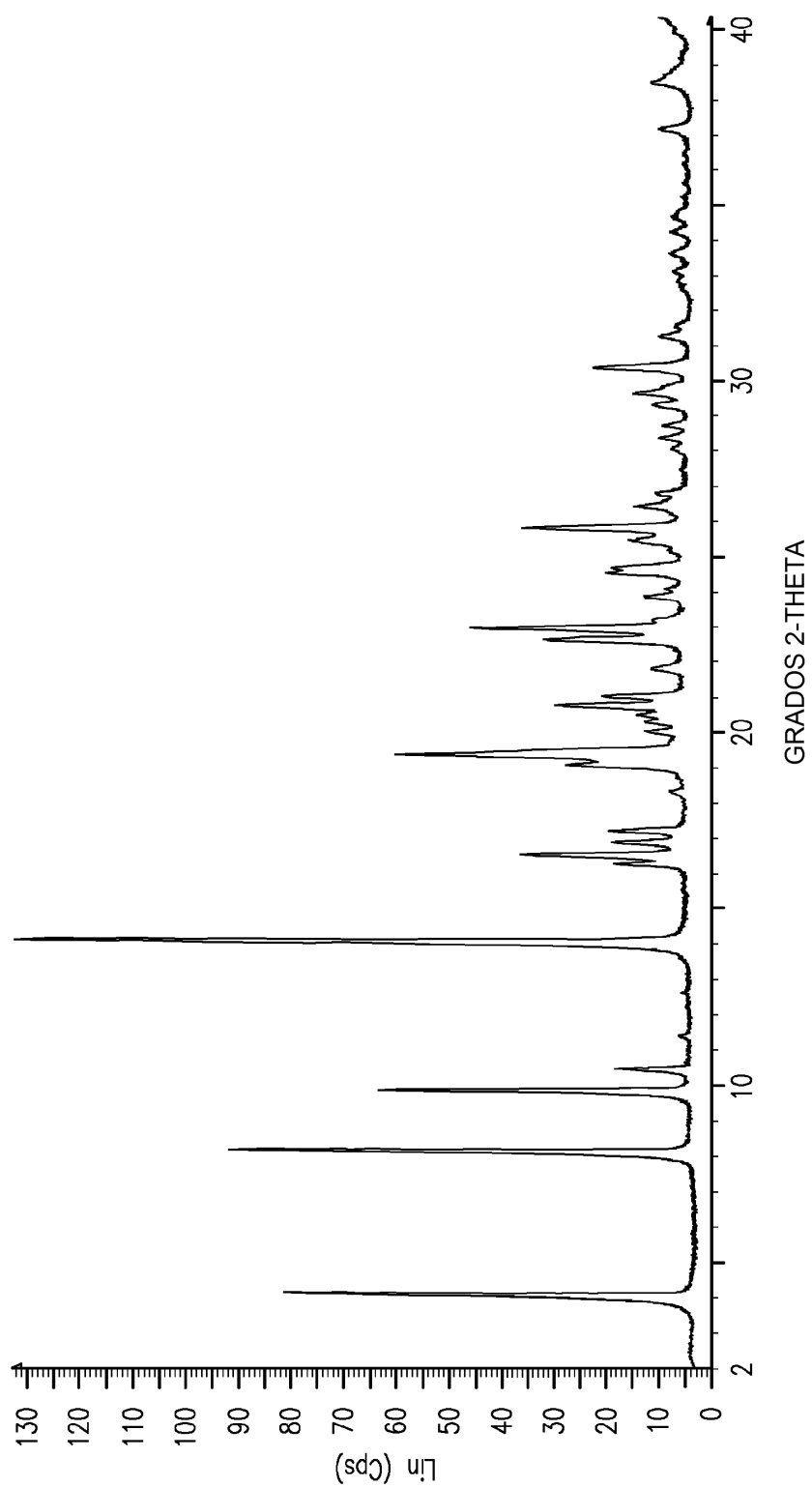


FIG. 1

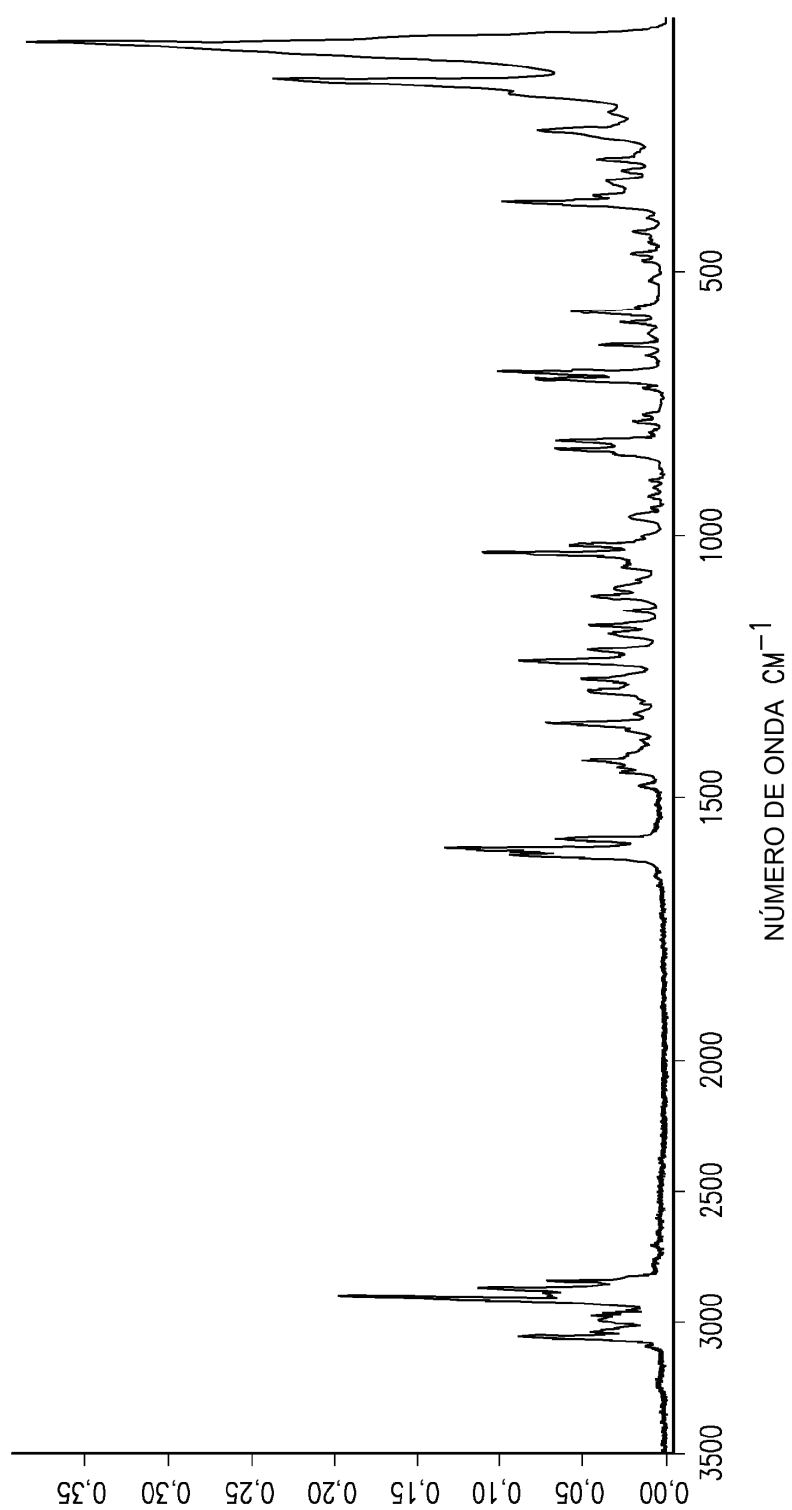
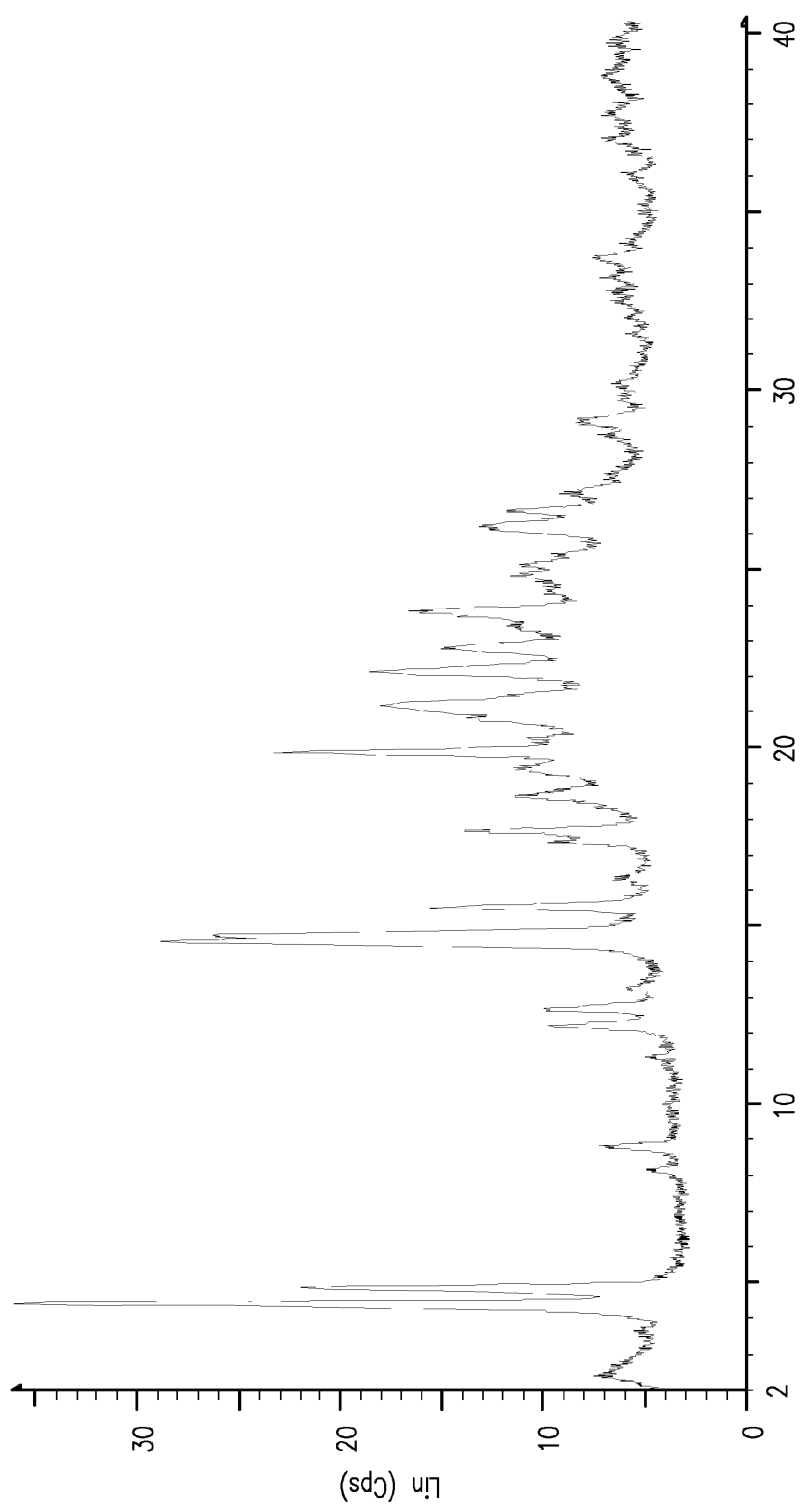


FIG. 2



GRADOS 2 THETA

FIG. 3

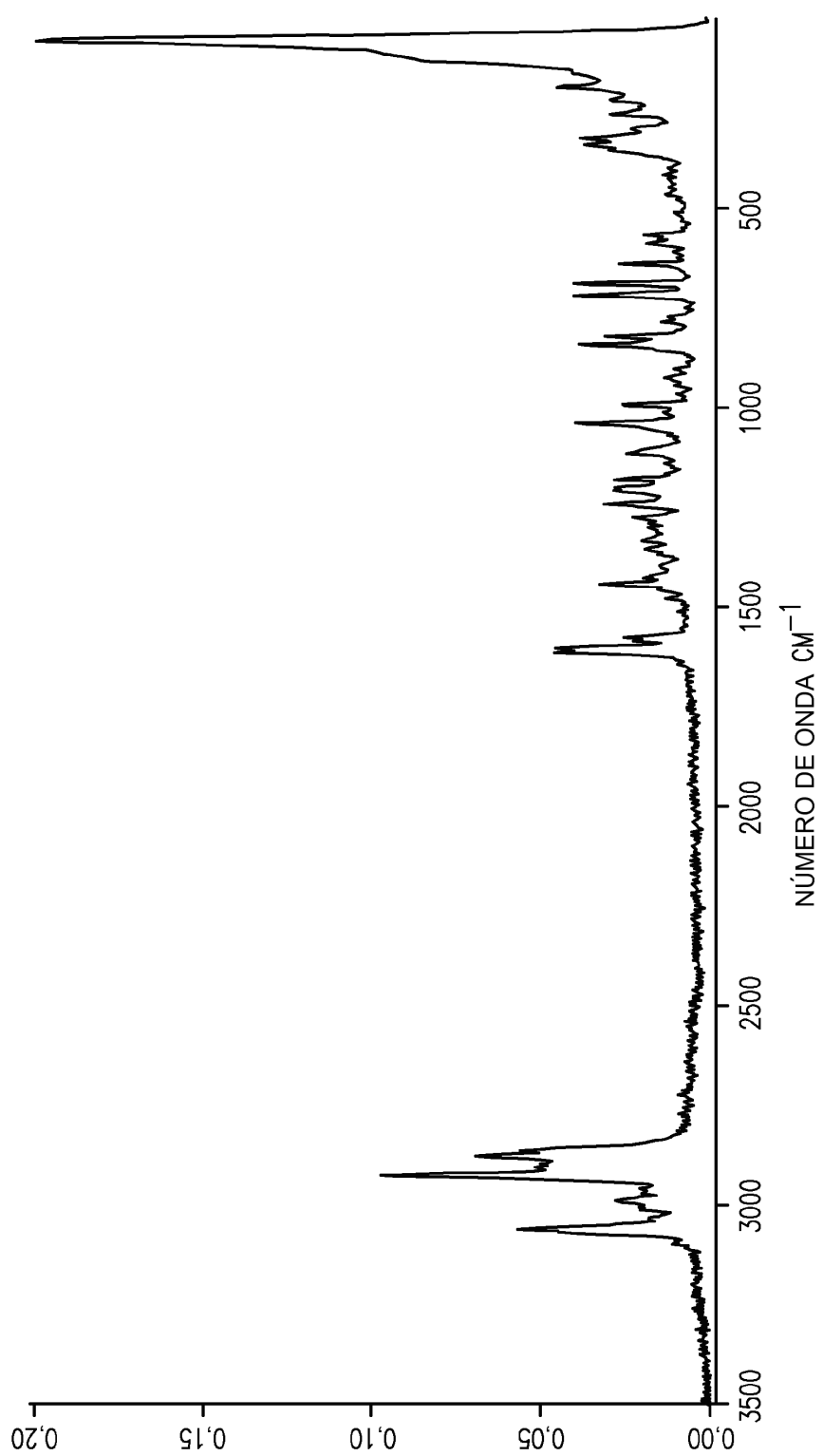


FIG. 4