

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 740 299**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/70** (2006.01)

**C07D 317/26** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.03.2014 PCT/US2014/022243**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.10.2014 WO14159151**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.03.2014 E 14773353 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2019 EP 2968375**

54 Título: **Métodos para preparar inhibidores de SGLT2**

30 Prioridad:

**14.03.2013 US 201361783128 P**

**07.10.2013 US 201361887504 P**

**05.12.2013 US 201361912252 P**

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

**05.02.2020**

73 Titular/es:

**MSD INTERNATIONAL GMBH (100.0%)**

**Weystrasse 20**

**6000 Luzern , CH**

72 Inventor/es:

**BRENEK, STEVEN, J.;**

**CARON, STEPHANE;**

**NELSON, JADE, D.;**

**WEBSTER, MARK, E. y**

**WEEKLY, RODNEY MATTHEW**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 740 299 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Métodos para preparar inhibidores de SGLT2

**5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere a métodos para preparar ciertos inhibidores del cotransportador de glucosa y sodio 2 (SGLT2) e intermedios útiles en la preparación de inhibidores de SGLT2.

**10 Antecedentes**

La obesidad es un problema de salud importante debido a sus graves complicaciones médicas que incluyen comorbilidades tales como hipertensión, resistencia a la insulina, diabetes, enfermedad de las arterias coronarias e insuficiencia cardíaca (denominados colectivamente Síndrome Metabólico). La obesidad y sus comorbilidades relacionadas continúan causando crecientes problemas de salud en el mundo desarrollado y también están comenzando a afectar al mundo en desarrollo. Las consecuencias negativas para la salud de la obesidad la convierten en la segunda causa principal de muerte prevenible en los Estados Unidos e imparte un importante efecto económico y psicosocial en la sociedad. Véase, McGinnis M, Foege WH., "Actual Causes of Death in the United States", JAMA, 270, 2207-12 (1993). Existe la necesidad de identificar y desarrollar nuevos medicamentos para tratar y/o prevenir la obesidad y sus comorbilidades asociadas, en particular la diabetes tipo II (tipo 2).

Más recientemente, los Inhibidores del co-transporte de sodio-glucosa (SGLT), particularmente los inhibidores de SGLT2, se ha demostrado que bloquean la reabsorción de glucosa del filtrado renal en el glomérulo induciendo de esta manera la excreción de glucosa en la orina. Como el exceso de glucosa se excreta, hay una disminución en el nivel de glucosa en la sangre, almacenamiento hepático de glucosa disminuido, secreción de insulina disminuida y, posteriormente, conversión de carbohidratos a grasa disminuida y, finalmente, grasa acumulada reducida. Se espera que la inhibición selectiva de SGLT2 normalice la glucosa en plasma al aumentar la excreción de glucosa. En consecuencia, los inhibidores de SGLT2 proporcionan un medio atractivo para mejorar las condiciones de la diabetes sin aumentar el peso corporal o el riesgo de hipoglucemia. Véase, Isaji, M., Current Opinion Investigational Drugs, 8(4), 285-292 (2007). Para una revisión general de SGLT como una diana terapéutico, véase también Asano, T., et al., Drugs of the Future, 29(5), 461-466 (2004).

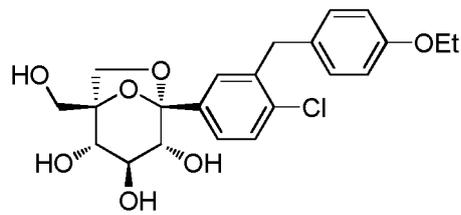
Algunos ejemplos representativos de glucósidos que han demostrado ser útiles para el tratamiento de NIDDM y la obesidad pueden encontrarse en las siguientes divulgaciones: Patentes de EE.UU. N.º 6.515.117; 6.414.126; 7.101.856; 7.169.761; y 7.202.350; Publicaciones de EE.UU. N.º US2002/0111315; US2002/0137903; US2004/0138439; US2005/0233988; US2006/0025349; US2006/0035841; y US2006/0632722; y Publicaciones PCT N.º WO01/027128; WO02/044192; WO02/088157; WO03/099836; WO04/087727; WO05/021566; WO05/085267; WO06/008038; WO06/002912; WO06/062224; WO07/000445; WO07/093610; ; WO08/002824 y WO10/023594.

Ciertos glucósidos son genotóxicos e impactan un material genético de una célula de manera que pueden ser potencialmente mutagénicos o carcinogénicos. Los materiales genotóxicos pueden detectarse mediante ensayos convencionales tales como el Ensayo de Micronúcleos de Células de Mamíferos *in vitro* (MNvit), Organization for Economic Co-Operation and Development (OECD) Draft Test Guideline (Proyecto TG) 487 (2007); ensayo de aberración cromosómica en mamíferos *in vitro*, OECD TG 473 (1997); Ensayo de mutación inversa bacteriana, OECD TG 471 (1997); Ensayo de micronúcleos en eritrocitos de mamíferos, OECD TG 474 (1997); o similares. En consecuencia, sigue existiendo la necesidad de un tratamiento terapéutico y/o prevención de la obesidad más eficaz y seguro y sus comorbilidades asociadas, en particular, Diabetes tipo 2 y trastornos relacionados.

**Sumario**

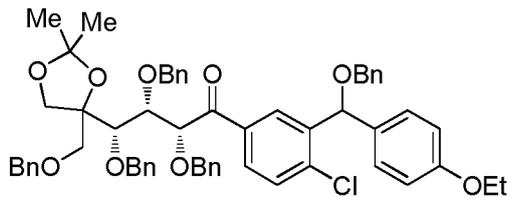
Se ha encontrado que el compuesto de Fórmula 1 actúa como un inhibidor del cotransporte de sodio-glucosa (SGLT), en particular, inhibidor de SGLT2; por lo tanto, puede usarse en el tratamiento de enfermedades mediadas por dicha inhibición (por ejemplo, enfermedades relacionadas con la obesidad, Diabetes tipo 2 y comorbilidades relacionadas con la obesidad y la diabetes).

Un aspecto de la invención son los compuestos intermedios útiles en el proceso para hacer el compuesto de Fórmula 1.



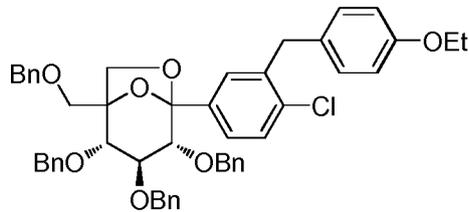
1

Dichos compuestos intermedios están representados por las fórmulas 27 y 28a/b.



27

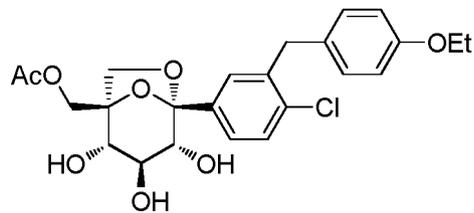
5



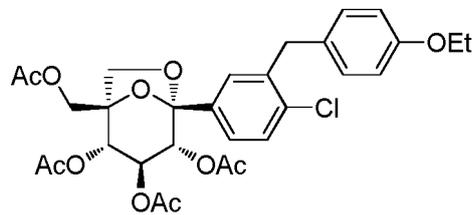
28a/b

También se desvelan intermedios representados por las fórmulas 29 y 30.

10

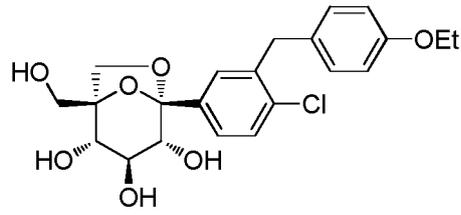


29



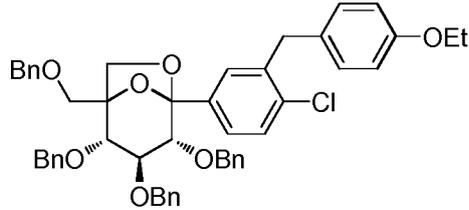
30

15 Un aspecto adicional de la invención proporciona métodos para preparar el compuesto de Fórmula 1,



1

que comprende tratar el compuesto de Fórmula 28a/b,



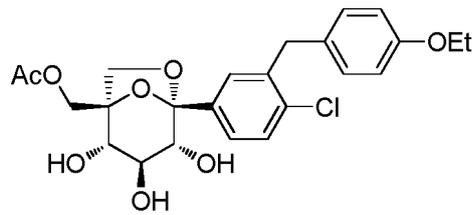
28a/b

5

con un agente de hidrogenólisis.

También se desvela un compuesto de Fórmula 29,

10

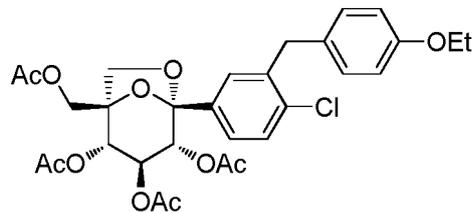


29

que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende valores 2-theta de (radiación CuK $\alpha$ , longitud de onda de 1,54056 Å)  $5,8 \pm 0,2$ ,  $11,6 \pm 0,2$ ,  $16,0 \pm 0,2$ ,  $16,6 \pm 0,2$  y  $21,6 \pm 0,2$ .

15

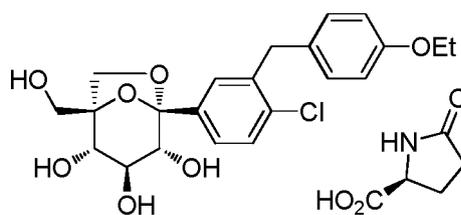
También se desvela un compuesto de Fórmula 30,



30

que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende valores 2-theta de (radiación CuK $\alpha$ , longitud de onda de 1,54056Å)  $5,7 \pm 0,2$ ,  $10,1 \pm 0,2$ ,  $11,5 \pm 0,2$ ,  $20,5 \pm 0,2$ ,  $21,4 \pm 0,2$  y  $24,6 \pm 0,2$ .

También se desvela un método para preparar un compuesto cocrystal de fórmula 1 (L-PGA),



1 (L-PGA)

que incluye tratar dicho compuesto de Fórmula 1 con ácido L-pirolglutámico en una mezcla de isopropanol y agua para crear un compuesto cristalino con tolueno o acetonitrilo.

5 Se debe entender que tanto la anterior descripción general como la siguiente descripción detallada, son a título de ejemplo y explicativas únicamente y no restrictivas de la invención, según se reivindica.

#### Breve descripción de las figuras

- 10 La FIGURA 1 representa un patrón de difracción de rayos X en polvo observado para el compuesto de Fórmula 29.  
 La FIGURA 2 representa un patrón de difracción de rayos X en polvo observado para el compuesto de Fórmula 30.  
 15 La FIGURA 3 representa el dibujo Ortep del cocristal 1·L-PGA con elipsoides dibujados a un nivel de confianza del 50 %.

#### Descripción detallada de la invención

20 La presente invención puede entenderse incluso más fácilmente con referencia a la siguiente descripción detallada de las realizaciones preferidas de la invención y los ejemplos incluidos en la misma.

Antes de que los presentes compuestos, composiciones y métodos se divulguen y se describan, debe entenderse que esta invención no está limitada a métodos sintéticos específicos de fabricación que, por supuesto, pueden variar.  
 25 También debe entenderse que la terminología usada en el presente documento es únicamente con el fin de describir realizaciones particulares, y no se pretende que sea una limitación.

La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata la enfermedad, afección o trastorno en particular, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno en particular o (iii) previene o retrasa la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno en particular descritos en el presente documento.  
 30

La frase "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición debe ser compatible química y/o toxicológicamente, con los otros ingredientes que comprende una formulación, y/o con el mamífero que está siendo tratado con la misma.  
 35

Los términos "tratando", "tratar" o "tratamiento" abarcan tanto tratamiento preventivo, es decir, profiláctico, como paliativo.

40 Los términos "modulado" o "modulante" o "modula", como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere a la inhibición del transportador de sodio-glucosa (en particular, SGLT2).

La frase "compuestos de la invención" (a menos que se identifique específicamente de otra manera) se refiere a los compuestos descritos en el presente documento y todos los estereoisómeros puros y mixtos (incluyendo los diastereoisómeros y los enantiómeros), tautómeros y compuestos isotópicos marcados. Los hidratos y solvatos de los compuestos de la invención se consideran composiciones de la presente invención, en donde el compuesto está en asociación con agua o disolvente, respectivamente. Los compuestos también pueden existir en uno o más estados cristalinos, es decir, como co-cristales, polimorfos, o pueden existir como sólidos amorfos. Todas estas formas están abarcadas por las reivindicaciones. La frase "método de la invención" (a menos que se identifique específicamente lo contrario) se refiere a métodos para preparar los compuestos descritos en el presente documento y todos los estereoisómeros puros y mixtos.  
 45  
 50

Los compuestos de la invención contienen centros asimétricos o quirales y, por lo tanto, existen en formas estereoisoméricas diferentes. A menos que se especifique de otra manera, se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención así como mezclas de los mismos, incluyendo mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Además, la presente invención abarca todos los isómeros geométricos y  
 55

posicionales. Por ejemplo, si un compuesto de la presente invención incorpora un doble enlace o un anillo condensado, tanto las formas *cis* como las *trans*, así como sus mezclas, están incluidas dentro del alcance de la invención.

5 Las mezclas diastereoméricas pueden separarse en sus diastereoisómeros individuales basándose en sus diferencias químicas por métodos bien conocidos por aquellos expertos en la materia, tales como por cromatografía y/o  
10 cristalización fraccionada, destilación, sublimación. Los enantiómeros pueden separarse mediante la conversión de la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, un auxiliar quiral tales como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereoisómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereoisómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. También, algunos de los compuestos de la invención pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se consideran parte de la presente invención. Los enantiómeros también pueden separarse mediante el uso de una columna de HPLC quiral (cromatografía líquida de alta presión).

15 Es posible también que los compuestos de la invención puedan existir en formas tautoméricas diferentes y todas estas formas están incluidas dentro del alcance de la invención. El término "tautómero" o "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales de distintas energías que son interconvertibles a través de una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros de protón (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones a través de migración de un protón, tales como isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Un ejemplo específico de un tautómero de protón es el resto imidazol donde el protón puede migrar entre los dos nitrógenos del anillo. Los  
20 tautómeros de valencia incluyen interconversiones mediante la reorganización de algunos de los electrones de enlace. El equilibrio entre la forma cerrada y abierta de algunos intermedios (y/o mezclas de intermedios) recuerda el proceso de mutarotación que implica aldosas, conocido por aquellos expertos en la materia.

25 La presente invención también abarca compuestos isotópicamente marcados de la invención que son idénticos a los enumerados en el presente documento, salvo por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, yodo y cloro, tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  y  $^{36}\text{Cl}$ , respectivamente.  
30

Determinados compuestos marcados isotópicamente de la invención (por ejemplo, aquellos marcados con  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$ ) son útiles en ensayos de distribución del compuesto y/o sustrato en tejidos. Los isótopos tritados (es decir,  $^3\text{H}$ ) y carbono-14 (es decir,  $^{14}\text{C}$ ) son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Adicionalmente, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir,  $^2\text{H}$ ) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, mayor semi-vida *in vivo* o menos requisitos de dosificación) y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Los isótopos que emiten positrones, tales como  $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{11}\text{C}$  y  $^{18}\text{F}$  son útiles para estudios de tomografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación de sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente de la invención pueden prepararse generalmente siguiendo procedimientos análogos a los desvelados en los Esquemas y/o en los Ejemplos más adelante  
35 en el presente documento, sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente.  
40

Los compuestos de la invención son útiles para preparar compuestos para tratar enfermedades, afecciones y/o trastornos modulados por la inhibición de los transportadores de sodio-glucosa (en particular SGLT2). Los compuestos de la invención (que incluyen las composiciones y procedimientos usados en los mismos) también se pueden usar en la fabricación de un medicamento para las aplicaciones terapéuticas descritas en el presente documento.  
45

Una formulación típica se prepara mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo, diluyente o excipiente. Los vehículos, diluyentes y excipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la materia e incluyen materiales tales como carbohidratos, ceras, polímeros hidrosolubles y/o hinchables en agua, materiales hidrófilos o hidrófobos, gelatina, aceites, disolventes, agua y similares. El vehículo, diluyente o excipiente en particular usado dependerá de los medios y el fin para el cual el compuesto de la presente invención se esté aplicando. En general, los disolventes se seleccionan basándose en los disolventes reconocidos por los expertos en la técnica como seguros (GRAS) para su administración a un mamífero. En general, los disolventes seguros son disolventes acuosos no tóxicos tales como agua y otros disolventes no tóxicos que son solubles o miscibles en agua. Los disolventes acuosos adecuados incluyen agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicoles (por ejemplo, PEG400, PEG300), etc. y mezclas de los mismos. Las formulaciones también pueden incluir uno o más tampones, agentes estabilizadores, tensoactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, deslizantes, adyuvantes de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes aromatizantes y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo) o ayudar en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, medicamento).  
50  
55  
60

Las formulaciones pueden prepararse usando procedimientos convencionales de disolución y mezclado. Por ejemplo, la sustancia farmacológica a granel (es decir, el compuesto de la presente invención o la forma estabilizada del compuesto (por ejemplo, complejo con un derivado de ciclodextrina u otro agente de complejación conocido)) se  
65

disuelve en un disolvente adecuado en presencia de uno o más de los excipientes descritos anteriormente. El compuesto de la presente invención se formula normalmente en formas de dosificación farmacéutica para proporcionar una dosificación fácilmente controlable del fármaco y para proporcionar al paciente un producto elegante y fácilmente manejable.

5 Las composiciones farmacéuticas también incluyen solvatos e hidratos de los compuestos de la invención. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto representado por la Fórmula 27 y la Fórmula 28a/b, (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo) con una o más moléculas de disolvente. Dichas moléculas de disolvente son las comúnmente usadas en la técnica farmacéutica, que se sabe que son inocuas para el receptor, por ejemplo, agua, etanol, etilenglicol y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo donde la molécula disolvente es agua. Los solvatos y/o hidratos existen preferentemente en forma cristalina. Pueden usarse otros disolventes como solvatos intermedios en la preparación de solvatos más deseables, tales como metanol, éter metílico de t-butilo, acetato de etilo, acetato de metilo, (S)-propilenglicol, (R)-propilenglicol, 1,4-butino-diol y similares. Las formas cristalinas también pueden existir como complejos con otras moléculas pequeñas inocuas, tales como L-fenilalanina, L-prolina, ácido L-piroglutámico y similares, como co-cristales o solvatos o hidratos del material co-cristalino. Los solvatos, los hidratos y los compuestos cocrystalinos pueden prepararse usando procedimientos descritos en la Publicación PCT N.º WO 08/002824, incorporada en el presente documento como referencia, u otros procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia.

20 La composición (o formulación) farmacéutica para aplicación puede envasarse en diversas formas dependiendo del procedimiento usado para administrar el fármaco. Generalmente, un artículo para distribución incluye un recipiente en el que se ha depositado la formulación farmacéutica en una forma adecuada. Los recipientes adecuados son bien conocidos para los expertos en la materia e incluyen materiales tales como botellas (de plástico y de cristal), sobrecitos, ampollas, bolsas de plástico, cilindros metálicos y similares. El recipiente puede también incluir un ensamblaje a prueba de manipulaciones para prevenir el acceso inconveniente a los contenidos del envase. Además, el recipiente tiene depositado en su interior una etiqueta que describe el contenido del recipiente. La etiqueta puede también incluir advertencias adecuadas.

30 La presente invención proporciona además un método para tratar enfermedades, afecciones y/o trastornos modulados por la inhibición de los transportadores de sodio-glucosa en un animal que incluye administrar a un animal que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica que comprenda una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. El método es particularmente útil para el tratamiento de enfermedades, afecciones y/o trastornos que se benefician de la inhibición de SGLT2.

35 Un aspecto de la invención incluye un método para preparar el compuesto de Fórmula 1 tratando el compuesto de Fórmula 28a/b con un agente de hidrogenolisis en condiciones ácidas. Otro aspecto de la invención incluye el método de preparación del compuesto de Fórmula 1 tal como se presentó previamente en donde el agente de hidrogenolisis es hidrógeno en presencia de paladio. En otro aspecto más de la invención, el método de preparación del compuesto de Fórmula 1 también incluye tratar el compuesto de Fórmula 28a/b con un ácido. Otro aspecto de la invención comprende además la preparación de la Fórmula 28a/b reduciendo un compuesto de Fórmula 27 con un agente reductor en presencia de un ácido. En otro aspecto de la invención, el ácido es ácido trifluoroacético y el agente reductor es trietilsilano.

45 Otro aspecto más de la invención comprende además la preparación del compuesto de Fórmula 27 tratando el compuesto de Fórmula 26e con un agente de intercambio de metal halógeno y un compuesto de Fórmula 22. En un aspecto adicional de la invención, el agente de intercambio de metal halógeno es n-butilitio o hexilitio.

50 También se desvela un método para preparar el compuesto co-cristal de Fórmula 1 (L-PGA) que comprende el compuesto de Fórmula 1 y ácido L-piroglutámico en una relación de aproximadamente 1:1. Otro aspecto de la invención incluye además la suspensión del compuesto cristalino de Fórmula 1 (L-PGA) con tolueno.

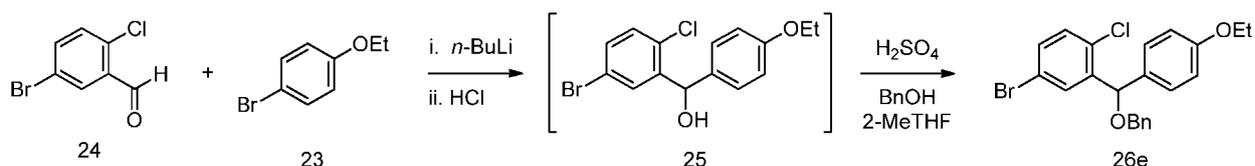
55 Los compuestos de la invención pueden sintetizarse por rutas sintéticas que incluyen procesos análogos a aquellos bien conocidos en las técnicas químicas, particularmente a la luz de las descripciones contenidas en el presente documento. Los materiales de partida están generalmente disponibles de fuentes comerciales, tales como Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI.) o se preparan fácilmente usando procedimientos bien conocidos para los expertos en la materia (por ejemplo, preparados por métodos generalmente descritos en Louis F. Fieser and Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, Nueva York (1967-1999 ed.), o Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlín, incluyendo suplementos (también disponible mediante la base de datos en línea de Beilstein)).

60 Para fines ilustrativos, los esquemas de reacción representados a continuación proporcionan rutas potenciales para sintetizar los compuestos de la invención, así como intermedios clave. Para una descripción más detallada de etapas de reacción individuales, véase la sección de Ejemplos posterior. Los expertos en la materia apreciarán que pueden usarse otras rutas sintéticas para sintetizar los compuestos de la invención. Aunque se representan materiales y reactivos de partida representados en los esquemas y tratados más adelante, pueden sustituirse por otros reactivos y

materiales de partida para proporcionar diversos derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados mediante los procedimientos descritos más adelante se pueden modificar adicionalmente a la luz de esta divulgación usando química convencional bien conocida para los expertos en la técnica.

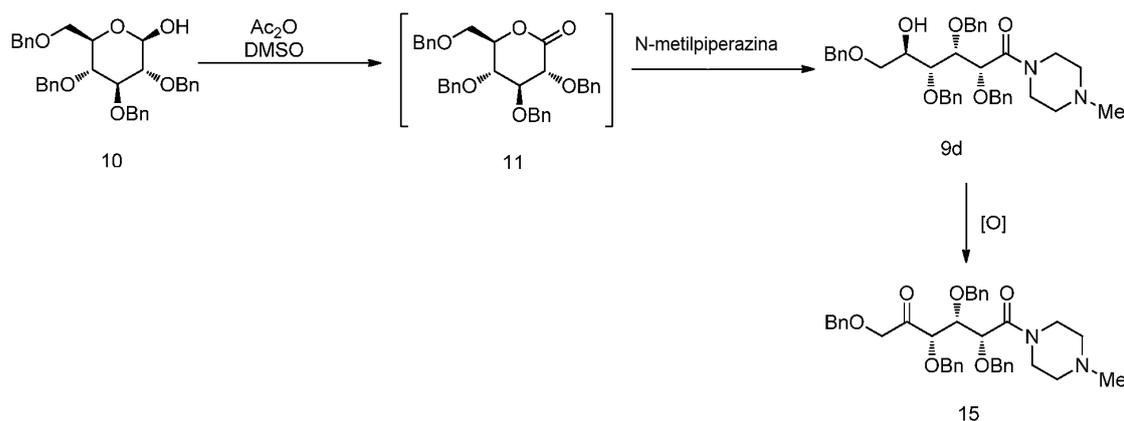
- 5 El Esquema X1 ilustra el proceso para preparar el compuesto pre nucleófilo de bromuro de arilo de la Fórmula 26e a partir de una secuencia de dos etapas que conlleva un intercambio de metal halógeno entre 1-bromo-4-etoxibenceno y un alquil litio, tal como n-butillitio o con un haluro de alquilmagnesio, tal como cloruro de i-propilmagnesio, para proporcionar el reactivo de Grignard correspondiente. Este alquil litio recién formado se hace reaccionar con 5-bromo-2-clorobenzaldehído para proporcionar el alcohol benzhidrílico 25 que posteriormente se trata directamente o después del aislamiento con alcohol bencilico en presencia de 0,1 equivalentes de ácido sulfúrico para proporcionar el compuesto de éter de benzhidrilo resultante de la Fórmula 26e.

### Esquema X1



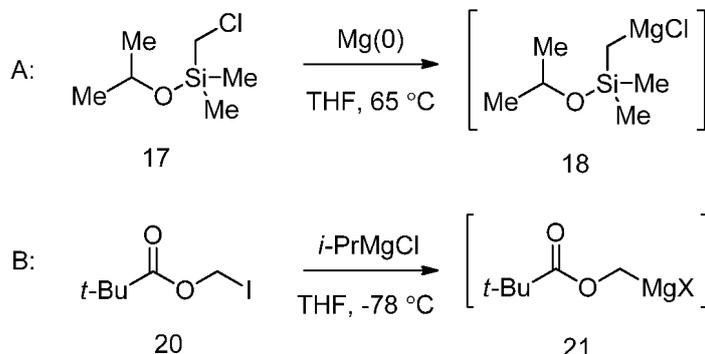
- 15 El Esquema de reacción X2 ilustra el proceso para preparar el compuesto de Fórmula 15 a partir del compuesto de tetra-O-bencil glucosa de Fórmula 10.

### Esquema X2



- 20 Como se representa en el Esquema X2, el compuesto de Fórmula 15 se prepara a partir de un compuesto de tetra-OBn-glucosa de Fórmula 10 en condiciones de oxidación de Albright-Goldman, anhídrido acético y dimetilsulfóxido, para proporcionar el compuesto de lactona de Fórmula 11 con rendimiento cuantitativo. Se mostró que otras condiciones oxidativas, tales como TPAP-NMO y TEMPO-NaOCl, también proporcionan el compuesto de lactona de Fórmula 11 en una escala preparativa. El compuesto de cetamida de Fórmula 15 se obtiene tratando el compuesto de lactona de Fórmula 11 con N-metilpiperazina para obtener el compuesto de amida correspondiente de Fórmula 9d seguido de condiciones oxidativas.

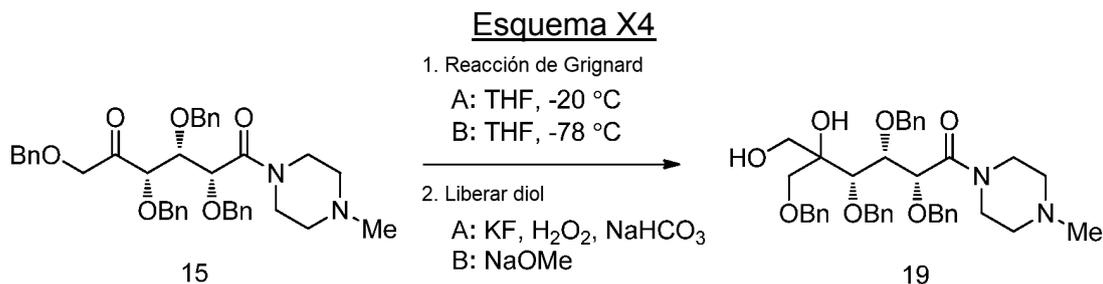
- 30 El Esquema X3 ilustra el proceso para preparar los reactivos de Grignard representados por la Fórmula 18 y la Fórmula 2, que son esencialmente sintones de hidroximetilo.

Esquema X3

- 5 Como se muestra en el Esquema X3, los reactivos de Grignard de Fórmula 18 y Fórmula 21 se preparan mediante el Enfoque A y el Enfoque B, respectivamente. El reactivo de Grignard de Fórmula 18 se prepara tratando clometilsiloxano de Fórmula 17 con metal de Mg (0) en tetrahidrofurano a 65 °C. El reactivo de Grignard de Fórmula 21 se prepara tratando el pivalato de yodometilo de Fórmula 20 con cloruro de isopropilmetilmagnesio en tetrahidrofurano a -75 °C.

10 El Esquema X4 ilustra el proceso de preparación del compuesto de diol de Fórmula 19 que implica tratar el compuesto de cetoamida de Fórmula 15 con cualquiera de los reactivos de Grignard de Fórmula 18, como se representa en la condición A o con el reactivo de Grignard de Fórmula 21, como se representa mediante la condición B.

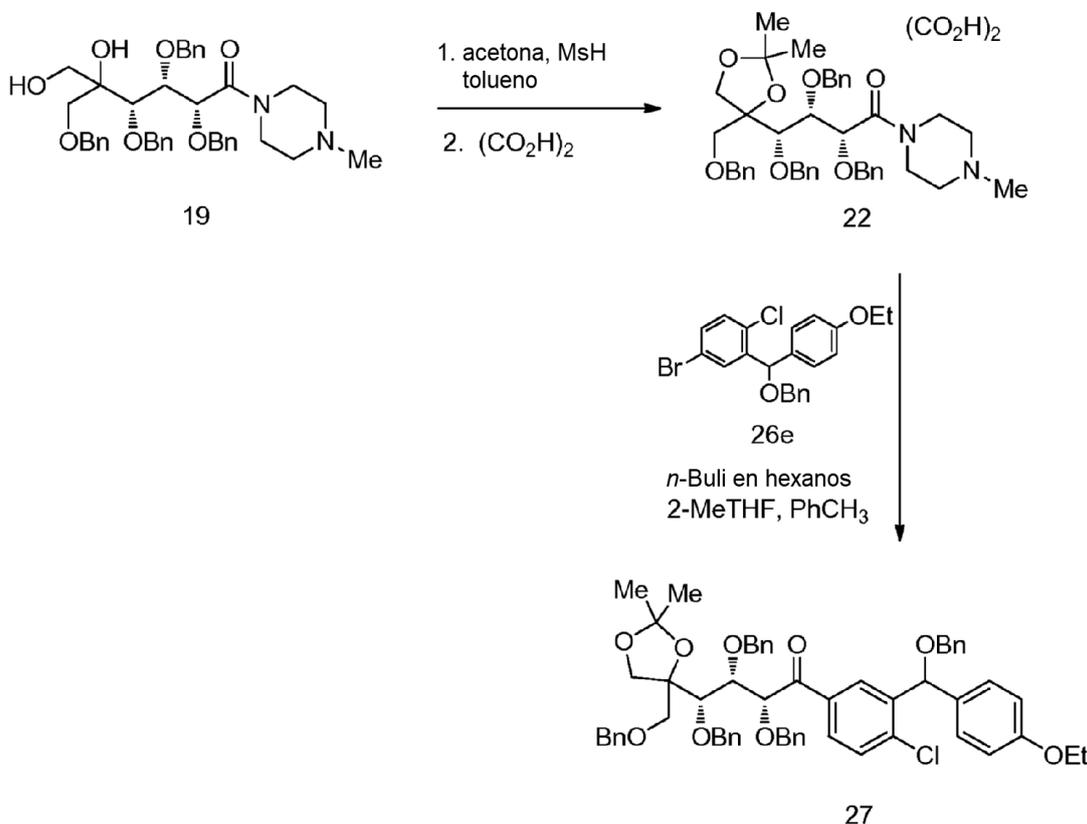
15



- 20 De acuerdo con el Esquema X4 en la condición A, el compuesto de cetoamida de Fórmula 15 se trata con el reactivo de Grignard de Fórmula 18 en tetrahidrofurano cerca de -20 °C, seguido de la liberación del compuesto de diol enmascarado de Fórmula 19 en condiciones de oxidación de Tamao-Fleming: cloruro de potasio, peróxido de hidrógeno y bicarbonato sódico. Como alternativa, el compuesto de diol de Fórmula 19 se obtiene al tratar el compuesto de cetoamida de Fórmula 15 con el reactivo de Grignard de Fórmula 21 en tetrahidrofurano a -78 °C, y después se trata la mezcla con metóxido sódico sólido en tolueno o ciclopentilmetil éter para liberar el compuesto de diol de Fórmula 19. Ambos reactivos de Grignard de Fórmula 18 y Fórmula 21 presentaron una excelente quimioselectividad para la adición a la funcionalidad cetona del compuesto de cetoamida de Fórmula 15. Sin embargo, la adición del reactivo de Grignard de Fórmula 21 al compuesto de cetoamida de Fórmula 15 mostró una selectividad facial excelente a -78 °C proporcionando una mezcla 95:5 de diastereómeros en C-5 del compuesto de Fórmula 19; mientras tanto, la adición del reactivo de Grignard de Fórmula 18 al compuesto de cetoamida de Fórmula 15 presentó una selectividad facial más modesta a -20 °C, lo que proporciona una mezcla 3:2 de diastereómeros en C-5 del compuesto de Fórmula 19.
- 30

El Esquema de reacción X5 ilustra el proceso de preparación del compuesto intermedio de Fórmula 22.

## Esquema X5



5 Como se representa en el Esquema X5, el compuesto intermedio de Fórmula 27 se prepara tratando el compuesto diol de Fórmula 19 con acetona y una cantidad catalítica de ácido metanosulfónico o ácido p-toulenosulfónico en tolueno como un aceite pegajoso. Para fines de purificación, el compuesto de sal de oxalato de Fórmula 22 se prepara

10 tratando el compuesto intermedio de Fórmula 22 con ácido oxálico para proporcionar una sal cristalina estable. La formación de la sal de oxalato proporcionó un mayor nivel de pureza para el compuesto intermedio 22 que se tradujo en un mayor rendimiento del proceso de la reacción de Grignard clave posterior. El compuesto intermedio 22 puede purificarse hasta una base libre cristalina del diastereómero de Fórmula 22 5R neutralizando la sal de oxalato cristalino de Fórmula 22 con hidróxido sódico acuoso en metil *tert*-butil éter, seguido de la retirada del agua mediante destilación azeotrópica con ciclohexano y el aislamiento de la base libre cristalina por filtración. Como alternativa, la sal de oxalato

15 cristalina de Fórmula 22 se puede neutralizar mediante tratamiento con fosfato sódico sólido o bicarbonato sódico acuoso saturado en tolueno a temperatura ambiente.

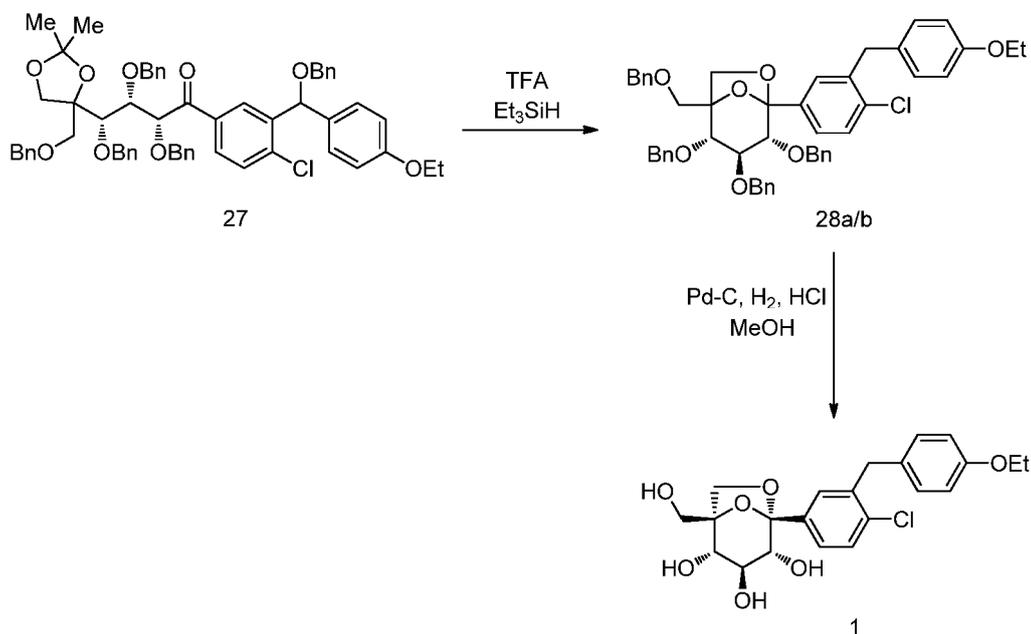
El compuesto aislado de Fórmula 22 se hace reaccionar con el nucleófilo de arilitio obtenido del tratamiento del compuesto de bromuro de arilo de Fórmula 26e. El nucleófilo de arilitio correspondiente del compuesto de Fórmula

20 26e se genera agregando *n*-butilitio en hexanos durante 10 minutos al compuesto de bromuro de arilo de Fórmula 26e en tolueno y 2-metil tetrahidrofurano a una temperatura inicial de -20 °C, manteniendo la temperatura interna por debajo de -15 °C a presión positiva de nitrógeno. Tras la finalización de la adición de *n*-butilitio, la mezcla de reacción resultante se agita durante 10 a 20 minutos antes de la adición de un compuesto de base libre de Fórmula 22a/b. El compuesto de base libre de Fórmula 22a/b en tolueno se añadió durante 10 minutos, mientras que se mantiene a una

25 temperatura interna por debajo de -15 °C. Tras la finalización de la reacción como se determinó por análisis por UHPLC, la reacción se detuvo con ácido clorhídrico 1 N y se calentó a 20 °C y se sometió a condiciones de tratamiento convencional para proporcionar el compuesto de Fórmula 27 en forma de una mezcla en bruto que se usó en la siguiente reacción como se describe en el Esquema X6 sin más purificación.

30 El Esquema de reacción X6 ilustra el proceso de preparación del compuesto de Fórmula 1.

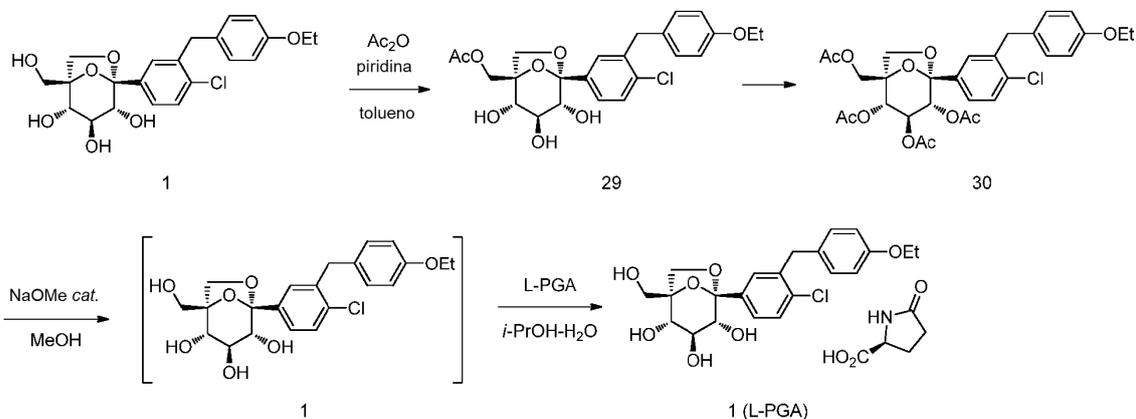
## Esquema X6



5 De acuerdo con el Esquema X6, el compuesto de Fórmula 1 se prepara sometiendo el compuesto no purificado de Fórmula 27 a una condición de desprotección reductora del ácido trifluoroacético y trietilsilano en tolueno a temperatura ambiente para proporcionar el compuesto intermedio de tetrahidropirano de Fórmula 28a/b como dos diastereoisómeros. La mezcla en bruto que contiene el compuesto de Fórmula 28a/b puede tomarse directamente en la siguiente etapa. El compuesto intermedio de Fórmula 28a/b se somete a un reactor de presión durante 18 horas a 10 0,34 MPa (50 psi) a 25 °C cargado con Pd al 5 %/C en metanol:tolueno (1:20), ácido clorhídrico acuoso al 36,5 % e hidrógeno para proporcionar la mezcla en bruto que contiene un solo compuesto isomérico de Fórmula 1. Normalmente, la mezcla en bruto se usa directamente en la etapa posterior como se ilustra en el Esquema X7. Como alternativa, la mezcla en bruto puede purificarse por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar un inhibidor SLGT2 analíticamente puro como un solo compuesto isomérico de Fórmula 1.

El Esquema X7 ilustra el proceso de preparación del compuesto cocristalino de Fórmula 1 (L-PGA). La utilización de la mezcla en bruto del compuesto de Fórmula 1 directamente al procedimiento de cocristalización con L-PGA proporcionó una pureza variable. Por lo tanto, la derivación del compuesto de Fórmula 1 para permitir la purificación a 20 través de la cristalización según sea necesario, como se describe en el Esquema X7.

## Esquema X7



25 Como se representa en el Esquema X7, el compuesto de monoacetato de Fórmula 29 se forma al tratar la mezcla cruda que contiene el compuesto de Fórmula 1 en tolueno con piridina y se enfría a -10 °C, después de lo cual 1 equivalente de un agente acilante, tal como anhídrido acético, se añade y posteriormente se calienta lentamente a

20 °C y se agita durante 18 horas. Para el compuesto de Fórmula 30, la mezcla en bruto que contiene el compuesto de Fórmula 1 en tolueno se trata con piridina, se enfría hasta 5 °C y se trata con un exceso de 4 equivalentes de anhídrido acético. La mezcla resultante se agita a 5 °C durante 1 hora, después a 20 °C durante 23 horas para proporcionar el compuesto de tetraacetato de Fórmula 30. El compuesto en bruto de Fórmula 30 se vuelve a cristalizar fácilmente a partir de varios disolventes, tal como isopropanol, se siembra con un compuesto de tetraacetato de Fórmula 30 para producir un sólido cristalino de color blanco.

Tras la mejora de la pureza, el compuesto de tetraacetato de Fórmula 30 se trata con metóxido sódico catalítico en metanol para proporcionar el compuesto desacilado activo de Fórmula 1 y se lleva directamente al proceso de cocrystalización sin purificación adicional. El compuesto no purificado de Fórmula 1 en metanol e isopropanol se trata con L-PGA en agua. La mezcla resultante se calienta a 80 °C y después se enfría hasta 40 °C a 3 °C/minuto y se siembra. La mezcla se granula durante 10 horas a 40 °C, después se enfría adicionalmente a 20 °C a 0,1 °C/minuto para proporcionar un sólido cristalino de color blanco de Fórmula 1 (L-PGA).

Las realizaciones de la invención se ilustran mediante los siguientes Ejemplos. Debe entenderse, sin embargo, que las realizaciones de la invención no se limitan a los detalles específicos de estos Ejemplos, ya que otras variaciones de los mismos serán conocidas, o serán evidentes a la luz de la presente descripción, para un experto en la materia.

### Ejemplos

A menos que se especifique otra cosa, los materiales de partida generalmente están disponibles de fuentes comerciales, tales como Aldrich Chemicals Co. (Milwaukee, WI), Lancaster Synthesis, Inc. (Windham, NH), Acros Organics (Fairlawn, NJ), Maybridge Chemical Company, Ltd. (Cornwall, Inglaterra), Tyger Scientific (Princeton, NJ), AstraZeneca Pharmaceuticals (Londres, Inglaterra) y Accela ChemBio (San Diego, CA).

#### Procedimientos experimentales generales

Los espectros de RMN se registraron en un Varian Unity™ 400 (disponible de Varian Inc., Palo Alto, CA) a temperatura ambiente a 400 MHz para el protón. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (delta) en relación con el disolvente residual como una referencia interna. Las formas de los picos se indican de la siguiente manera: s, singlete; d, doblete; dd, doblete de dobletes; t, triplete; c, cuadruplete; m, multiplete; sa o s a, singlete amplio; 2s, dos singletes; d a, doblete amplio. Los espectros de masas de ionización por electropulverización (ES) se obtuvieron en un instrumento Waters™ ZMD (gas portador: nitrógeno; disolvente A: agua/ácido fórmico al 0,01 %, disolvente B: acetonitrilo/ácido fórmico al 0,005 %; disponible de Waters Corp., Milford, MA). Los espectros de masas de alta resolución (HRMS) se obtuvieron en un tiempo de vuelo Agilent™ Modelo 6210. Cuando se describe la intensidad de cloro único o de iones que contienen bromo único, se observó la relación de intensidad esperada (aproximadamente 3:1 para iones que contienen <sup>35</sup>Cl/<sup>37</sup>Cl y 1:1 para iones que contienen <sup>79</sup>Br/<sup>81</sup>Br) y se da a intensidad solo del ion de masa inferior. En algunos casos solo se dan picos de RMN <sup>1</sup>H representativos.

La cromatografía en columna se realizó con gel de sílice Baker™ (40 micrómetros; J.T. Baker, Phillipsburg, NJ) o Gel de sílice 50 (EM Sciences™, Gibbstown, NJ) en columnas de vidrio o en columnas Flash 40 Biotage™ (ISC, Inc., Shelton, CT). La MPLC (cromatografía líquida de presión media) se realizó usando un sistema de purificación Biotage™ SP o Combiflash® Companion® de Teledyne™ Isco™; se usaron cartuchos Biotage™ SNAP KPsil o Redisep Rf sílice (de Teledyne™ Isco™) a baja presión de nitrógeno. La HPLC (cromatografía líquida de alta presión) se realizó usando un Shimadzu™ 10A LC-UV o un HPLC preparatorio Agilent™ 1100.

Excepto en donde se indique lo contrario, todas las reacciones se llevaron a cabo en una atmósfera inerte de gas nitrógeno usando disolventes anhidros. Además, salvo en donde se indique lo contrario, todas las reacciones se realizaron a temperatura ambiente (~23 °C).

Al realizar TLC (cromatografía de capa fina), R<sub>f</sub> se define como la relación de la distancia recorrida por el compuesto dividida por la distancia recorrida por el eluyente, R<sub>t</sub> (tiempo de retención).

Todas las reacciones se monitorizaron por cromatografía líquida de fase inversa usando una columna Waters Acquity LC/PDA/SQD equipada con una columna CSH Fenil-Hexilo (100 x 2,1 mm, 1,7 μm) con una temperatura de columna de 45 °C y un caudal de 0,4 ml/min. Se empleó un gradiente lineal de 30 minutos con condiciones iniciales de ácido trifluoroacético acuoso al 95 % y acetonitrilo al 5 % y condiciones finales de acetonitrilo al 100 %. Tiempos de retención aproximado (min): compuesto de Fórmula 22 (13,3 - 13,5), compuesto de Fórmula 26e (20,1), compuesto de Fórmula 27 (25,2 - 25,6), compuesto de Fórmula 28a/b (23,4 - 23,6), compuesto de Fórmula 1 (10,6), compuesto de Fórmula 29 (12,6), compuesto de Fórmula 30 (17,3).

Los patrones de difracción de rayos X en polvo del compuesto de monoacetato de Fórmula 29 (Figura 1) y el compuesto de tetraacetato de Fórmula 30 (Figura 2) se llevaron a cabo en un difractorómetro Bruker AXS - D8 Advance usando una fuente de radiación de Cu. El voltaje del tubo y el amperaje se ajustaron a 40 kV y 40 mA, respectivamente. La ranura de divergencia se fijó a 1 mm, mientras que la dispersión y las ranuras de recepción se ajustaron a 0,6 mm. La radiación difractada se detectó por un detector de centelleo. Los datos se recolectaron en el goniómetro Theta-

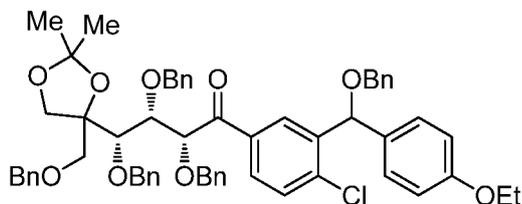
Theta en la longitud de onda Cu K $\alpha_1$  = 1,54056 Å de 3,0 a 40,0 grados 2-Theta usando un tamaño de paso de 0,040 grados y un tiempo de paso de 2,0 segundos. Las muestras se prepararon por colocación en un disco de níquel (Gasser & Sons, Inc. Commack, NY) y rotado durante la recolección de datos. Los datos se recopilaron y analizaron usando el software Bruker Diffrac Plus (versión 2.6). Se usó el software Bruker AXS DIFFRACplus Basic EVA 12 para visualizar y evaluar los difractogramas PXRD. Los archivos de datos PXRD (.raw) no se procesaron antes de la búsqueda máxima. En general, se usó un valor de umbral de 2,0 y un valor de ancho de 0,3 para realizar asignaciones de picos preliminares. Los resultados se resumen en la Tabla 2.

Tabla de definición de acrónimos

Acrónimo	Definiciones	Acrónimo	Definiciones
Ac	Acetilo	NaOMe	Metóxido sódico
Ac <sub>2</sub> O	Acético anhídrido	NMO	N-óxido de N-metilmorfolina
Bn	Bencilo	Ph	Fenilo
BnOH	Alcohol bencílico	PhCH <sub>3</sub>	tolueno
Bu	Butilo	PMB	p-Metoxibencilo
CPME	Ciclopentilmetil éter	Pr	Propilo
DMSO	Dimetilsulfóxido	SGLT2	cittransportador de glucosa sodio 2
DSC	Calorimetría diferencial de barrido	TEMPO	(2,2,6,6-Tetrametilpiperidin-1-il)oxilo
Et	Etilo	TFA	Ácido trifluoroacético
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento	THF	Tetrahidrofurano
L-PGA	ácido L-piroglutámico	TMS	Trimetilsililo
EM	Espectrometría de masas	TPAP	Perrutenato de tetrapropilamonio
MsOH	Ácido metanosulfónico	p-TsOH	Ácido p-toluenosulfónico
Me	Metilo	UHPLC	Cromatografía líquida de ultra alto rendimiento
2-Me THF	2-metil tetrahidrofurano		

## Ejemplo 1

(2R,3S,4S)-2,3,4-tris(benciloxi)-1-(3-((benciloxi)(4-etoxifenil)metil)-4-clorofenil)-4-(4-((benciloxi)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)butan-1-ona (27):



27

Degradación de la sal: Se combinaron oxalato de (2R,3S,4S)-2,3,4-tris(benciloxi)-4-(4-((benciloxi)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-1-(4-metilpiperazin-1-il)butan-1-ona (22) (10,09 g, 12,63 mmol) y tolueno (100 ml) en un recipiente de reacción adecuado para proporcionar una suspensión de color blanco a temperatura ambiente. Después se añadió lentamente una solución de bicarbonato sódico acuoso saturado (55 ml) a la suspensión de sal de oxalato y la mezcla resultante se dejó en agitación durante 10 minutos. La mezcla de reacción se transfirió en un embudo de decantación y la fase acuosa (pH 7) se retiró. La fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado adicional (20 ml, pH 9), después se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró hasta una solución de color naranja pardo (aprox. 15 ml).

Litiación: Se cargaron (2-((benciloxi)(4-etoxifenil)metil)-4-bromo-1-clorobenceno (26e) (6,49 g, 15,03 mmol), tolueno (60 ml) y tetrahidrofurano de 2-metilo (6,5 ml) a un segundo recipiente de reacción para proporcionar una solución incolora, transparente. Esta se enfrió a -20 °C con agitación a presión positiva de nitrógeno. Después, se añadió una solución de n-butilitio en hexano (2,5 mol/l, 6,5 ml) durante 10 minutos, mientras que se mantenía la temperatura interna por debajo de -15 °C. Después de que se completara la adición, la reacción se dejó en agitación durante 10-20 minutos antes de usarse en la etapa de arilación.

Arilación: Después se añadió la solución de la base libre (2R,3S,4S)-2,3,4-tris(benciloxi)-4-(4-((benciloxi)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-1-(4-metilpiperazin-1-il)butan-1-ona (22) en tolueno durante 10 minutos, mientras que se mantenía la temperatura interna por debajo de -15 °C. Después de que se completara la adición, el análisis por UHPLC confirmó la finalización de la reacción. Por lo tanto, la reacción se detuvo mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N

(50 ml) y después se calentó a 20 °C. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado (30 ml), se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró hasta un aceite de color naranja-pardo. El producto de aceite en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo/hexanos como eluyente para proporcionar una mezcla de estereoisómeros de (2R,3S,4S)-2,3,4-tris(benciloxi)-1-(3-((benciloxi)(4-etoxifenil)metil)-4-clorofenil)-4-((benciloxi)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)butan-1-ona (27) (10,83 g, 11,26 mmol, rendimiento del 89 %). Como alternativa, la solución parcialmente concentrada, en bruto de (2R,3S,4S)-2,3,4-tris(benciloxi)-1-(3-((benciloxi)(4-etoxifenil)metil)-4-clorofenil)-4-((benciloxi)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)butan-1-ona (27) puede usarse directamente sin cromatografía.

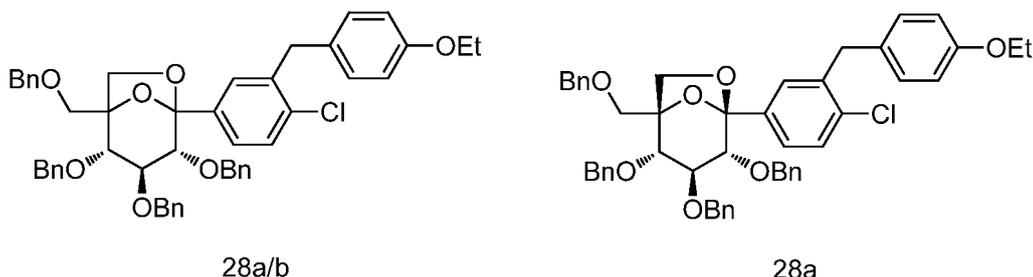
RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz, 25 °C): δ 8,47 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,31-7,15 (m, 25H), 7,03 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,77 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,00 (m, 2H), 4,69 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,64-4,53 (m, 4H), 4,49-4,30 (m, 14H), 3,94-3,89 (m, 4H), 3,88-3,85 (m, 4H), 3,71 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,69 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,51-3,43 (m, 4H), 1,29 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,26 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,25 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,10 (s, 3H).

RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, 150 MHz, 25 °C): δ 198,18, 197,96, 158,05, 139,91, 139,88, 138,33, 138,30, 137,83, 137,80, 137,76, 137,65, 137,58, 137,46, 137,41, 136,89, 136,76, 134,86, 134,74, 131,23, 131,18, 129,74, 129,69, 128,95, 128,89, 128,83, 128,62, 128,18, 128,16, 128,14, 128,01, 127,95, 127,79, 127,65, 127,60, 127,56, 127,50, 127,47, 127,46, 127,41, 127,28, 127,26, 127,20, 127,17, 127,11, 127,09, 127,06, 114,11, 108,84, 108,74, 84,73, 84,66, 84,37, 84,18, 78,94, 78,76, 78,36, 78,33, 78,10, 77,81, 74,17, 74,02, 73,78, 73,74, 72,58, 72,50, 72,11, 72,03, 71,58, 71,49, 70,01, 69,96, 68,09, 67,94, 62,85, 48,64, 27,10, 27,05, 26,74, 26,03, 14,49, 14,48.

HRMS: (IEN+) Calculado para C<sub>60</sub>H<sub>61</sub>Cl<sub>1</sub>O<sub>9</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup>: 983,38963, Encontrado: 983,39026.

### Ejemplo 2

(2S,3S,4R)-2,3,4-tris(benciloxi)-1-((benciloxi)metil)-5-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano (28a/b) y (1R,2S,3S,4R,5R)-2,3,4-tris(benciloxi)-1-((benciloxi)metil)-5-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano (28a):



Una solución de (2R,3S,4S)-2,3,4-tris(benciloxi)-1-(3-((benciloxi)(4-etoxifenil)metil)-4-clorofenil)-4-((benciloxi)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)butan-1-ona (27) (8,06 g, 8,38 mmol) y tolueno (40 ml) se trató con ácido trifluoroacético (3,2 ml) y trietilsilano (10,4 ml, 7,57 g, 65,11 mmol) a temperatura ambiente en un recipiente de reacción adecuado. Después de completarse la reacción, de acuerdo con el análisis UHPLC-EM, se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado. Las capas se separaron, la fase orgánica se lavó con agua y cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró hasta un aceite. El aceite en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo:hexanos como eluyente para proporcionar el estereoisómero principal, 28a (5,56 g). Como alternativa, la solución parcialmente concentrada, en bruto de (2S,3S,4R)-2,3,4-tris(benciloxi)-1-((benciloxi)metil)-5-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano (28a/b) puede usarse directamente sin cromatografía. Datos para el estereoisómero principal, 28a:

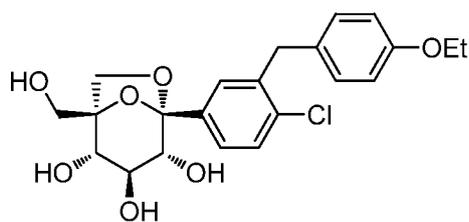
RMN <sup>1</sup>H (28a, DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz, 25 °C): δ 7,43 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,71-7,14 (m, 21H), 7,03 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 6,73 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,56 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,21 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 4,14 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,96 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,91 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,86 (s, 1H), 3,71 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 3,64 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,61 (s, 1H), 3,57 (s, 1H), 1,27 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

RMN <sup>13</sup>C (28a, DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz, 25 °C): δ 156,8, 138,1, 138,0, 137,92, 137,88, 137,61, 132,8, 131,1, 129,4, 128,8, 128,6, 128,33, 128,28, 128,15, 128,1, 127,9, 127,8, 127,68, 127,66, 127,63, 127,58, 127,51, 127,4, 125,6, 114,2, 106,5, 82,7, 76,8, 75,1, 74,5, 72,9, 71,3, 71,1, 70,9, 68,9, 68,3, 62,8, 37,5, 14,6.

HRMS (28a): (IEN+) Calculado para C<sub>50</sub>H<sub>49</sub>Cl<sub>1</sub>O<sub>7</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup>: 819,30590, Encontrado: 819,30676.

### Ejemplo 3

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol (1):



1

Un reactor a presión se cargó con Pd al 5 % Pd/C (Johnson Matthey tipo A5R87L, 20 % en peso, 2,8 g). Después, se añadió una solución de tetra-O-bencil éter isómeros de (2S,3S,4R)-2,3,4-tris(benciloxi)-1-((benciloxi)metil)-5-(4-cloro-3-(4-etoxybenzyl)fenil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano (28a/b) (14 g, 17,55 mmol) en metanol (2 ml/g, 28 ml) y tolueno (40 ml/g, 560 ml), seguido de ácido clorhídrico acuoso al 36,5 % (2,39 ml). El recipiente se purgó sucesivamente con nitrógeno (4x) e hidrógeno (4x) y después la suspensión se calentó a 25 °C. Después, el recipiente se presurizó a 0,34 MPa (50 psi) con hidrógeno y se agitó durante 18 horas. Después, el recipiente se purgó con nitrógeno (4x). El catalizador se retiró por filtración y la torta se lavó con metanol. El análisis por UHPLC indicó la conversión completa a (1S,2S,3S,4R,5S)-5-(4-cloro-3-(4-etoxybenzyl)fenil)-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol (1). Normalmente, el producto en bruto se usó directamente en la etapa posterior; sin embargo, una porción de la mezcla se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar una muestra analíticamente pura de (1S,2S,3S,4R,5S)-5-(4-cloro-3-(4-etoxybenzyl)fenil)-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol (1) en forma de un sólido de color blanco después de la concentración.

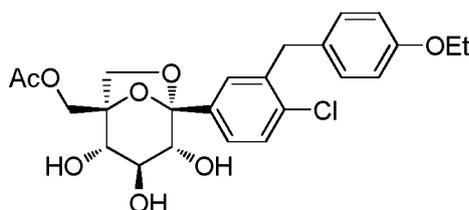
RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz, 25 °C): δ 7,40 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,19 (d, J = 5,5, 1H), 4,97 (d, J = 5,6, 1H), 4,89 (d, J = 6,7, 1H), 4,75 (t, J = 6,0, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,98 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 3,97 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 3,63 (dd, J = 12,4, 6,0 Hz, 1H), 3,54 (dd, J = 7,9, 5,5 Hz, 1H), 3,49 (dd, J = 12,4, 6,0 Hz, 1H), 3,46 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 3,43 (td, J = 7,9, 5,6 Hz, 1H), 3,40 (dd, J = 7,8, 6,8 Hz, 1H), 1,30 (t, J = 6,9, 3H).

RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, 150 MHz, 25 °C): δ 156,8, 138,0, 137,6, 132,5, 131,0, 129,5, 129,2, 128,3, 126,1, 114,2, 107,6, 84,9, 77,3, 76,0, 71,4, 66,1, 62,8, 59,8, 37,5, 14,6.

HRMS: (IEN<sup>-</sup>) Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>ClO<sub>7</sub> (M-H)<sup>-</sup>: 435,12160, Encontrado: 435,11993.

#### Ejemplo de referencia 4

((1R,2S,3S,4R,5S)-5-(4-cloro-3-(4-etoxybenzyl)fenil)-2,3,4-trihidroxi-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-1-il)macetato de etilo (29):



Una solución de (1S,2S,3S,4R,5S)-5-(4-cloro-3-(4-etoxybenzyl)fenil)-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol (1) (26,4 g, 60,43 mmol) en tolueno (270 ml) y piridina (6,6 ml) se cargó en un recipiente de reacción adecuado. La solución se enfrió a -10 °C y después se añadió anhídrido acético (5,8 ml, 1 equivalente) durante 5 minutos. La reacción se agitó durante 60 minutos a -10 °C, y después se calentó lentamente hasta 20 °C y se agitó durante 18 horas para proporcionar una suspensión. Después se añadió tolueno (100 ml), seguido de agua (200 ml). Después de agitar durante 15 minutos, la capa de agua se retiró y los sólidos se recogieron por filtración. La torta se lavó con más agua y tolueno, los sólidos se secaron al vacío a temperatura ambiente para proporcionar ((1R,2S,3S,4R,5S)-5-(4-cloro-3-(4-etoxybenzyl)fenil)-2,3,4-trihidroxi-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-1-il)macetato de etilo (29) en forma de un sólido de color blanco (19,2 g). UHPLC/EM: producto al 97,6 %, isómero de acetato C-4 al 2,0 %, (1S,2S,3S,4R,5S)-5-(4-cloro-3-(4-etoxybenzyl)fenil)-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol al 0,4 %.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz, 25 °C): δ 7,400 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,398 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,50 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 5,10 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,01 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,07 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,06 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,97 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,58 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 3,50 (dd, J = 7,4, 0,9 Hz, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,29 (t, J = 7 Hz, 3H). RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz, 25 °C): δ 170,1, 156,9, 137,8, 137,6, 132,7, 131,1, 129,6, 129,2, 128,5, 126,1, 114,3, 108,2, 82,8, 77,2, 75,7, 71,2, 66,4, 62,8, 62,0, 37,6, 20,6, 14,7.

HRMS: (IEN<sup>+</sup>) Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>ClO<sub>8</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 479,14672, Encontrado: 479,14630.

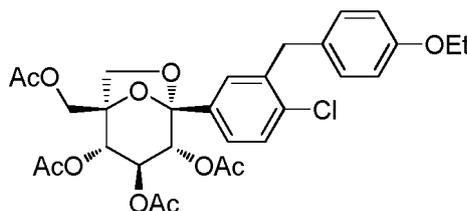
Tabla 2. Lista de picos de difracción de rayos X en polvo del compuesto de fórmula 29

Intensidad de selección del pico del compuesto de Fórmula 29 $\geq$ 20 %	
Ángulo ( $2^\circ$ -Theta)	% de intensidad* (relativa)
5,8	100
6,4	22,3
11,6	20,1
13,7	20,3
14,4	21,3
15,0	25,5
16,0	74,1
16,6	42,8
17,4	46,9
19,3	26,8
19,9	32,1
21,0	20,7
21,6	73,7
23,7	34,7

\*Las intensidades de pico pueden cambiar dependiendo del tamaño del cristal y el hábito

**Ejemplo de referencia 5**

- 5 triacetato de (1R,2S,3S,4R,5S)-1-(acetoximetil)-5-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triilo (30):



30

- 10 Una solución de (1S,2S,3S,4R,5S)-5-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triilo (1) (83 g, 189,98 mmol), tolueno (830 ml) y piridina (122 ml) se enfrió a 5 °C con agitación. Después se añadió acético anhídrido (108 ml, 6 equivalentes) durante 15 minutos. Después de que se completara la adición, la reacción se agitó a 5 °C durante 1 hora, después a 20 °C durante 23 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió hasta 5 °C, donde se añadió agua (800 ml) durante 10 minutos. La mezcla resultante se agitó a 5 °C durante 15 minutos, después se calentó a 20 °C antes de que las fases se separaran. Después, la fase orgánica se lavó con agua (500 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a 40 °C/6,67 kPa (50 torr) hasta un aceite. Se añadió isopropanol (1,2 l) y la mezcla sólido-líquida resultante se calentó a 60 °C para proporcionar una solución. Esta solución se enfrió a 45 °C durante 1 hora y después se sembró con triacetato de (1R,2S,3S,4R,5S)-1-(acetoximetil)-5-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triilo (30) (50 mg). Esto dio como resultado la formación de una suspensión espesa que se diluyó mediante la adición de isopropanol (100 ml). Los sólidos se recogieron después de 1 hora a 20 °C; la torta se lavó con isopropanol (2x 100 ml) y se secó al vacío para proporcionar triacetato de (1R,2S,3S,4R,5S)-1-(acetoximetil)-5-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triilo (30) en forma de un sólido cristalino de color blanco (102,0 g, 168,59 mmol, rendimiento del 89 %). pureza UHPLC/EM: 99,6 %, triacetato al 0,4 %. Los licores de cristalización se concentraron hasta 300 ml a 40 °C/5,33 kPa (40 torr). La suspensión resultante se agitó a 20 °C durante 1 hora y después, los sólidos se recogieron, se lavaron con isopropanol y se secaron al vacío a 20 °C. Esto proporcionó un segundo cultivo de triacetato de (1R,2S,3S,4R,5S)-1-(acetoximetil)-5-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triilo (30) (6,2 g) de pureza ligeramente inferior (pureza UHPLC/EM: 93,7 %, triacetato al 6,3 %).
- 30 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz, 25 °C):  $\delta$  7,46 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 1H), 7,39 (d,  $J$  = 2,1 Hz, 1H), 7,33 (dd,  $J$  = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,06 (d,  $J$  = 8,6 Hz, 2H), 6,83 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 2H), 5,35 (dd,  $J$  = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 5,25 (t,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 5,19 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 4,47 (d,  $J$  = 12,8 Hz, 1H), 4,34 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 4,04 (d,  $J$  = 12,8 Hz, 1H), 4,03 (d,  $J$  = 15,2 Hz, 1H), 3,97 (d,  $J$  = 15,2 Hz, 1H), 3,97 (c,  $J$  = 7,0 Hz, 2H), 3,79 (dd,  $J$  = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 2,02 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,92 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 1,29 (t,  $J$  = 7 Hz, 3H).
- 35 RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz, 25 °C):  $\delta$  169,71, 169,70, 169,1, 168,6, 157,0, 138,6, 134,4, 133,9, 130,9, 129,5, 129,2, 128,7, 125,4, 114,3, 106,9, 82,6, 74,8, 72,2, 68,7, 67,9, 62,9, 60,4, 37,4, 20,39, 20,36, 20,32, 19,9, 14,6.

HRMS: (IEN+) Calculado para C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>1</sub>O<sub>11</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup>: 627,16036, Encontrado: 627,16211.

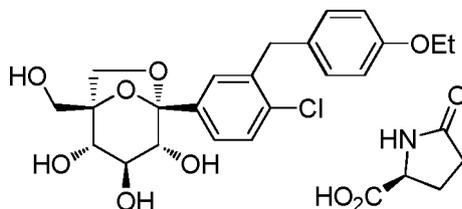
Tabla 3. Lista de picos de difracción de rayos X en polvo del compuesto de fórmula 30

Intensidad de selección del pico del compuesto de Fórmula 30 ≥ 5 %	
Ángulo (2°-Theta)	% de intensidad* (relativa)
5,7	100
9,7	27,7
10,1	24
10,8	5,6
11,5	22,4
14,9	7
17,4	5,5
20,5	20,8
21,4	35,3
22,3	6,8
22,8	6,5
24,6	19,1
25,2	5,7
26,1	27
28,0	5,3
29,3	5,1
30,1	6,8
31,5	5,6

\*Las intensidades de pico pueden cambiar dependiendo del tamaño del cristal y el hábito

## 5 Ejemplo de referencia 6

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol, compuesto con ácido (S)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico (1 (L-PGA)): (1:1)



1 (L-PGA)

10

Desacetilación: A una solución en agitación de NaOMe (0,5 M en MeOH, 0,65 ml) en MeOH (40 ml) a 20 °C se le añadió triacetato de (1R,2S,3S,4R,5S)-1-(acetoximetil)-5-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triolo (30) (20,0 g, 33,06 mmol) en dos porciones sólidas preparadas por 15 minutos. Las adiciones proporcionaron una suspensión que dio paso a una solución después de unos minutos. Después de agitar durante

15

aprox. 3 horas, el análisis por UHPLC-EM de una alícuota indicó <2 % del intermedio ((1R,2S,3S,4R,5S)-5-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-2,3,4-trihidroxi-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-1-il)macetato de etilo combinado, por lo que la solución en bruto se llevó directamente a la siguiente etapa de cocrystalización. Para los fines de la caracterización, una pequeña porción de la mezcla se concentró a sequedad en un rotovap y después se secó adicionalmente a alto vacío,

20

para proporcionar (1S,2S,3S,4R,5S)-5-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol amorfo (1) en forma de una masa sólida de color blanco.

20

25

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 600 MHz, 25 °C): δ 7,40 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,83 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 5,19 (d, *J* = 5,5, 1H), 4,97 (d, *J* = 5,6, 1H), 4,89 (d, *J* = 6,7, 1H), 4,75 (t, *J* = 6,0, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,98 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,97 (c, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,63 (dd, *J* = 12,4, 6,0 Hz, 1H), 3,54 (dd, *J* = 7,9, 5,5 Hz, 1H), 3,49 (dd, *J* = 12,4, 6,0 Hz, 1H), 3,46 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,43 (td, *J* = 7,9, 5,6 Hz, 1H), 3,40 (dd, *J* = 7,8, 6,8 Hz, 1H), 1,30 (t, *J* = 6,9, 3H).

RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 150 MHz, 25 °C): δ 156,8, 138,0, 137,6, 132,5, 131,0, 129,5, 129,2, 128,3, 126,1, 114,2, 107,6, 84,9, 77,3, 76,0, 71,4, 66,1, 62,8, 59,8, 37,5, 14,6.

HRMS: (IEN<sup>-</sup>) Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>1</sub>O<sub>7</sub> (M-H)<sup>-</sup>: 435,12160, Encontrado: 435,11993.

**Formación de cocrystal:** Una solución de (1S,2S,3S,4R,5S)-5-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol (1) (4,80 g, 10,99 mmol) en MeOH (17,3 ml) se concentró al vacío (4 kPa (30 Torr)) a 40 °C hasta un volumen mínimo. El residuo se recogió en i-PrOH (18,7 ml) y la solución resultante se pasó a través de un filtro sin manchas en un recipiente de reacción adecuado. La solución se calentó a 60 °C cuando se añadió agua (18,7 ml). En un segundo recipiente de recipiente de reacción, se disolvió ácido L-piroglutámico (3,91 g, 30,28 mmol) en agua (56,2 ml). Esta solución se pasó a través de un filtro sin manchas en el reactor que contenía (1S,2S,3S,4R,5S)-5-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol (1). La mezcla resultante se calentó a 80 °C y después se enfrió a 40 °C a 3 °C/minuto y se sembró. La mezcla se granuló durante 10 horas a 40 °C y después se enfrió hasta 20 °C a 0,1 °C/min. La suspensión resultante de color blanco se aisló en un filtro de Coors, se lavó con tolueno (2x 9,8 ml) y se secó al vacío a 55 °C durante 4 horas para proporcionar el cocrystal (1S,2S,3S,4R,5S)-5-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol con ácido (S)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico en forma de un sólido cristalino de color blanco (1 (L-PGA)) (5,26 g, 9,29 mmol, rendimiento del 85 %).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 600 MHz, 25 °C): δ 7,90 (s a, 1H), 7,40 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,83 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 5,19 (s a, 1H), 4,97 (s a, 1H), 4,90 (s a, 1H), 4,75 (s a, 1H), 4,06 (ddd, *J* = 9,0, 4,3, 0,7 Hz, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,98 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,97 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,63 (dd, *J* = 12,5, 4,5 Hz, 1H), 3,54 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,49 (dd, *J* = 12,5, 4,5 Hz, 1H), 3,46 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,43 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 3,40 (dd, *J* = 7,9, 5,5 Hz, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,12 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,30 (t, *J* = 7,0, 3H).

RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 150 MHz, 25 °C): δ 176,9, 174,3, 156,8, 138,0, 137,6, 132,5, 131,0, 129,5, 129,2, 128,3, 126,1, 114,2, 107,6, 84,9, 77,3, 76,0, 71,4, 66,1, 62,8, 59,8, 54,6, 37,5, 28,9, 24,5, 14,6.

HRMS: (IEN<sup>-</sup>) Calculado para C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>1</sub>O<sub>10</sub> (M-H): 564,16420, Encontrado: 564,16315.

Se obtuvieron cristales individuales mediante un método de evaporación de disolvente lento usando acetato de etilo como disolvente. El API se disolvió en acetato de etilo calentando la solución a aproximadamente 50-60 °C hasta obtener una solución transparente. La solución se mantuvo a temperatura ambiente durante la lenta evaporación del disolvente. Análisis de rayos X de un solo cristal. Se examinó un cristal representativo y se recogió un conjunto de datos de 1 Å (sen máximo  $\Theta/\lambda = 0,5$ ) en un difractómetro Bruker APEX. Se recolectaron pares de Friedel para facilitar la determinación de la configuración absoluta. Los factores de dispersión atómica se tomaron de las Tablas Internacionales para Cristalografía. Véase, International Tables for Crystallography, Vol. C, págs. 219, 500, Kluwer Academic Publishers, 1992. Todos los cálculos cristalográficos fueron facilitados por el sistema SHELXTL. Véase, SHELXTL, Versión 5.1, Bruker AXS, (1997). Todos los datos de difracción se recogieron a temperatura ambiente. El cristal pertinente, la recopilación de datos y el refinamiento se resumen en la Tabla 1 a continuación.

35

Tabla 1

Datos de cristal y refinamiento de la estructura para el Ejemplo 6.

Formula empírica	C <sub>27</sub> H <sub>32</sub> Cl NO <sub>10</sub>	
Peso de la fórmula	565,99	
Temperatura	298(2) K	
Longitud de onda	1,54178 Å	
Sistema cristalino	Ortorrónica	
Grupo espacial	P2(1) 2(1) 2(1)	
Dimensiones de la celdilla unidad	a = 7,4559(2) Å	$\alpha = 90^\circ$ .
	b = 12,8477(4) Å	$\beta = 90^\circ$ .
	c = 27,9870(8) Å	$\gamma = 90^\circ$ .
Volumen	2680,91 (13) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Densidad (calculada)	1,402 Mg/m <sup>3</sup>	
Coefficiente de absorción	1,776 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	1192	
Tamaño del cristal	0,42 x 0,34 x 0,19 mm <sup>3</sup>	
Intervalo theta para recolección de datos	3,16 a 69,44°.	
Reflexiones recogidas	17640	
Reflexiones independientes	4810 [R(int) = 0,0484]	
Integridad de theta = 50,43°	98,0 %	
Corrección de absorción	Corrección de absorción empírica	
Transmisión máx. y mín.	0,7313 y 0,5226	

(continuación)

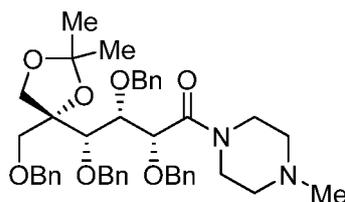
Datos de cristal y refinamiento de la estructura para el Ejemplo 6.

Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa en F <sup>2</sup>
Datos / restricciones / parámetros	4810/ 6 / 371
Bondad de ajuste en F <sup>2</sup>	1,029
Índices finales R [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0,0382, wR2 = 0,0988
índices R (todos los datos)	R1 = 0,0432, wR2 = 0,1023
Parámetro de estructura absoluta	-0,002(15)
Mayor pico dif. y agujero	0,341 y -0,190 e.Å <sup>-3</sup>

Se obtuvo una estructura de prueba por métodos directos. Esta estructura de prueba refinada rutinariamente. Las posiciones de hidrógeno se calcularon siempre que fue posible. Los hidrógenos metílicos se ubicaron por diferencia de las técnicas de Fourier y luego se idealizaron. Los parámetros de hidrógeno se añadieron a los cálculos del factor de estructura, pero no se refinaron. Los desplazamientos calculados en los ciclos finales de refinamiento de mínimos cuadrados fueron todos menos de 0,1 de las desviaciones estándar correspondientes. La estructura refinada se trazó usando el paquete de trazado SHELXTL (Figura 3). La configuración absoluta fue determinada por el método de Flack. Véase, Flack, H.D., Acta Crystallogr., A39, 876, (1983).

### 10 Ejemplo 7

(2R,3S,4S)-2,3,4-tris(benciloxi)-4-((R)-4-((benciloxi)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-1-(4-metilpiperazin-1-il)butan-1-ona (Fórmula 22 diastereómero 5R)



15

Fórmula 22 diastereómero 5R

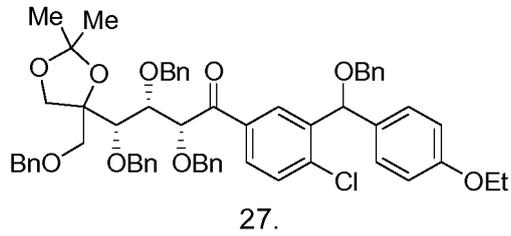
Una suspensión de oxalato de Fórmula 22 preparado a través del reactivo de Grignard de fórmula 21 preparado por el Enfoque B (150,0 g, 188,0 mmol) en metil *tert*-butil éter (1,5 l) se cargó con NaOH 1 N (405 ml, 405 mmol) y agua (405 ml). La mezcla resultante se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 40 °C durante 30 min para proporcionar una solución de color pardo. Las fases se separaron, la capa orgánica se lavó con agua (500 ml) y después se concentró a 45 °C/20 kPa (150 torr) hasta un volumen de aprox. 450 ml. Después, se añadió ciclohexano (500 ml) y la mezcla se concentró a presión atmosférica hasta un volumen de aprox. 400 ml (temperatura interna 78 °C). Se añadió ciclohexano adicional (500 ml) y la destilación se repitió hasta un volumen final de aprox. 550 ml (temperatura interna aprox. 83 °C). Después, la solución se enfrió hasta aprox. 40 °C y se añadieron cristales de siembra (base libre, 500 mg). La suspensión resultante clara se agitó a 40 °C durante aprox. 2 h, después se enfrió a 12 °C durante 4 h y se agitó con baja agitación (100 rpm) durante 18 h. La suspensión espesa resultante se filtró, los sólidos se lavaron con ciclohexano (3x 80 ml) y se secaron al vacío (30 °C/5,33 kPa (40 torr)) para proporcionar la base libre (115,7 g, 87 %) en forma de cristales de color blanquecino. El diastereómero menor no se detectó por UHPLC. Pureza >99,5 % (UHPLC-EM). Punto de fusión 87 °C.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz, 25 °C): 7,38-7,19 (m, 20H), 4,78 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 4,76 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 4,63 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 4,62 (d, *J* = 7,17 Hz, 1H), 4,61 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 4,56 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 4,53 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 4,51 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 4,49 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 4,18 (d, *J* = 7,17 Hz, 2,87 Hz, 1H), 3,92 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 3,86 (d, *J* = 2,87 Hz, 1H), 3,66 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 3,64 (a, 1H), 3,55 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 3,53-3,44 (a, 2H), 3,47 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 3,39 (a, 1H), 2,29-2,04 (a, 4H), 2,08 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,17 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 125,8 MHz, 25 °C): 167,1, 138,7, 138,2, 137,9, 137,5, 128,17, 128,15, 128,1, 128,0, 127,8, 127,60, 127,57, 127,43, 127,36, 127,04, 127,01, 108,2, 85,4, 81,3, 78,6, 78,1,74,3, 73,6, 72,7, 71,7, 71,3, 67,2, 54,5, 54,2, 45,4, 44,6, 41,5, 27,4, 26,0. HRMS: (IEN<sup>+</sup>) Calculado para C<sub>43</sub>H<sub>53</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 709,38473, Encontrado: 709,38407.

35

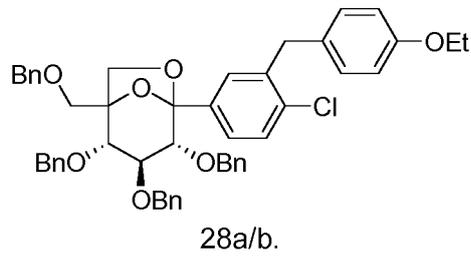
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula 27



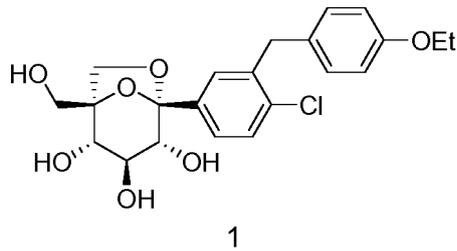
5

2. Un compuesto de fórmula 28a/b

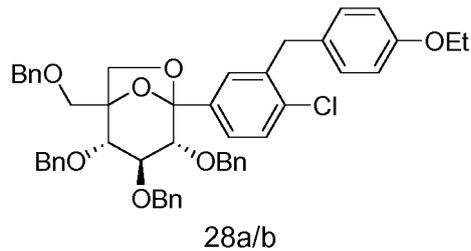


10

3. Un método para preparar un compuesto de fórmula 1



15 que comprende tratar un compuesto de fórmula 28a/b



con un agente de hidrogenólisis.

20

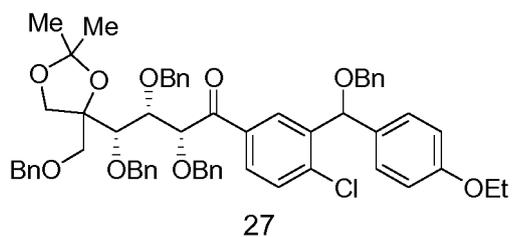
4. El método de la reivindicación 3, en donde el agente de hidrogenólisis es hidrógeno en presencia de paladio.

5. El método de la reivindicación 4 en donde el compuesto se trata usando condiciones ácidas.

25

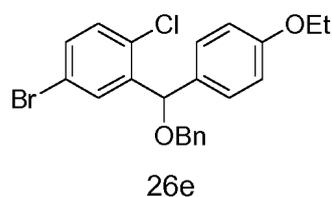
6. El método de la reivindicación 5 que comprende adicionalmente tratar el compuesto de fórmula 28a/b con un ácido.

7. El método de la reivindicación 3 que comprende adicionalmente preparar el compuesto de fórmula 28a/b reduciendo un compuesto de fórmula 27



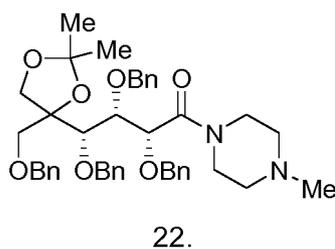
con un ácido y un agente reductor.

- 5 8. El método de la reivindicación 7 en donde el ácido es ácido trifluoroacético y el agente reductor es trietilsilano.
9. El método de la reivindicación 7 que comprende adicionalmente preparar el compuesto de fórmula 27 haciendo reaccionar el compuesto de fórmula 26e



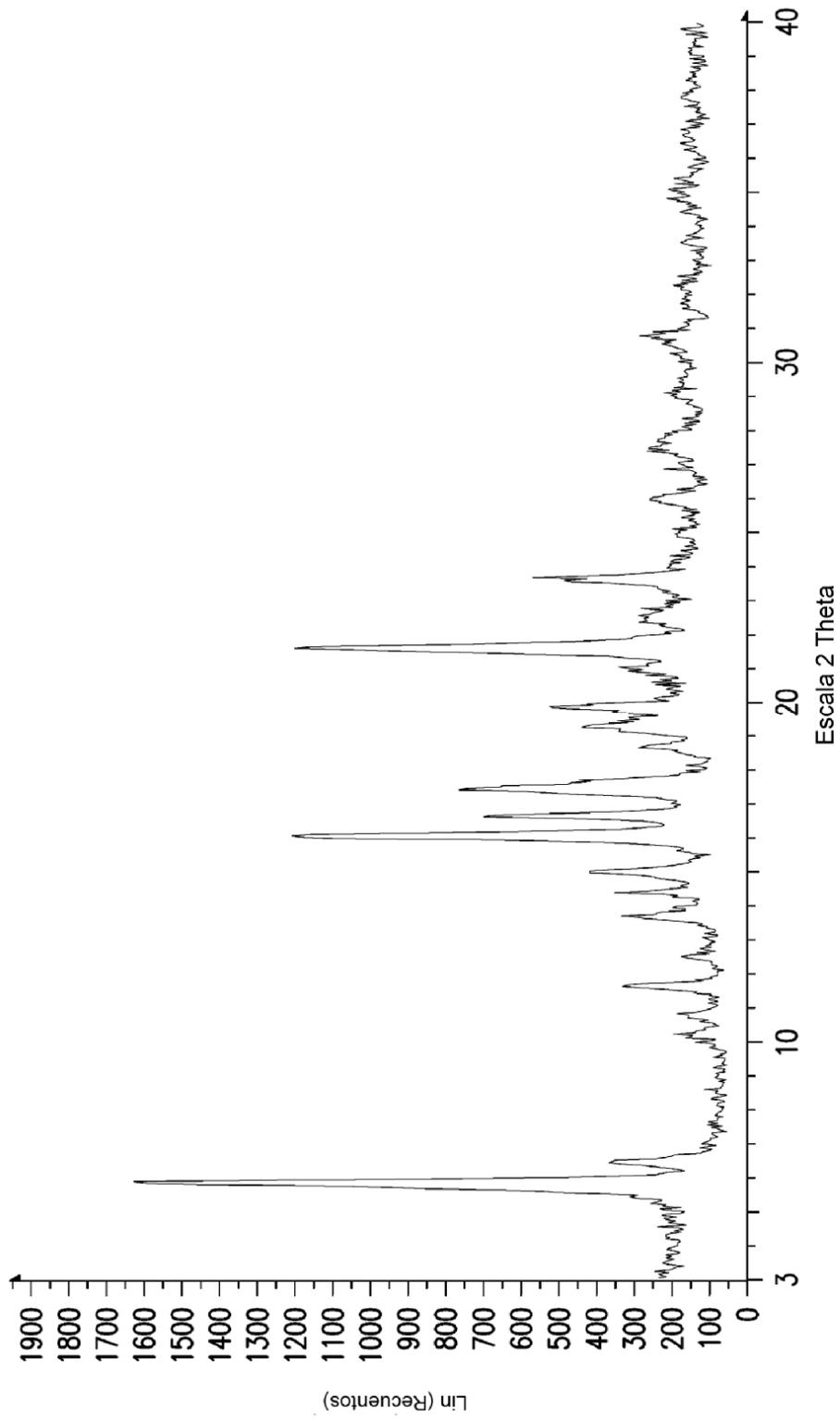
10

con un agente de intercambio de metal halógeno y un compuesto de fórmula 22



15

10. El método de la reivindicación 9 en donde el agente de intercambio de metal halógeno es n-butillitio o hexillitio



**FIG.1**

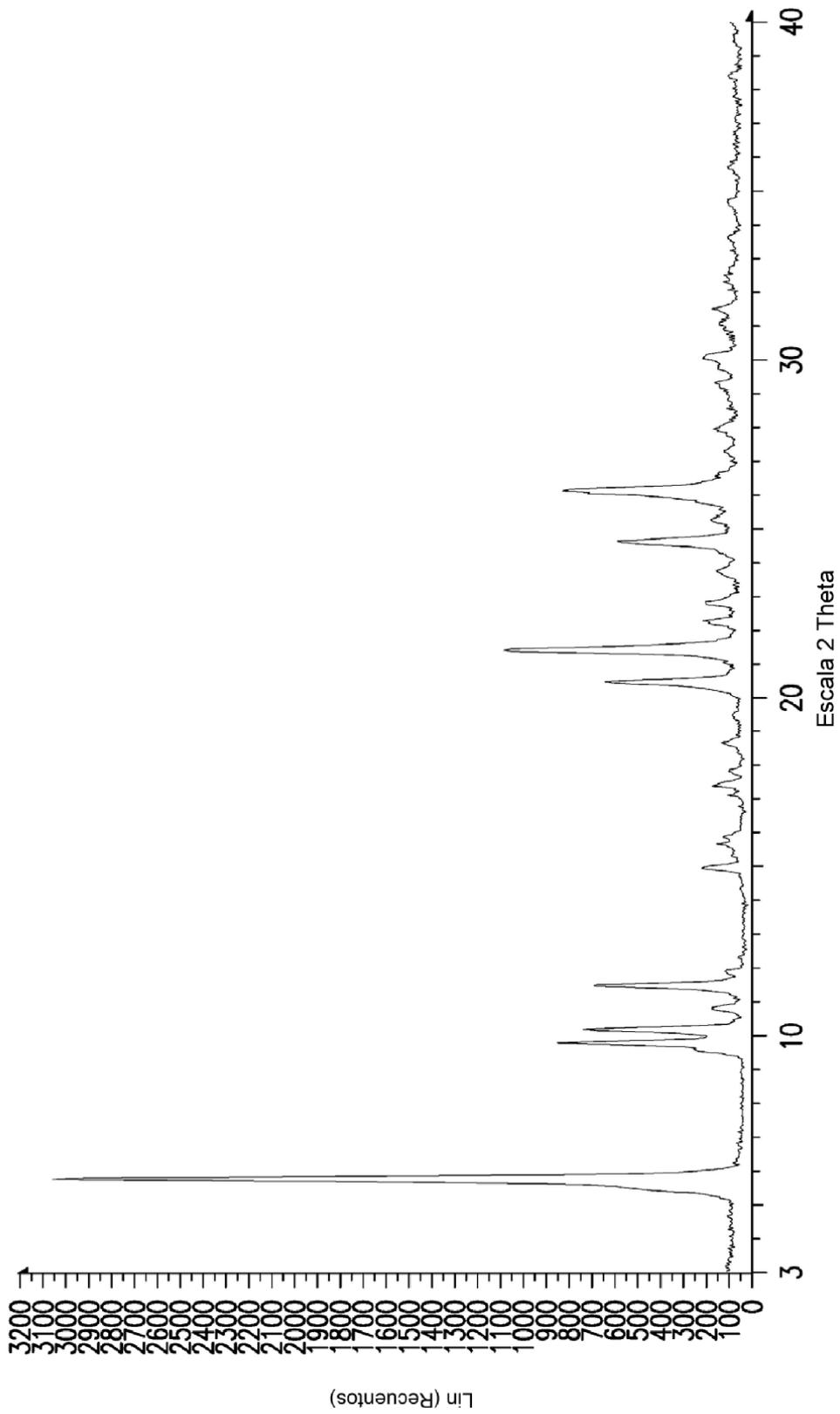


FIG.2

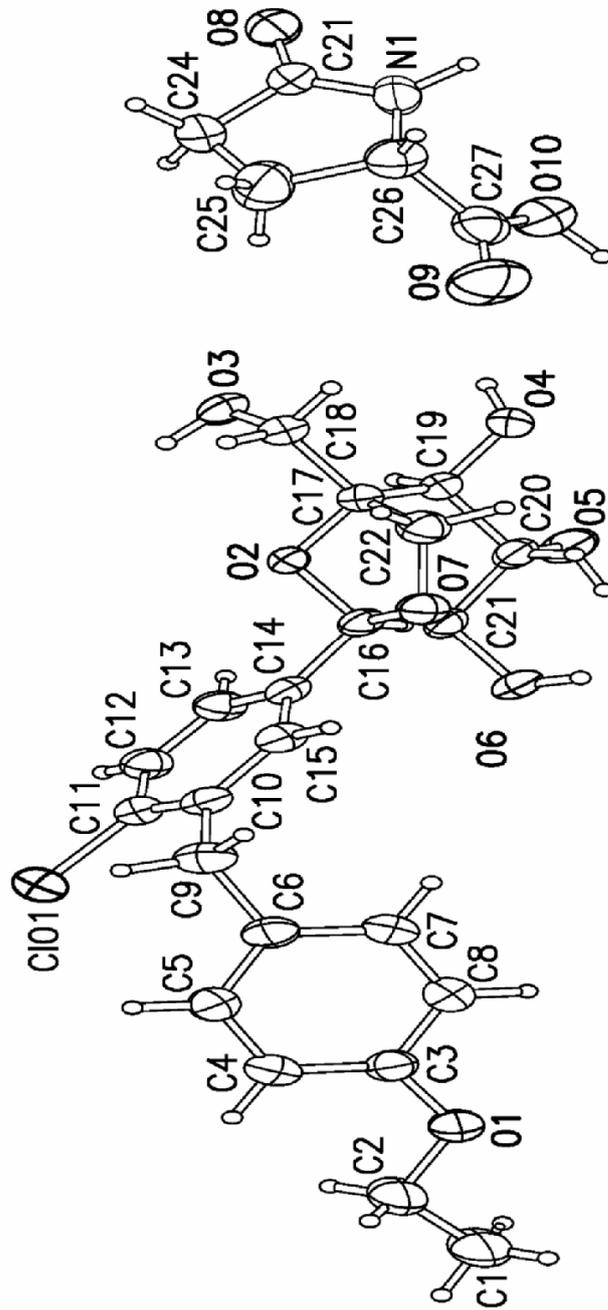


FIG.3