

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 911 447**

51 Int. Cl.:
C07D 471/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.11.2017 PCT/IB2017/001594**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.05.2018 WO18087602**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.11.2017 E 17838138 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.01.2022 EP 3538530**

54 Título: **Resolución de derivados de diazaspiro[4.5]decano ópticamente activos**

30 Prioridad:
09.11.2016 US 201662419557 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.05.2022

73 Titular/es:
**ALTAVANT SCIENCES GMBH (100.0%)
Viaduktstrasse 8
4051 Basel, CH**

72 Inventor/es:
**GOLDBERG, DANIEL, R. y
DE LOMBAERT, STEPHANE**

74 Agente/Representante:
ARIAS SANZ, Juan

ES 2 911 447 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

Resolución de derivados de diazaspiro[4.5]decano ópticamente activos

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de productos intermedios útiles para la preparación de compuestos espirocíclicos que son inhibidores de la triptófano hidroxilasa (TPH), particularmente la isoforma 1 (TPH1), que son útiles en el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con serotonina periférica incluyendo, por ejemplo, enfermedades gastrointestinales, cardiovasculares, pulmonares, inflamatorias, metabólicas y de baja masa ósea, así como síndrome de serotonina, y cáncer.

Antecedentes

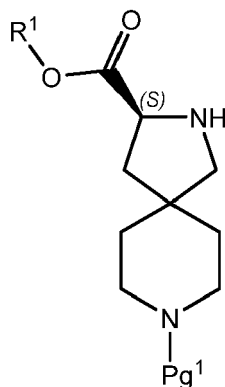
15 La serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) es un neurotransmisor que modula las funciones centrales y periféricas actuando sobre neuronas, músculo liso y otros tipos de células. La 5-HT está implicada en el control y la modulación de múltiples procesos fisiológicos y psicológicos. En el sistema nervioso central (SNC), la 5-HT regula el estado de ánimo, el apetito y otras funciones del comportamiento. En el sistema GI, la 5-HT desempeña un papel procinético general y es un mediador importante de la sensación (por ejemplo, náuseas y saciedad) entre el tracto GI y el cerebro. Se ha notificado que la desregulación del sistema de señalización periférico de 5-HT está implicada en la etiología de varias afecciones tales como osteoporosis, cáncer, enfermedades cardiovasculares, diabetes, aterosclerosis, así como enfermedades o trastornos gastrointestinales, pulmonares, inflamatorios y hepáticos.

25 Se han identificado dos isoformas de vertebrados de TPH, concretamente TPH1 y TPH2. TPH1 se expresa principalmente en la glándula pineal y tejidos no neuronales, tales como células enterocromafines (EC) ubicadas en el tracto gastrointestinal (GI). TPH2 (la forma dominante en el cerebro) se expresa exclusivamente en células neuronales, tales como células del rafe dorsal o del plexo mientérico. Los sistemas periféricos y centrales implicados en la biosíntesis de 5-HT están aislados, siendo 5-HT incapaz de cruzar la barrera hematoencefálica. Por lo tanto, los efectos farmacológicos de 5-HT pueden modularse por agentes que afectan a la TPH en la periferia, principalmente TPH1 en el intestino.

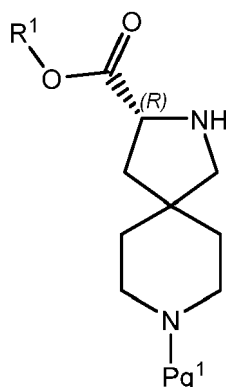
35 Informes recientes han descrito el desarrollo de nuevos inhibidores de TPH1 espirocíclicos útiles para reducir selectivamente los niveles de 5-HT intestinales como medio para tratar y prevenir enfermedades asociadas a 5-HT (véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos n.º 9.199.994). Los procedimientos de la presente invención son útiles para preparar inhibidores de TPH1 descritos en la patente de Estados Unidos n.º 9.199.994, tales como (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de etilo. En el documento EP2444402 se da a conocer un método para separar enantiómeros de 8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de etilo. Se da a conocer una separación adicional de enantiómeros en Bathori *et al.*, Chemical Communications, vol. 51, n.º 26, páginas 5664-5667, 2015.

Sumario de la invención

45 La presente invención proporciona, entre otros, un procedimiento de aumento de la cantidad de un compuesto isomérico de fórmula I-(S):



50 en relación con una cantidad de un compuesto isomérico de fórmula I-(R):



en una mezcla de partida que comprende ambos compuestos isoméricos de fórmula I-(S) y fórmula I-(R), comprendiendo el procedimiento:

- 5 hacer reaccionar la mezcla de partida con ácido 2,3:4,6-di-O-isopropiliden-2-ceto-L-gulónico, o un hidrato del mismo, en presencia de un aldehído para formar una mezcla de sal que comprende sales de ácido 2,3:4,6-di-O-isopropiliden-2-ceto-L-gulónico de los compuestos isoméricos,
- 10 en donde la mezcla de sal tiene una cantidad aumentada de la sal de ácido gulónico del compuesto isomérico de fórmula I-(S) en relación con la cantidad de sal de ácido gulónico del compuesto isomérico de fórmula I-(R) en comparación con las cantidades relativas de los compuestos isoméricos de fórmulas I-(S) e I-(R) presentes en la mezcla de partida, y en donde las variables constituyentes se definen en el presente documento.
- 15 La presente invención proporciona además una mezcla de compuestos isoméricos que tienen las fórmulas I-(S) e I-(R), en donde el exceso enantiomérico del compuesto isomérico de fórmula I-(S) es de aproximadamente el 90 % o mayor.

20 La presente invención proporciona además una sal de ácido 2,3:4,6-di-O-isopropiliden-2-ceto-L-gulónico de los compuestos isoméricos de fórmula I-(S) o fórmula I-(R).

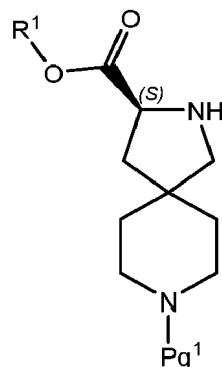
Los detalles de una o más realizaciones de la invención se exponen en los dibujos adjuntos y la descripción a continuación. Otras características, objetos y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción y los dibujos, y de las reivindicaciones.

25

Descripción detallada de la invención

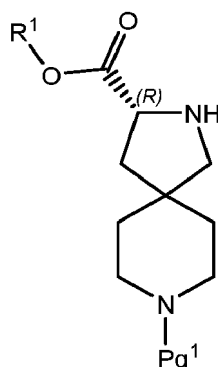
La presente solicitud proporciona, entre otros, un procedimiento de aumento de la cantidad de un compuesto isomérico de fórmula I-(S):

30



I-(S)

en relación con una cantidad de un compuesto isomérico de fórmula I-(R):

**I-(R)**

en una mezcla de partida que comprende ambos compuestos isoméricos de fórmula I-(S) y fórmula I-(R), comprendiendo el procedimiento:

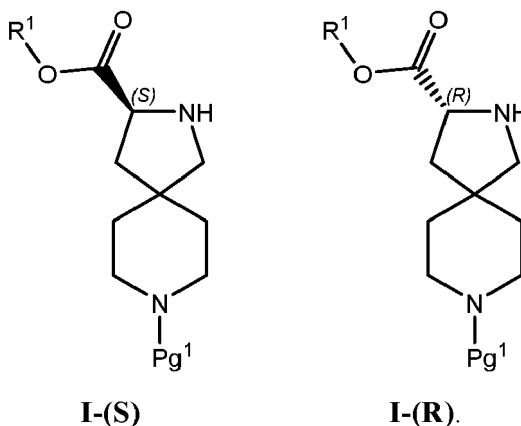
- 5
- hacer reaccionar la mezcla de partida con ácido 2,3:4,6-di-O-isopropiliden-2-ceto-L-gulónico, o un hidrato del mismo, en presencia de un aldehído para formar una mezcla de sal que comprende sales de ácido 2,3:4,6-di-O-isopropiliden-2-ceto-L-gulónico de los compuestos isoméricos,
- 10 en donde la mezcla de sal tiene una cantidad aumentada de la sal de ácido gulónico del compuesto isomérico de fórmula I-(S) en relación con la cantidad de sal de ácido gulónico del compuesto isomérico de fórmula I-(R) en comparación con las cantidades relativas de los compuestos isoméricos de fórmulas I-(S) e I-(R) presentes en la mezcla de partida.
- 15 En algunas realizaciones, el ácido 2,3:4,6-di-O-isopropiliden-2-ceto-L-gulónico, o un hidrato del mismo, usado en la reacción es monohidrato de ácido 2,3:4,6-di-O-isopropiliden-2-ceto-L-gulónico. En algunas realizaciones, la reacción se lleva a cabo con aproximadamente 1 equivalente molar del ácido 2,3:4,6-di-O-isopropiliden-2-ceto-L-gulónico, o un hidrato del mismo, con respecto a la cantidad combinada de ambos compuestos isoméricos de fórmula I-(S) y fórmula I-(R) en la mezcla de partida.
- 20 En algunas realizaciones, el aldehído usado en la reacción es un aldehído aromático tal como benzaldehído. La cantidad de aldehído puede usarse en una cantidad catalítica con respecto a la cantidad combinada de ambos compuestos isoméricos de fórmula I-(S) y fórmula I-(R) en la mezcla de partida. En algunas realizaciones, la reacción se lleva a cabo con menos de 1 equivalente molar del aldehído con respecto a la cantidad combinada de ambos compuestos isoméricos de fórmula I-(S) y fórmula I-(R) en la mezcla de partida, por ejemplo, menos de 1 equivalente molar, menos de 0,8 equivalentes molares, menos de 0,6 equivalentes molares, menos de 0,4 equivalentes molares, menos de 0,2 equivalentes molares o menos de 0,1 equivalentes molares. En algunas realizaciones, la reacción se lleva a cabo con de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,5 equivalentes molares del aldehído con respecto a la cantidad combinada de ambos compuestos isoméricos de fórmula I-(S) y fórmula I-(R) en la mezcla de partida, por ejemplo, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,5, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,4, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,3, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,2 o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,1 equivalentes molares. En realizaciones adicionales, la reacción puede llevarse a cabo, al menos en algún momento durante la reacción, a una temperatura elevada. En algunas realizaciones, la temperatura puede variar de aproximadamente 35 °C a aproximadamente 45 °C, de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 40 °C, de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 35 °C, de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C o de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 25 °C. También puede usarse un disolvente para llevar a cabo la reacción, tal como un disolvente orgánico (por ejemplo, un disolvente de éter tal como 2-metiltetrahidrofurano).
- 35
- 40 En algunas realizaciones, el exceso enantiomérico de la sal de ácido gulónico del compuesto isomérico de fórmula I-(S) es de aproximadamente el 75 % o más, aproximadamente el 80 % o más, aproximadamente el 85 % o más, aproximadamente el 90 % o más, aproximadamente el 95 % o más, aproximadamente el 97 % o más, aproximadamente el 98 % o más o aproximadamente el 99 % o más.
- 45 En algunas realizaciones, el exceso enantiomérico de la sal de ácido gulónico del compuesto isomérico de fórmula I-(S) puede oscilar entre aproximadamente el 75 % y aproximadamente el 99,9 %, aproximadamente el 80 % y aproximadamente el 99,9 %, aproximadamente el 85 % y aproximadamente el 99,9 %, aproximadamente el 90 % y aproximadamente el 99,9 %, aproximadamente el 95 % y aproximadamente el 99,9 %, aproximadamente el 96 % y aproximadamente el 99,9 %, aproximadamente el 97 % y aproximadamente el 99,9 %, aproximadamente el 98 % y aproximadamente el 99,9 %, aproximadamente el 99 % y aproximadamente el 99,9 %, o aproximadamente el 99,5 % y aproximadamente el 99,9 %.
- 50

5 En algunas realizaciones, el procedimiento comprende además purificar la mezcla de sal (por ejemplo, por medio de recristalización) para formar una mezcla de sal purificada que tiene una cantidad aumentada de la sal de ácido gulónico del compuesto isomérico de fórmula I-(S) en relación con la sal de ácido gulónico del compuesto isomérico de fórmula I-(R) en comparación con las cantidades relativas de las sales de ácido gulónico de los compuestos isoméricos antes de la purificación. La purificación puede llevarse a cabo en un disolvente tal como un disolvente orgánico (por ejemplo, un disolvente de éter tal como 2-metiltetrahydrofurano).

10 En algunas realizaciones, el exceso enantiomérico de la sal de ácido gulónico del compuesto isomérico de fórmula I-(S) después de la etapa de purificación es de aproximadamente el 90 % o más, aproximadamente el 95 % o más, aproximadamente el 96 % o más, aproximadamente el 97 % o más, aproximadamente el 98 % o más, o aproximadamente el 99 % o más.

15 En algunas realizaciones, el exceso enantiomérico de la sal de ácido gulónico del compuesto isomérico de fórmula I-(S) después de la etapa de purificación puede oscilar entre aproximadamente el 90 % y aproximadamente el 99,9 %, aproximadamente el 95 % y aproximadamente el 99,9 %, aproximadamente el 96 % y aproximadamente el 99,9 %, aproximadamente el 97 % y aproximadamente el 99,9 %, aproximadamente el 98 % y aproximadamente el 99,9 %, aproximadamente el 99 % y aproximadamente el 99,9 %, o aproximadamente el 99,5 % y aproximadamente el 99,9 %.

20 En algunas realizaciones, el procedimiento comprende además hacer reaccionar la mezcla de sal purificada con una base para formar una mezcla de base libre que comprende compuestos isoméricos que tienen la fórmula I-(S) y la fórmula I-(R):



25 En algunas realizaciones, la base usada en la reacción de formación de base libre es una base de metal alcalino tal como carbonato de sodio. La cantidad de base usada puede estar en un exceso molar con respecto a la cantidad combinada de sales de ácido gulónico en la mezcla de sal (por ejemplo, mayor de 1 equivalente molar con respecto a la cantidad de sales de ácido gulónico en la mezcla de sal), o en cualquier cantidad que sea suficiente para convertir las sales de ácido gulónico en compuestos de base libre. En algunas realizaciones, la cantidad de base usada en la
 30 reacción de formación de base libre es de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 100 equivalentes molares, de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 50 equivalentes molares, de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 25 equivalentes molares, de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 10 equivalentes molares o de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 5 equivalentes molares con respecto a la cantidad de sales de ácido gulónico en la mezcla de sal. En realizaciones adicionales, la base se proporciona como una disolución acuosa, tal como una disolución acuosa al 10 %, una disolución acuosa al 20 %, una disolución acuosa al 30 %, una disolución acuosa al 40 %, y similares. La reacción de formación de base libre puede llevarse a cabo adicionalmente, al menos en algún momento durante la
 35 reacción, a una temperatura elevada. En algunas realizaciones, la temperatura puede oscilar entre aproximadamente 10 °C y aproximadamente 30 °C, aproximadamente 15 °C y aproximadamente 25 °C o aproximadamente 15 °C y aproximadamente 20 °C. También puede usarse un disolvente para llevar a cabo la reacción de formación de base libre, tal como un disolvente orgánico que comprende un disolvente de éter (por ejemplo, un furano tal como 2-metiltetrahydrofurano) o disolvente de hidrocarburo (por ejemplo, tal como n-heptano), o una combinación de los
 40 mismos.

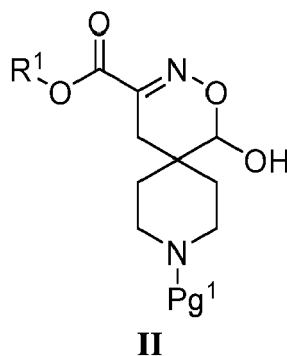
45 En algunas realizaciones, el exceso enantiomérico del compuesto isomérico de fórmula I-(S) en la mezcla de base libre es de aproximadamente el 90 % o más, aproximadamente el 95 % o más, aproximadamente el 97 % o más, aproximadamente el 98 % o más, aproximadamente el 99 % o más, o aproximadamente el 99,9 % o más.

50 En algunas realizaciones, el exceso enantiomérico del compuesto isomérico de fórmula I-(S) en la mezcla de base libre puede oscilar entre aproximadamente el 90 % y aproximadamente el 99,9 %, aproximadamente el 95 % y aproximadamente el 99,9 %, aproximadamente el 96 % y aproximadamente el 99,9 %, aproximadamente el 97 % y aproximadamente el 99,9 %, aproximadamente el 98 % y aproximadamente el 99,9 %, o aproximadamente el 99 % y

aproximadamente el 99,9 %, o aproximadamente el 99,5 % y aproximadamente el 99,9 %.

Los procedimientos para preparar los compuestos y sales descritos en el presente documento pueden implicar la protección y desprotección de diversos grupos químicos (por ejemplo, protección y desprotección de grupos amina con un grupo protector de amino). La necesidad de protección y desprotección, y la selección de grupos protectores apropiados, puede determinarla fácilmente un experto en la técnica. Puede encontrarse la química de los grupos protectores, por ejemplo, en Wuts y Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4^a ed., John Wiley & Sons: Nueva Jersey, (2007). Los ajustes en los grupos protectores y los métodos de formación y escisión descritos en el presente documento pueden ajustarse según sea necesario en vista de los diversos sustituyentes. Pg¹ es terc-butoxicarbonilo.

En algunas realizaciones, la mezcla de partida que comprende ambos compuestos isoméricos de fórmula I-(S) y fórmula I-(R) se prepara según un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II:

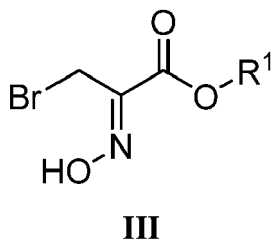


con gas hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, en donde R¹ es etilo y Pg¹ es terc-butoxicarbonilo.

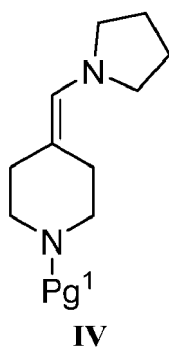
Como se usa en el presente documento, el término "catalizador de hidrogenación" se refiere a un metal (por ejemplo, paladio, níquel o rodio) adecuado para catalizar una reacción de hidrogenación (es decir, reacción de un compuesto con gas hidrógeno). Los catalizadores de hidrogenación de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, paladio sobre carbono, catalizador de Lindlar (paladio depositado sobre carbonato de calcio o sulfato de bario), Ni Raney (por ejemplo, Ni Raney A5000), catalizador de Wilkinson, HRuCl(PPh₃)₃, RhCl(PPh₃)₃, [Rh(COD)Cl]₂, [Ir(COD)(PMePh₂)₂]⁺, [Rh(1,5-ciclooctadieno)(PPh₃)₂]⁺, PtO₂ (catalizador de Adam), paladio sobre carbono, negro de paladio, y similares. Pueden encontrarse ejemplos adicionales de catalizadores de hidrogenación en Nishimura, *Heterogeneous Catalytic Hydrogenation for Organic Synthesis*, edición 1, Wiley (17 de abril de 2001) y Chaloner, *Homogeneous Hydrogenation*, edición 1, Springer Netherlands (6 de diciembre de 2010).

En algunas realizaciones, el catalizador de hidrogenación usado en la reacción es Ni Raney A5000. El catalizador de hidrogenación puede usarse en una cantidad catalítica con respecto a la cantidad del compuesto de fórmula II usado en la reacción. También puede usarse un disolvente para llevar a cabo la reacción de hidrogenación, tal como un disolvente orgánico que comprende un disolvente prático (por ejemplo, etanol), o un disolvente de éter (por ejemplo, un disolvente de furano tal como tetrahidrofurano), o una combinación de los mismos. En realizaciones adicionales, la reacción puede llevarse a cabo, al menos en algún momento durante la reacción, a una temperatura elevada. En algunas realizaciones, la temperatura puede oscilar entre aproximadamente 30 °C y aproximadamente 45 °C, aproximadamente 30 °C y aproximadamente 40 °C o aproximadamente 35 °C y aproximadamente 40 °C.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula II se prepara según un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula III:



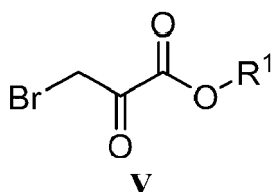
con un compuesto de fórmula IV:



en presencia de una base, en donde R¹ es etilo y Pg¹ es terc-butoxicarbonilo.

5 En algunas realizaciones, la base usada en la reacción de los compuestos de fórmula III y IV es una base de amina tal como piridina, trietilamina o N,N-diisopropiletilamina. La cantidad de base usada puede ser un exceso molar con respecto a la cantidad del compuesto de fórmula IV. En algunas realizaciones, la cantidad de base usada puede oscilar entre aproximadamente 1,1 y aproximadamente 3 equivalentes molares, aproximadamente 1,1 y aproximadamente 2 equivalentes molares, aproximadamente 1,4 y aproximadamente 2 equivalentes molares o aproximadamente 1,4 y aproximadamente 1,8 equivalentes molares con respecto a 1 equivalente molar del compuesto de fórmula III. En algunas realizaciones, la reacción se lleva a cabo usando aproximadamente 1 equivalente molar del compuesto de fórmula III con respecto a 1 equivalente molar del compuesto de fórmula IV. En realizaciones adicionales, la reacción puede llevarse a cabo, al menos en algún momento durante la reacción, a una temperatura que es aproximadamente temperatura ambiente o inferior. En algunas realizaciones, la temperatura puede oscilar entre aproximadamente -10 °C y aproximadamente 25 °C, aproximadamente -10 °C y aproximadamente 20 °C, aproximadamente 0 °C y aproximadamente 20 °C, aproximadamente 0 °C y aproximadamente 15 °C o aproximadamente 10 °C y aproximadamente 15 °C. También puede usarse un disolvente para llevar a cabo la reacción, tal como un disolvente orgánico que comprende un disolvente de hidrocarburo (por ejemplo, tolueno) o un disolvente de éter (por ejemplo, un disolvente de furano tal como 2-metiltetrahidrofurano), o una combinación de los mismos.

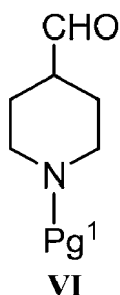
20 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula III se prepara según un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula V:



25 con hidroxilamina, o una sal de la misma, en donde R¹ es etilo.

30 En algunas realizaciones, la hidroxilamina es una sal de hidroxilamina, tal como clorhidrato de hidroxilamina. La cantidad de la hidroxilamina, o sal de la misma, puede oscilar entre aproximadamente 1,1 y aproximadamente 2 equivalentes molares, aproximadamente 1,1 y aproximadamente 1,8 equivalentes molares, aproximadamente 1,1 y aproximadamente 1,6 equivalentes molares o aproximadamente 1,1 y aproximadamente 1,4 equivalentes molares basándose en 1 equivalente molar del compuesto de fórmula V. En realizaciones adicionales, la reacción puede llevarse a cabo, al menos en algún momento durante la reacción, a una temperatura que es aproximadamente temperatura ambiente o inferior. En algunas realizaciones, la temperatura puede oscilar entre aproximadamente 10 °C y aproximadamente 30 °C, aproximadamente 10 °C y aproximadamente 25 °C o aproximadamente 15 °C y aproximadamente 25 °C. También puede usarse un disolvente para llevar a cabo la reacción, tal como un disolvente de hidrocarburo (por ejemplo, tolueno) o un disolvente prótico (por ejemplo, agua), o una combinación de los mismos.

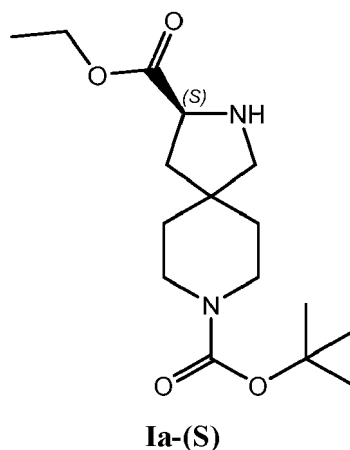
40 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula IV se prepara según un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula VI:



con pirrolidina, en donde Pg¹ es terc-butoxicarbonilo.

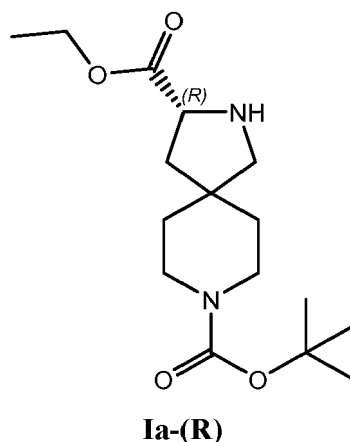
- 5 La cantidad de pirrolidina usada puede ser un exceso molar con respecto a la cantidad del compuesto de fórmula VI usado. En algunas realizaciones, la cantidad de pirrolidina usada puede oscilar entre aproximadamente 1,1 y aproximadamente 3 equivalentes molares, aproximadamente 1,1 y aproximadamente 2 equivalentes molares o aproximadamente 1,1 y aproximadamente 1,8 equivalentes molares con respecto a 1 equivalente molar del compuesto de fórmula VI. También puede usarse un disolvente para llevar a cabo la reacción, tal como un disolvente orgánico
- 10 (por ejemplo, un disolvente de hidrocarburo tal como tolueno). En realizaciones adicionales, la reacción puede llevarse a cabo, al menos en algún momento durante la reacción, a una temperatura elevada. En algunas realizaciones, la reacción puede llevarse a cabo a la temperatura de ebullición de los disolventes.

- 15 En algunas realizaciones, la presente solicitud proporciona un procedimiento de aumento de la cantidad de un compuesto isomérico de fórmula Ia-(S):



en relación con una cantidad de un compuesto isomérico de fórmula Ia-(R):

20



en una mezcla de partida que comprende ambos compuestos isoméricos de fórmula Ia-(S) y fórmula Ia-(R), comprendiendo el procedimiento:

25

hacer reaccionar la mezcla de partida con monohidrato de ácido 2,3:4,6-di-O-isopropiliden-2-ceto-L-gulónico en

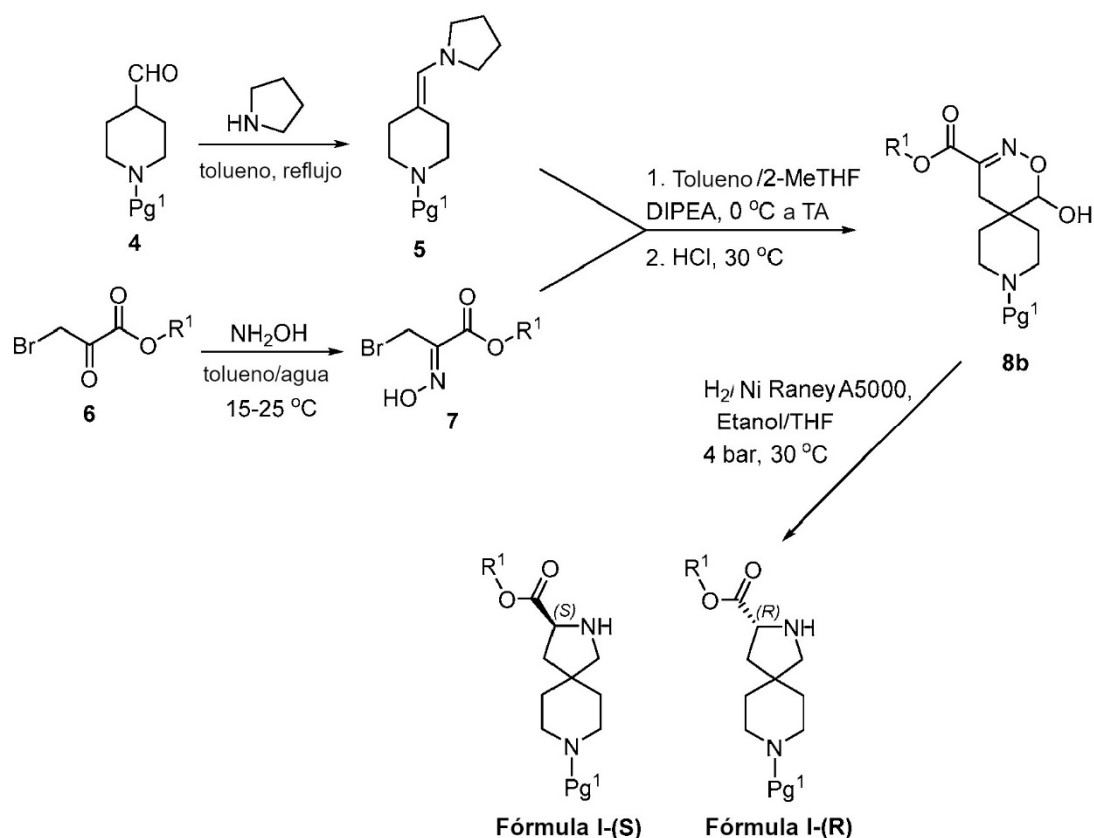
presencia de benzaldehído para formar una mezcla de sal que comprende sales de ácido 2,3:4,6-di-O-isopropiliden-2-ceto-L-gulónico de los compuestos isoméricos, en donde la mezcla de sal tiene una cantidad aumentada de la sal de ácido gulónico del compuesto isomérico de fórmula Ia-(S) en relación con la cantidad de sal de ácido gulónico del compuesto isomérico de fórmula Ia-(R) en comparación con las cantidades relativas de los compuestos isoméricos de fórmulas Ia-(S) y Ia-(R) presentes en la mezcla de partida;

recristalizar la mezcla de sal para formar una mezcla de sal purificada que tiene una cantidad aumentada de la sal de ácido gulónico del compuesto isomérico de fórmula Ia-(S) en relación con la sal de ácido gulónico del compuesto isomérico de fórmula Ia-(R) en comparación con las cantidades relativas de las sales de ácido gulónico de los compuestos isoméricos antes de la purificación; y

hacer reaccionar la mezcla de sal purificada en presencia de carbonato de sodio para formar una mezcla de base libre que comprende compuestos isoméricos que tienen la fórmula Ia-(S) y la fórmula Ia-(R), en donde el exceso enantiomérico del compuesto isomérico de fórmula Ia-(S) en la mezcla de base libre es mayor de aproximadamente el 90 %.

La mezcla de partida que comprende ambos compuestos isoméricos de fórmula I-(S) y fórmula I-(R) puede prepararse según las realizaciones descritas anteriormente y también, por ejemplo, como se ilustra adicionalmente en el esquema 1.

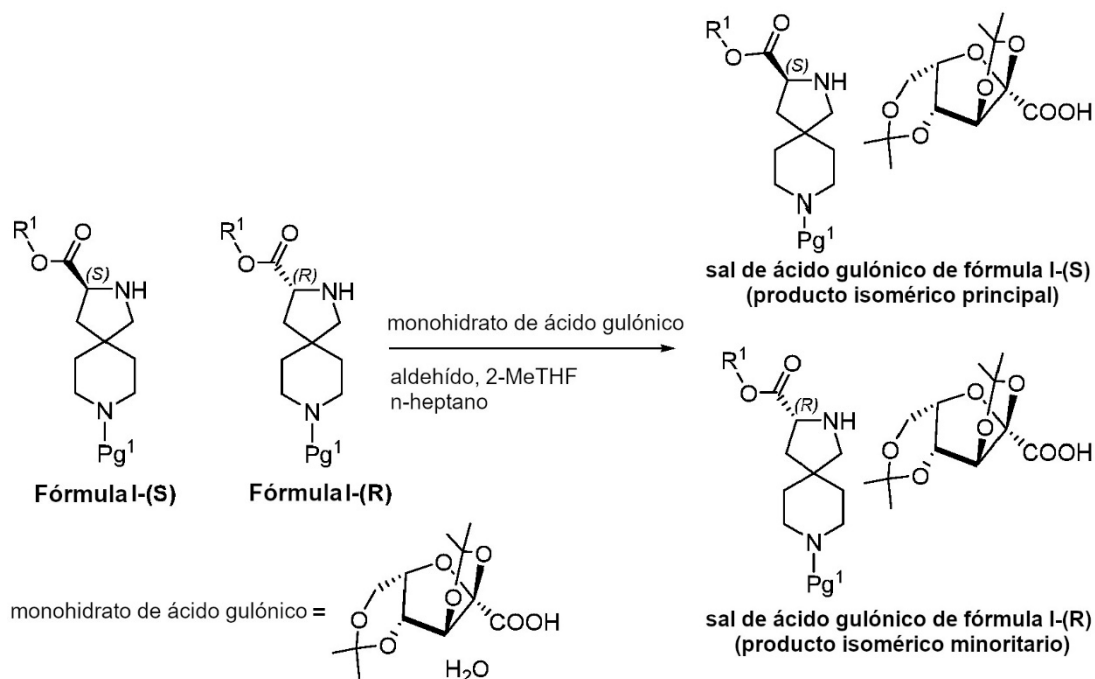
Esquema 1.



La mezcla de sal descrita en el presente documento que tiene una cantidad aumentada de la sal de ácido gulónico del compuesto isomérico de fórmula I-(S) en relación con la sal de ácido gulónico del compuesto isomérico de fórmula I-(R) (es decir, una mezcla de sal enriquecida en el compuesto isomérico de fórmula I-(S)) puede prepararse según las realizaciones descritas anteriormente y también, por ejemplo, como se muestra a continuación en el esquema 2.

30

Esquema 2.



en donde R¹ es etilo y Pg¹ es terc-butoxicarbonilo.

5 Como se usa en el presente documento, el término “hacer reaccionar” se usa como se conoce en la técnica y generalmente se refiere a la reunión de reactivos químicos de tal manera que se permita su interacción a nivel molecular para lograr una transformación química o física. En algunas realizaciones, la reacción implica dos reactivos, en donde se usan uno o más equivalentes molares del segundo reactivo con respecto al primer reactivo. Las etapas de reacción de los procedimientos descritos en el presente documento pueden realizarse durante un tiempo y en condiciones adecuadas para preparar el producto identificado.

10 En algunas realizaciones, la preparación de compuestos o sales puede implicar la adición de ácidos o bases para afectar, por ejemplo, a la catálisis de una reacción deseada o a la formación de formas de sal tales como sales de adición de ácido (por ejemplo, formación de una sal de ácido 2,3:4,6-di-O-isopropiliden-2-ceto-L-gulónico).

15 Ácidos de ejemplo pueden ser ácidos inorgánicos u orgánicos e incluyen, pero no se limitan a, ácidos fuertes y débiles. Algunos ejemplos de ácidos incluyen, pero no se limitan a, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido p-toluenosulfónico, ácido 4-nitrobenzoico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido nítrico, ácido 2,3:4,6-di-O-isopropiliden-2-ceto-L-gulónico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butanoico, ácido benzoico, ácido tartárico, ácido pentanoico, ácido hexanoico, ácido heptanoico, ácido octanoico, ácido nonanoico y ácido decanoico.

25 Algunas bases de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, carbonatos (por ejemplo, carbonato de sodio), bicarbonatos (por ejemplo, bicarbonato de sodio), hidróxidos (por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio), alcóxidos, amidas metálicas, hidruros metálicos, dialquilamidas metálicas y arilaminas, en donde; los alcóxidos incluyen sales de litio, sodio y potasio de óxidos de metilo, etilo y terc-butilo; las amidas metálicas incluyen amida de sodio, amida de potasio y amida de litio; los hidruros metálicos incluyen hidruro de sodio, hidruro de potasio e hidruro de litio; y las dialquilamidas metálicas incluyen sales de litio, sodio y potasio de amidas sustituidas con metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, trimetilsililo y ciclohexilo.

30 Todos los compuestos, y sales de los mismos, pueden encontrarse junto con otras sustancias tales como agua y disolventes (por ejemplo, hidratos y solvatos) o pueden estar aislados.

35 Como se usa en el presente documento, el término “enriquecido” se refiere a una cantidad aumentada de un compuesto o sal particular (por ejemplo, un compuesto (S)-isomérico o sal) en una mezcla en comparación con la cantidad del compuesto en la mezcla antes de enriquecerse. En algunas realizaciones, una mezcla puede enriquecerse en la cantidad de un primer compuesto isomérico o sal (por ejemplo, un compuesto (S)-isomérico o sal) en relación con un segundo compuesto isomérico o sal (por ejemplo, un compuesto (R)-isomérico) en comparación con la cantidad relativa de los compuestos isoméricos en una mezcla de partida (por ejemplo, antes de formar la mezcla enriquecida). Por ejemplo, una mezcla enriquecida en un compuesto isomérico o sal de fórmula I-(S) tiene una cantidad aumentada del compuesto isomérico de fórmula I-(S) en relación con el compuesto isomérico de fórmula I-

40

(R) en comparación con las cantidades relativas de los compuestos isoméricos de fórmulas I-(S) e I-(R) en una mezcla de partida (por ejemplo, una mezcla racémica de los compuestos isoméricos de fórmulas I-(S) e I-(R)).

5 Las reacciones de los procedimientos descritos en el presente documento pueden llevarse a cabo en disolventes adecuados que pueden seleccionarse fácilmente por un experto en la técnica de síntesis orgánica. Los disolventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactantes), los productos intermedios o productos a las temperaturas a las que se llevan a cabo las reacciones, por ejemplo, temperaturas que pueden oscilar entre la temperatura de congelación del disolvente y la temperatura de ebullición del disolvente. Una reacción dada puede llevarse a cabo en un disolvente o una mezcla de más de un disolvente. Dependiendo de la
10 etapa de reacción particular, pueden seleccionarse disolventes adecuados para una etapa de reacción particular. En algunas realizaciones, las reacciones pueden llevarse a cabo en ausencia de disolvente, tal como cuando al menos uno de los reactivos es un líquido o gas.

15 Los disolventes halogenados adecuados incluyen, pero no se limitan a, tetracloruro de carbono, bromodichlorometano, dibromoclorometano, bromoformo, cloroformo, bromoclorometano, dibromometano, cloruro de butilo, diclorometano, tetracloroetileno, tricloroetileno, 1,1,1-tricloroetano, 1,1,2-tricloroetano, 1,1-dicloroetano, 2-cloropropano, 1,1,1-trifluorotolueno, 1,2-dicloroetano, 1,2-dibromoetano, hexafluorobenceno, 1,2,4-triclorobenceno, 1,2-diclorobenceno, clorobenceno y fluorobenceno.

20 Los disolventes de éter adecuados incluyen, pero no se limitan a, dimetoximetano, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, furano, dietil éter, dimetil éter de etilenglicol, dietil éter de etilenglicol, dimetil éter de dietilenglicol (diglima), dietil éter de dietilenglicol, dimetil éter de trietilenglicol, anisol y t-butil metil éter.

25 Los disolventes próticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, agua, metanol, etanol, 2-nitroetanol, 2-fluoroetanol, 2,2,2-trifluoroetanol, etilenglicol, 1-propanol, 2-propanol, 2-metoxietanol, 1-butanol, 2-butanol, alcohol i-butílico, alcohol t-butílico, 2-etoxietanol, dietilenglicol, 1-, 2- o 3-pentanol, alcohol neopentílico, alcohol t-pentílico, monometil éter de dietilenglicol, monoetil éter de dietilenglicol, ciclohexanol, alcohol bencílico, fenol y glicerol.

30 Los disolventes apróticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, tetrahidrofurano (THF), N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (DMPU), 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI), N-metilpirrolidinona (NMP), formamida, N-metilacetamida, N-metilformamida, acetonitrilo, dimetilsulfóxido, propionitrilo, formiato de etilo, acetato de metilo, hexacloroacetona, acetona, etil metil cetona, acetato de etilo, sulfolano, N,N-dimetilpropionamida, tetrametilurea, nitrometano, nitrobenzono y hexametilfosforamida.

35 Los disolventes de hidrocarburo adecuados incluyen, pero no se limitan a, benceno, ciclohexano, pentano, hexano, tolueno, cicloheptano, metilciclohexano, n-heptano, etilbenceno, m-, o- o p-xileno, octano, indano, nonano y naftaleno.

40 Las reacciones de los procedimientos descritos en el presente documento pueden llevarse a cabo en aire o bajo una atmósfera inerte (por ejemplo, atmósfera de nitrógeno o argón). Normalmente, las reacciones que contienen reactivos o productos que son sustancialmente reactivos con el aire pueden llevarse a cabo usando técnicas de síntesis sensibles al aire que conoce bien el experto en la técnica.

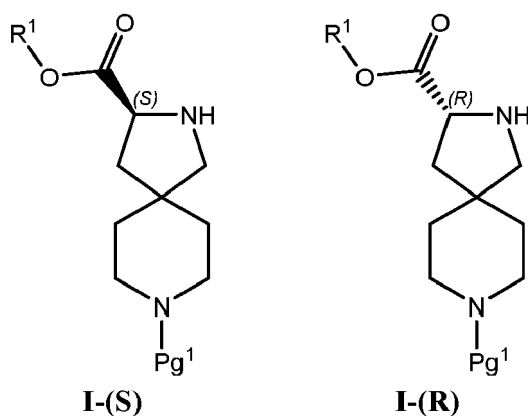
45 Tras llevar a cabo la preparación de compuestos y sales según los procedimientos descritos en el presente documento, pueden usarse las operaciones habituales de aislamiento y purificación, tales como concentración, filtración, extracción, extracción en fase sólida, recristalización, cromatografía, y similares, para aislar los productos deseados.

50 Las reacciones de los procedimientos descritos en el presente documento pueden llevarse a cabo a temperaturas apropiadas que puede determinarlas fácilmente el experto en la técnica. Las temperaturas de reacción dependerán de, por ejemplo, los puntos de fusión y ebullición de los reactivos y el disolvente, si está presente; la termodinámica de la reacción (por ejemplo, puede ser necesario llevar a cabo reacciones exotérmicas vigorosas a temperaturas reducidas); y la cinética de la reacción (por ejemplo, una alta barrera de energía de activación puede necesitar temperaturas elevadas). Por ejemplo, la expresión, "temperatura ambiente", como se usa en el presente documento, se entiende en la técnica y se refiere en general a una temperatura (por ejemplo, una temperatura de reacción) que es aproximadamente la temperatura de la habitación en la que se lleva a cabo la reacción, por ejemplo, una
55 temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C.

60 Las reacciones pueden monitorizarse según cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación del producto puede monitorizarse por medios espectroscópicos, tales como espectroscopía de resonancia magnética nuclear (por ejemplo, ^1H o ^{13}C), espectroscopía infrarroja, espectrofotometría (por ejemplo, UV-visible), espectrometría de masas, o por métodos cromatográficos tales como cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC) o cromatografía en capa fina (TLC).

Compuestos y sales de la invención

65 La presente solicitud proporciona además una mezcla de compuestos isoméricos que tienen las fórmulas I-(S) e I-(R):

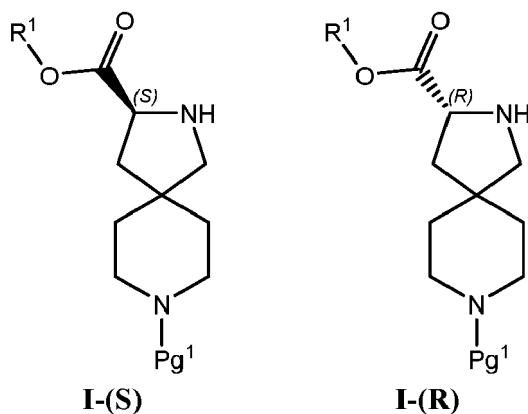


5 en donde el exceso enantiomérico del compuesto isomérico de fórmula I-(S) es de aproximadamente el 90 % o más, aproximadamente el 95 % o más, aproximadamente el 97 % o más, aproximadamente el 98 % o más, aproximadamente el 99 % o más, o aproximadamente el 99,9 % o más. R¹ es etilo. Pg¹ es terc-butoxicarbonilo.

10 En algunas realizaciones, el exceso enantiomérico del compuesto isomérico de fórmula I-(S) puede oscilar entre aproximadamente el 90 % y aproximadamente el 99,9 %, aproximadamente el 95 % y aproximadamente el 99,9 %, aproximadamente el 96 % y aproximadamente el 99,9 %, aproximadamente el 97 % y aproximadamente el 99,9 %, aproximadamente el 98 % y aproximadamente el 99,9 %, aproximadamente el 99 % y aproximadamente el 99,9 %, o aproximadamente el 99,5 % y aproximadamente el 99,9 %.

15 En algunas realizaciones, la mezcla de compuestos isoméricos que tienen las fórmulas I-(S) e I-(R) se prepara según un procedimiento proporcionado en el presente documento, en donde la mezcla está enriquecida en el compuesto isomérico de fórmula I-(S).

La presente solicitud proporciona además una sal de ácido 2,3:4,6-di-O-isopropiliden-2-ceto-L-gulónico del compuesto isomérico de fórmula I-(S) o fórmula I-(R):



20 en donde

25 R¹ es etilo. Pg¹ es terc-butoxicarbonilo.

En algunas realizaciones, la sal es la sal de ácido 2,3:4,6-di-O-isopropiliden-2-ceto-L-gulónico del compuesto isomérico de fórmula I-(S).

30 En algunas realizaciones, la sal es la sal de ácido 2,3:4,6-di-O-isopropiliden-2-ceto-L-gulónico del compuesto isomérico de fórmula I-(R).

En algunas realizaciones, la sal de ácido 2,3:4,6-di-O-isopropiliden-2-ceto-L-gulónico del compuesto isomérico de fórmula I-(S) o fórmula I-(R) se prepara según un procedimiento proporcionado en el presente documento.

35 Los compuestos y sales de la invención también pueden incluir formas tautoméricas. Las formas tautoméricas resultan del intercambio de un enlace sencillo con un doble enlace adyacente junto con la migración concomitante de un protón. Las formas tautoméricas incluyen tautómeros prototrópicos que son estados de protonación isoméricos que tienen la misma fórmula empírica y carga total. Los tautómeros prototrópicos de ejemplo incluyen pares cetona-enol, pares

amida - ácido imídico, pares lactama - lactima, pares amida - ácido imídico, pares enamina - imina, y formas anulares donde un protón puede ocupar dos o más posiciones de un sistema heterocíclico, por ejemplo, 1H- y 3H-imidazol, 1H-, 2H- y 4H-1,2,4-triazol, 1H- y 2H-isoindol, y 1H- y 2H-pirazol.

5 El término "compuesto", como se usa en el presente documento, pretende incluir todos los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros e isótopos de las estructuras representadas. Los compuestos y sales identificados en el presente documento por nombre o estructura como una forma tautomérica particular pretenden incluir otras formas tautoméricas a menos que se especifique lo contrario. Los compuestos y sales identificados en el presente documento por nombre o estructura sin especificar la configuración particular de un estereocentro pretenden abarcar todas las configuraciones posibles en el estereocentro. Por ejemplo, si un estereocentro particular en un compuesto de la invención podría ser R o S, pero el nombre o la estructura del compuesto no designa cuál es, entonces el estereocentro puede ser R o S.

15 Los compuestos y sales descritos en el presente documento pueden ser asimétricos (por ejemplo, teniendo uno o más estereocentros). Todos los estereoisómeros, tales como enantiómeros y diastereoisómeros, están previstos a menos que se indique lo contrario. Los compuestos y sales de la presente invención que contienen átomos de carbono sustituidos asimétricamente pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Muchos isómeros geométricos de olefinas, dobles enlaces C=N, y similares también pueden estar presentes en los compuestos o sales descritos en el presente documento, y todos de tales isómeros estables se contemplan en la presente invención. Los isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas.

25 En algunas realizaciones, los compuestos o sales de la invención están sustancialmente aislados. Por "sustancialmente aislado" quiere decirse que el compuesto está al menos parcial o sustancialmente separado del entorno en el que se formó o detectó. La separación parcial puede incluir, por ejemplo, una composición enriquecida en los compuestos de la invención. La separación sustancial puede incluir composiciones que contienen al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 80 %, al menos aproximadamente el 90 %, al menos aproximadamente el 95 %, al menos aproximadamente el 97 % o al menos aproximadamente el 99 % en peso de los compuestos o sales de la invención, o una sal de los mismos. Los métodos para aislar compuestos y sus sales son rutinarios en la técnica.

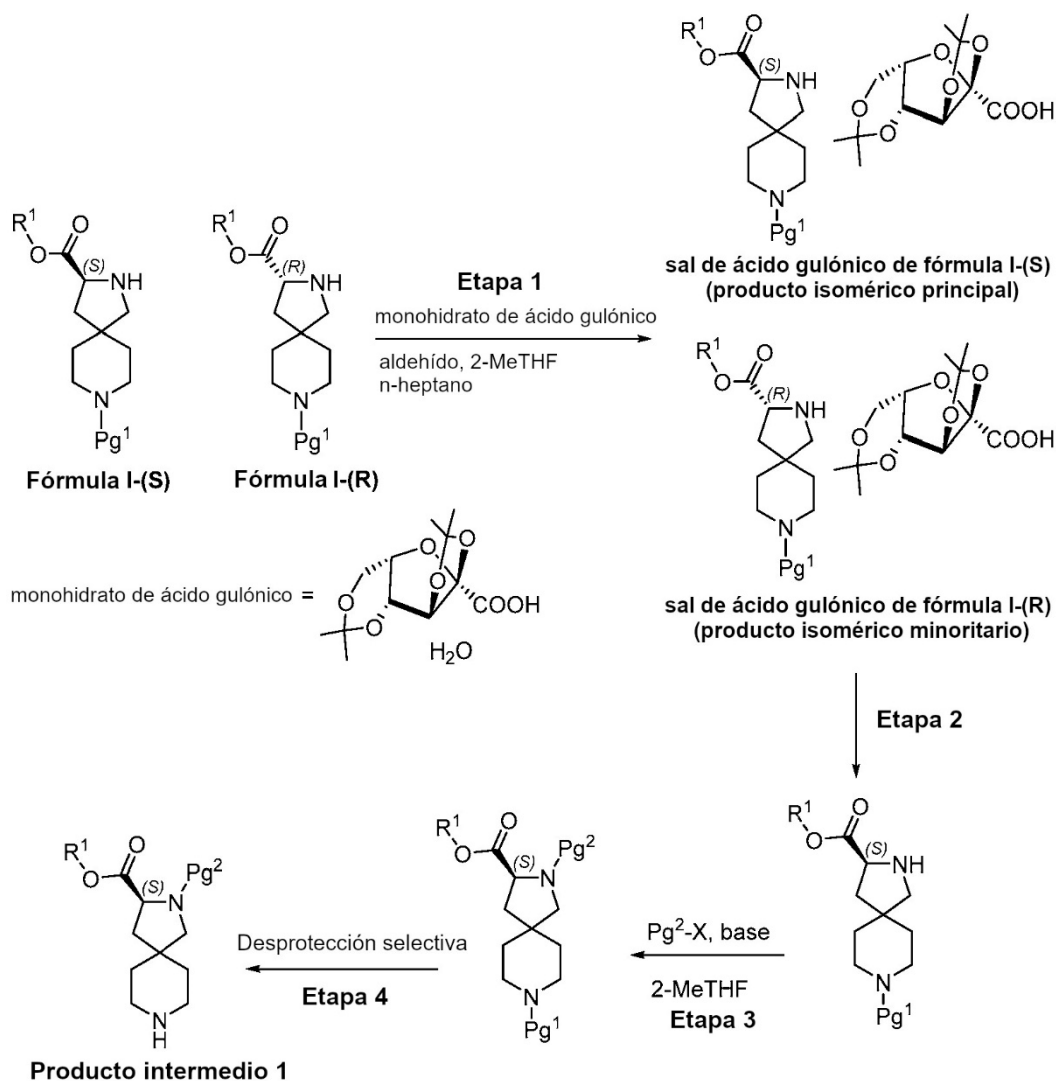
35 Los compuestos y sales de la invención también pueden incluir todos los isótopos de átomos que se encuentran en los productos intermedios o compuestos finales. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio.

Síntesis de inhibidores de TPH1

40 La mezcla de sal enriquecida en el compuesto isomérico de fórmula I-(S) descrito en el presente documento puede hacerse reaccionar adicionalmente, por ejemplo, para preparar productos intermedios útiles para la preparación de compuestos que son inhibidores de TPH1, como se muestra a continuación en el esquema 3. Por ejemplo, la mezcla de sal enriquecida en el compuesto isomérico de fórmula I-(S) se prepara según una o más realizaciones descritas en el presente documento (etapa 1), y la forma de base libre del compuesto isomérico de fórmula I-(S) se forma posteriormente (por ejemplo, por medio de reacción con carbonato de sodio) y se aísla (etapa 2). La amina libre del compuesto isomérico de fórmula I-(S) puede protegerse entonces usando condiciones de protección de amina convencionales como se muestra en la etapa 3, por ejemplo, reacción con Pg^2-X en presencia de una base (por ejemplo, trimetilamina), en donde Pg^2 es un grupo protector de amino (por ejemplo, terc-butoxicarbonilo, carbobenciloxilo, y similares) y X es halo (por ejemplo, Cl). La desprotección selectiva del grupo protector de amino Pg^1 (etapa 4) forma el producto intermedio 1 deseado, un producto intermedio útil en la preparación de compuestos que son inhibidores de TPH1.

50

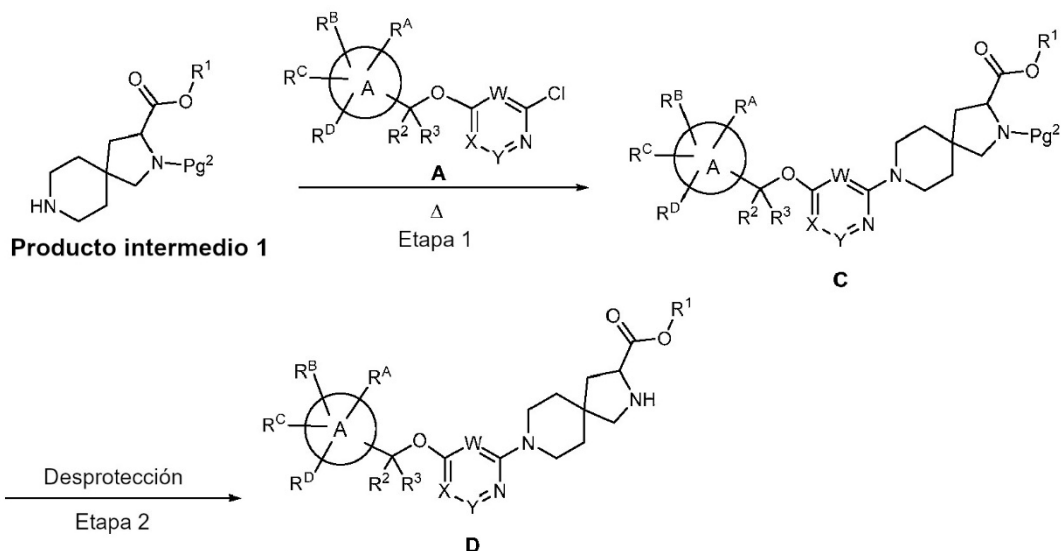
Esquema 3.



5 El producto intermedio 1 puede usarse en la preparación de compuestos inhibidores de TPH1, por ejemplo, como se muestra a continuación en el esquema 4, en donde R¹ es alquilo C₁₋₆, Pg² es un grupo protector de amino y las variables W, X, Y, R², R³, R^A, R^B, R^C, R^D y el anillo A son como se definen en la patente de Estados Unidos n.º 9.199.994, cuya divulgación se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad. Por ejemplo, el producto intermedio 1 (por ejemplo, (S)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de 2-bencilo y 3-etilo) se añade a una disolución del compuesto A en un disolvente (por ejemplo, dioxano) en presencia de una base (por ejemplo, NaHCO₃), y se calienta hasta reflujo para proporcionar un compuesto de fórmula C. En la etapa 2, el grupo Pg² (por ejemplo, un grupo carbobenciloxilo (CBZ)) de fórmula C se elimina (por ejemplo, mediante reacción con yoduro de trimetilsililo (TMSI), un ácido fuerte o hidrogenación catalizada por metal de transición) para formar el compuesto inhibidor de TPH1 deseado.

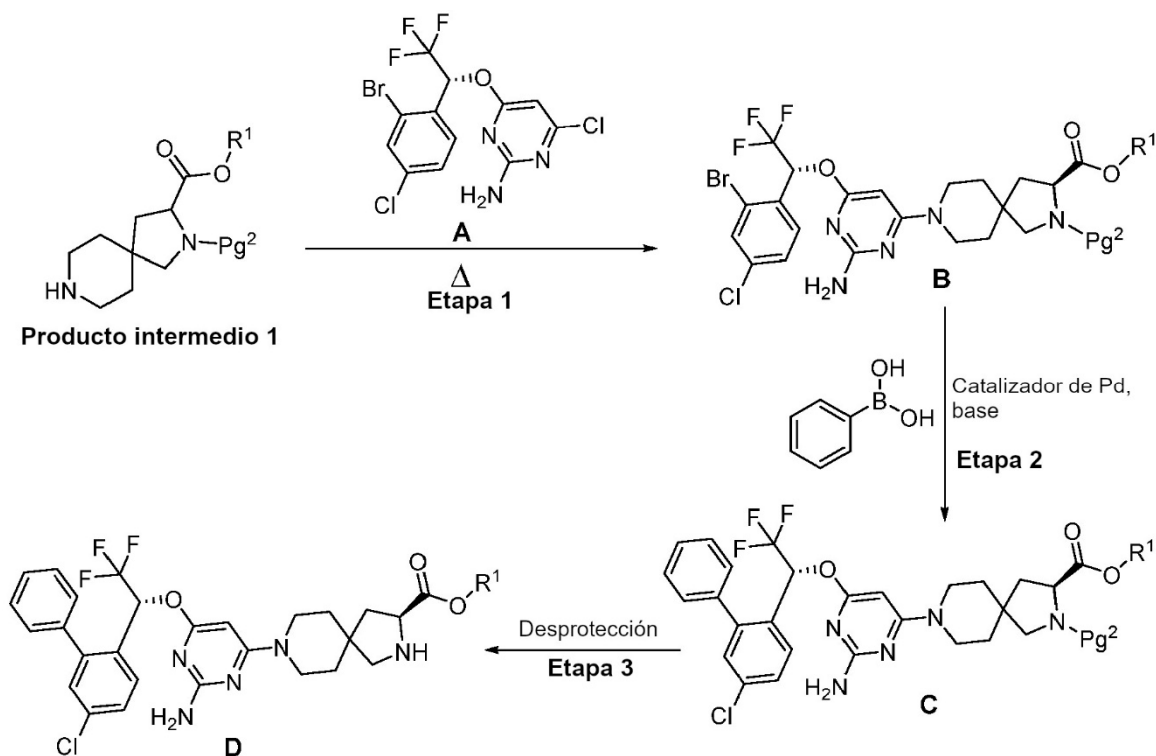
10

Esquema 4



El producto intermedio 1 del esquema 3 también puede usarse en la preparación de compuestos inhibidores de TPH1, por ejemplo, como se muestra a continuación en el esquema 5. Por ejemplo, el producto intermedio 1 (por ejemplo, (S)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de 2-bencilo y 3-etilo) se añade a una disolución del compuesto A en un disolvente (por ejemplo, dioxano) en presencia de una base (por ejemplo, NaHCO_3), y se calienta hasta reflujo para proporcionar un compuesto de fórmula B. La reacción posterior con ácido fenilborónico en condiciones convencionales de acoplamiento de arilarilo (por ejemplo, la reacción en presencia de un catalizador de paladio tal como $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ en presencia de una base tal como KHCO_3) proporciona el compuesto C. El grupo protector de grupo amino Pg^2 (por ejemplo, un grupo carbobenciloxilo (CBZ)) de fórmula C se elimina entonces (por ejemplo, reacción con TMSI) para formar el compuesto inhibidor de TPH1 deseado de fórmula D.

Esquema 5.



Como se usa en el presente documento, el término "amino" se refiere a un grupo de fórmula $-\text{NH}_2$.

Como se usa en el presente documento, el término "halo" se refiere a un átomo de halógeno seleccionado de F, Cl, I

y Br. En algunas realizaciones, el grupo halo es Cl.

Como se usa en el presente documento, el término “desprotección” se refiere a condiciones adecuadas para escindir un grupo protector de amina. En algunas realizaciones, la desprotección puede incluir la escisión de un grupo protector en presencia de un ácido fuerte, en presencia de una base fuerte, en presencia de un agente reductor o en presencia de un agente oxidante. Por ejemplo, la desprotección de un grupo protector de amina puede lograrse mediante métodos conocidos en la técnica para la eliminación de grupos protectores particulares para aminas, tales como los de Wuts y Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4ª ed., John Wiley & Sons: Nueva Jersey, páginas 696-887 (y, en particular, páginas 872-887) (2007). En algunas realizaciones, la desprotección comprende hacer reaccionar el compuesto protegido en condiciones ácidas (por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético).

Un experto en la técnica apreciará que los procedimientos descritos no son los medios exclusivos por los cuales pueden sintetizarse los compuestos y sales proporcionados en el presente documento y que está disponible un amplio repertorio de reacciones orgánicas de síntesis para su posible empleo en la síntesis de los compuestos proporcionados en el presente documento. El experto en la técnica sabe cómo seleccionar e implementar rutas de síntesis apropiadas. Pueden identificarse métodos de síntesis adecuados de materiales de partida, productos intermedios y productos mediante referencia a la bibliografía, incluyendo fuentes de referencia tales como: *Advances in Heterocyclic Chemistry*, vol. 1-107 (Elsevier, 1963-2012); *Journal of Heterocyclic Chemistry* vol. 1-49 (*Journal of Heterocyclic Chemistry*, 1964-2012); Carreira, *et al.* (Ed.) *Science of Synthesis*, vol. 1-48 (2001-2010) y Knowledge Updates KU2010/1-4; 2011/1-4; 2012/1-2 (Thieme, 2001-2012); Katritzky, *et al.* (Ed.) *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*, (Pergamon Press, 1996); Katritzky *et al.* (Ed.); *Comprehensive Organic Functional Group Transformations II* (Elsevier, 2ª edición, 2004); Katritzky *et al.* (Ed.), *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* (Pergamon Press, 1984); Katritzky *et al.*, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, (Pergamon Press, 1996); Smith *et al.*, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6ª ed. (Wiley, 2007); Trost *et al.* (Ed.), *Comprehensive Organic Synthesis* (Pergamon Press, 1991).

Ejemplos

La invención se describirá con mayor detalle por medio de ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se ofrecen con fines ilustrativos, y no pretenden limitar la invención de ninguna manera. Los expertos en la técnica reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no críticos que pueden cambiarse o modificarse para producir esencialmente los mismos resultados.

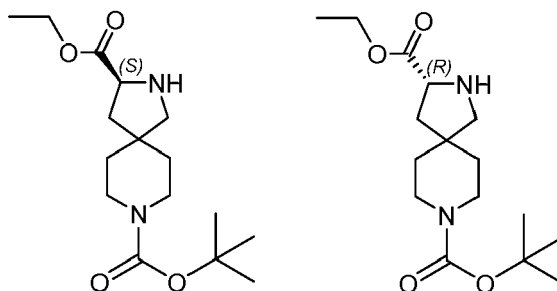
El análisis por HPLC se realizó en una máquina Agilent 1100 con las siguientes condiciones: Columna: Altima C18, 150 mm de longitud, 3,1 mm de diámetro, 3 µm de tamaño de partícula. Fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en agua mili-q. Fase móvil B: ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo.

La pureza enantiomérica se determinó usando una de las siguientes condiciones:

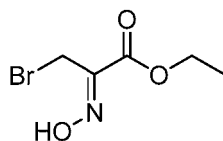
Método de pureza enantiomérica A: Columna YMC Chiral Amylose-SA (250 mm de longitud, 4,6 mm de diámetro, 5 µm de tamaño de partícula) en una máquina de HPLC Agilent 1100 con n-heptano:isopropanol:etanol:dietilamina (80:10:10:0,1, % en v:v:v:v) como eluyente.

Método B de pureza enantiomérica: YMC Chiral NEA [NR30S05-2546WT] (250 mm de longitud, 4,6 mm de diámetro, 5 µm de tamaño de partícula) en una máquina Agilent 11100 HPLC con perclorato de sodio 150 mmol/l (pH 2,5) en agua mili-q y etanol como eluyente.

Ejemplo 1. 2,8-Diazaspiro[4.5]decano-3,8-dicarboxilato de 8-(terc-butilo) y 3-etilo (mezcla isomérica)

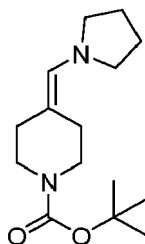


Etapa 1. (Z)-3-Bromo-2-(hidroxiimino)propanoato de etilo



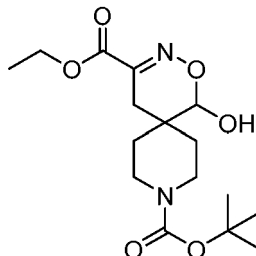
Se cargó un reactor con hidroxilamina.HCl (13,4 kg, 192,8 mol, 1,25 eq.), agua potable (2,5 vol.) y tolueno (5 vol.). La mezcla se agitó y se enfrió hasta aproximadamente 15 °C. Se añadieron bromopiruvato de etilo (29,9 kg, 153,3 mol, 1,0 eq.) y tolueno (1,5 vol.) y la mezcla se agitó durante 16-20 horas entre 15-25 °C. Entonces se separaron las fases después de sedimentar durante al menos 15 minutos. La fase acuosa se retiró y la fase orgánica se mantuvo en el reactor. El reactor se cargó posteriormente con agua potable (0,5 vol.) y la mezcla resultante se agitó durante al menos 15 minutos. La fase acuosa se retiró, la fase orgánica se mantuvo en el reactor, y la extracción acuosa se realizó dos veces más. La fase orgánica se concentró usando destilación al vacío a 35-40 °C (~3,5 vol. eliminados; 3,6 volúmenes relativos restantes). El reactor se cargó posteriormente con n-heptano (3 vol.) y la disolución resultante se concentró usando destilación al vacío a 35-40 °C hasta que quedaron aproximadamente 3,6 volúmenes relativos. Se añadió n-heptano adicional (3 vol.) y se concentró la disolución resultante usando destilación al vacío a 35-40 °C hasta que quedaron aproximadamente 3,6 volúmenes relativos. Entonces, la mezcla resultante se enfrió hasta aproximadamente 10 °C y se agitó durante aproximadamente 20-25 minutos. La mezcla se filtró y se retiraron las aguas madre resultantes. Se cargó el reactor con n-heptano (0,73 vol.) y se agitó durante al menos 5 minutos. La torta de filtro resultante se enjuagó con n-heptano y se secó durante al menos 5 minutos a temperatura ambiente. Se repitieron las etapas de enjuague y secado, momento en el cual la torta de filtro se secó durante entre 0,5-2,5 días a vacío y flujo de nitrógeno a temperatura ambiente. Pureza por HPLC: Lote 1: 93,21 % de área. Lote 2: 93,76 % de área. Pureza por ¹H-RMN (dos lotes): Lote 1: 51,9 % en peso; lote 2: 93,7 % en peso.

Etapa 2. 4-(Pirrolidin-1-ilmetileno)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



La reacción se cargó con N-Boc-piperidin-4-carbaldehído (18,2 kg, 85,3 mol, 1,0 eq.) y tolueno (16 vol.), y la mezcla se agitó hasta la disolución del N-Boc-piperidin-4-carbaldehído. Se añadieron pirrolidina (10,2 kg, 143,3 mol, 1,6 eq.) y tolueno adicional (0,5 vol.), y la mezcla resultante se calentó hasta reflujo (~111 °C) para eliminar el agua mediante destilación azeotrópica. La disolución resultante se concentró entonces usando destilación al vacío entre 35-40 °C hasta que quedaron 12,2 volúmenes relativos. Se añadió tolueno adicional (6 vol.), y se concentró la disolución resultante entre 35-40 °C hasta que quedaron 12,2 volúmenes relativos. La mezcla resultante se enfrió hasta aproximadamente 20 °C y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Lote 1: 84,1 % de área de 4-(pirrolidin-1-ilmetileno)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo; 8,8 % de área de N-Boc-piperidin-4-carbaldehído; 7,0 % de área de pirrolidina. KF: <0,1 % en peso. Lote 2: 86,6 % de área de 4-(pirrolidin-1-ilmetileno)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo; 6,3 % de área de N-Boc-piperidin-4-carbaldehído; 6,2 % área-% pirrolidina. KF: <0,1 % en peso.

Etapa 3. 1-Hidroxi-2-oxa-3,9-diazaspiro[5.5]undec-3-eno-4,9-dicarboxilato de 9-(terc-butilo) y 4-etilo



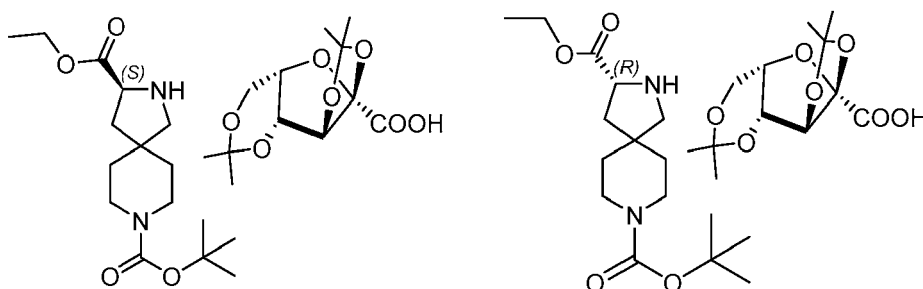
Se cargó un primer reactor con (Z)-3-bromo-2-(hidroxiimino)propanoato de etilo (del ejemplo 1, etapa 1; lote 1: 18,81 kg, 89,6 mol, 1,06 eq.; lote 2: 18,9 kg, 90,0 mol, 1,06 eq.) y 2-metiltetrahidrofurano (1,7-1,92 vol.) y la mezcla resultante se agitó y se enfrió hasta -5 °C. En un segundo reactor, una disolución de 4-(pirrolidin-1-ilmetileno)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en tolueno (del ejemplo 1, etapa 2; lote 1: 22,7 kg, 85,3 mol, 1,00 eq. lote 2: 22,7 kg, 85,3 mol, 1,00 eq.) se enfrió hasta -5 °C y se añadieron N,N'-diisopropiletilamina (lote 1: 17,4 kg, 134,2 mol, 1,6 eq. lote 2: 17,5 kg, 135,4 mol, 1,6 eq.) y tolueno (0,5 vol.). La disolución de (Z)-3-bromo-2-(hidroxiimino)propanoato y 2-metiltetrahidrofurano se añadió entonces al segundo reactor a lo largo de aproximadamente 1-2 horas mientras se

5 mantenía a una temperatura por debajo de 10 °C. El primer reactor se enjuagó entonces con 2-metiltetrahidrofurano adicional (0,22 vol.) que se añadió al segundo reactor. Tras completar la adición de la disolución de (Z)-3-bromo-2-(hidroxiimino)propanoato al segundo reactor, se calentó la mezcla resultante hasta aproximadamente 15 °C y se agitó durante aproximadamente 45 minutos. Se añadió disolución acuosa de ácido clorhídrico (HCl al 30% preparado a partir de 2,2 eq. de HCl y 3,5 vol. de agua potable) a la mezcla de reacción (lote 1: 24,2 kg, 199,1 mol, 2,3 eq.; lote 2: 23,9 kg, 196,7 mol, 2,3 eq.) y la mezcla resultante se calentó hasta 30 °C y se agitó durante aproximadamente 45 minutos. Las fases orgánica y acuosa se separaron después de permitir la sedimentación durante al menos 15 minutos y se retiró la fase acuosa. La fase orgánica se lavó con agua potable (1,0 vol.) y la mezcla se agitó durante al menos 5 minutos. Se separaron las fases después de permitir la sedimentación durante al menos 10 minutos y la fase acuosa se retiró y se extrajo adicionalmente con 2-metiltetrahidrofurano adicional (5 vol.). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con una porción adicional de agua potable (1 volumen) y se retiró la fase acuosa. Las fases orgánicas combinadas resultantes se concentraron usando destilación al vacío entre 35-40 °C hasta que quedaron aproximadamente 5,4 volúmenes relativos, momento en el cual se añadió n-heptano (3 vol.) y la mezcla resultante se concentró a 35-40 °C hasta que quedaron aproximadamente 5,4 volúmenes relativos. Se repitió la adición de n-heptano y destilación al vacío, momento en el cual se añadió n-heptano adicional (3 vol.) y la mezcla resultante se enfrió hasta aproximadamente 20 °C. Se filtró la mezcla y la torta de filtro resultante se lavó con n-heptano (2,57 vol.) y tolueno (0,14 vol.) (2x). La torta del filtro se secó, se lavó con una porción adicional de n-heptano (2,57 vol.) y se agitó. Luego se eliminó el n-heptano y la torta de filtro resultante se secó bajo nitrógeno durante entre 18-72 horas a temperatura ambiente y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Lote 1: Pureza por HPLC: 98,37 % de área. ¹H-RMN: 91,8 % en peso. Lote 2: Pureza por HPLC: 99,52 % de área. ¹H-RMN: 90,7 % en peso.

Etapa 4. 2,8-Diazaspiro[4.5]decano-3,8-dicarboxilato de 8-(terc-butilo) y 3-etilo (mezcla isomérica)

25 Se cargó un reactor con 1-hidroxi-2-oxa-3,9-diazaspiro[5.5]undec-3-eno-4,9-dicarboxilato de 9-(terc-butilo) y 4-etilo (del ejemplo 1, etapa 3, 38,2 kg, 111,8 mol, 1,0 eq.), etanol (abs., 4 vol.) y tetrahidrofurano (4 vol.) y se agitó la mezcla. Se añadió entonces catalizador de esponja A5000 (28,9 kg) y el reactor se purgó varias veces con vacío y nitrógeno y luego se purgó con vacío e hidrógeno. Entonces, la mezcla resultante se calentó hasta aproximadamente 30 °C y el reactor se presurizó con hidrógeno a 4 ± 0,5 bar y la mezcla se agitó durante aproximadamente 16-22 horas a 30 ± 5 °C bajo hidrógeno. Entonces, el reactor se despresurizó y se cargó con nitrógeno. Entonces, el reactor se purgó con vacío e hidrógeno, se presurizó con hidrógeno a 4 ± 0,5 bar y la agitación continuó durante aproximadamente 46 horas a 30 ± 5 °C en hidrógeno. El reactor se despresurizó y la mezcla de reacción se filtró sobre un filtro de dicalita y se enjuagó con 2-metiltetrahidrofurano. Se recogió el filtrado, se lavó con 2-metiltetrahidrofurano adicional y se concentró a presión reducida entre 35-40 °C hasta que quedaron aproximadamente 3,75 volúmenes relativos. Se repitió el proceso de destilación dos veces adicionales, momento en el cual la mezcla resultante se enfrió hasta aproximadamente 20 °C y se usó el producto resultante sin purificación adicional. Pureza por HPLC: 78,8 % de área.

Ejemplo 2A. 2,8-Diazaspiro[4.5]decano-3,8-dicarboxilato de 8-(terc-butilo) y 3-etilo, sal de ácido 2,3:4,6-di-O-isopropiliden-2-ceto-L-gulónico (mezcla isomérica enriquecida en el isómero (S))



40 Se cargó un reactor con monohidrato de ácido 2,3:4,6-di-O-isopropiliden-2-ceto-L-gulónico (32,65 kg, 111,5 mol, 1,0 eq.), 2-metiltetrahidrofurano (2 vol.) y benzaldehído (0,04 vol.). A continuación, se añadió a una disolución del 2,8-diazaspiro[4,5]decano-3,8-dicarboxilato de 8-(terc-butilo) y 3-etilo (mezcla isomérica del ejemplo 1) 2-metiltetrahidrofurano adicional (1 vol.). Se agitó la mezcla resultante y se calentó a 28 °C hasta que se formó una disolución. Entonces, la disolución se agitó durante al menos 30 minutos a 40 ± 3 °C. La mezcla resultante se enfrió entonces hasta 30 ± 3 °C y se agitó durante 2 horas adicionales. Entonces, la mezcla se sembró con (S)-2,8-diazaspiro[4,5]decano-3,8-dicarboxilato de 8-(terc-butilo) y 3-etilo, sal de ácido 2,3:4,6-di-O-isopropiliden-2-ceto-L-gulónico (2 g), y la mezcla resultante se agitó durante aproximadamente 14-15 horas a 30 ± 3 °C. La mezcla de reacción se enfrió entonces hasta aproximadamente 20 ± 3 °C durante 4 horas y luego se agitó durante 15 horas adicionales. La mezcla se filtró y el filtrado se separó para una reacción adicional. La torta de filtro resultante se lavó con 2-metiltetrahidrofurano (1 vol., 3x) y se secó durante 5 minutos entre cada adición de 2-metiltetrahidrofurano para proporcionar una mezcla de isómeros de 2,8-diazaspiro[4,5]decano-3,8-dicarboxilato de 8-(terc-butilo) y 3-etilo, ácido 2,3:4,6-di-O-isopropiliden-2-ceto-L-gulónico enriquecidos en el (S)-2,8-diazaspiro[4,5]decano-3,8-dicarboxilato de 8-(terc-butilo) y 3-etilo, sal de ácido 2,3:4,6-di-O-isopropiliden-2-ceto-L-gulónico. Pureza por HPLC: 95,67 % de área. Pureza enantiomérica del isómero (S-): 78,55 % de área. El filtrado separado se concentró por separado entre 35-

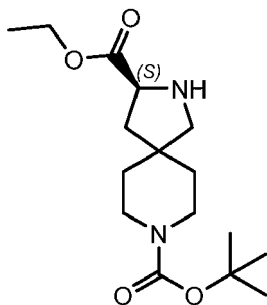
40 °C hasta que quedaron 3,5 volúmenes relativos y la mezcla se enfrió hasta 27,5 °C. Entonces, la mezcla se sembró con (S)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3,8-dicarboxilato de 8-(terc-butilo) y 3-etilo, sal de ácido 2,3:4,6-di-O-isopropiliden-2-ceto-L-gulónico y se agitó durante al menos 16 horas a 20 ± 3 °C. La mezcla resultante se filtró, se retiró el filtrado y la torta de filtro resultante se lavó con 2-metiltetrahidrofurano (0,57 vol.) y se secó (3x) para proporcionar una segunda cosecha de una mezcla de isómeros de 2,8-diazaspiro[4.5]decano-3,8-dicarboxilato de 8-(terc-butilo) y 3-etilo, ácido 2,3:4,6-di-O-isopropiliden-2-ceto-L-gulónico enriquecidos en el (S)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3,8-dicarboxilato de 8-(terc-butilo) y 3-etilo, sal de ácido 2,3:4,6-di-O-isopropiliden-2-ceto-L-gulónico. Pureza por HPLC: 98,29 % de área; Pureza enantiomérica del isómero (S-) (método A): 93,60 % de área. Los volúmenes y las razones molares proporcionados son relativos a la mezcla isomérica de 2,8-diazaspiro[4.5]decano-3,8-dicarboxilato de 8-(terc-butilo) y 3-etilo preparada en el ejemplo 1.

La mezcla obtenida de isómeros de 2,8-diazaspiro[4.5]decano-3,8-dicarboxilato de 8-(terc-butilo) y 3-etilo, ácido 2,3:4,6-di-O-isopropiliden-2-ceto-L-gulónico (23,2 kg, 39,5 mol, 1,0 eq.) se añadió entonces a un reactor con 2-metiltetrahidrofurano (16 vol.) y la mezcla se calentó hasta reflujo (aproximadamente 80 °C) hasta que los sólidos se disolvieron. Entonces, la mezcla se enfrió hasta 40 ± 3 °C durante aproximadamente 2 horas y se observó cristalización. Entonces, la mezcla se concentró entre 35-40 °C hasta que quedaron aproximadamente 9 volúmenes relativos. Entonces, la mezcla se enfrió hasta 20 ± 3 °C y la agitación continuó durante aproximadamente 2-3 horas. La mezcla resultante se filtró y se enjuagó con 2-metiltetrahidrofurano (1,4 vol., 2x con secado bajo nitrógeno durante 5 minutos entre cada lavado). Entonces se secó la torta de filtro bajo nitrógeno durante aproximadamente 14-16 horas para proporcionar la mezcla deseada de isómeros de 2,8-diazaspiro[4.5]decano-3,8-dicarboxilato de 8-(terc-butilo) y 3-etilo, ácido 2,3:4,6-di-O-isopropiliden-2-ceto-L-gulónico enriquecidos en el (S)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3,8-dicarboxilato de 8-(terc-butilo) y 3-etilo, sal de ácido 2,3:4,6-di-O-isopropiliden-2-ceto-L-gulónico. Lote 1: Pureza por HPLC: 99,49 % de área; pureza enantiomérica del isómero (S-) (Método A): 93,98 % de área. Lote 2: Pureza por HPLC: >99,9 % de área; pureza enantiomérica del isómero (S-) (Método A): 95,22 % de área. Se realizó una segunda recristalización de los isómeros de 2,8-diazaspiro[4.5]decano-3,8-dicarboxilato de 8-(terc-butilo) y 3-etilo, ácido 2,3:4,6-di-O-isopropiliden-2-ceto-L-gulónico que enriqueció adicionalmente la mezcla isomérica en el isómero (S-). Lote 1: Pureza por HPLC: 99,49 % de área; pureza enantiomérica del isómero (S-) (Método A): 99,02 % de área. Lote 2: Pureza por HPLC: 99,95 % de área; pureza enantiomérica del isómero (S-) (Método A): 99,48 % de área.

Ejemplo 2B. Preparación alternativa de (S)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3,8-dicarboxilato de 8-(terc-butilo) y 3-etilo, sal de ácido 2,3:4,6-di-O-isopropiliden-2-ceto-L-gulónico

Se disolvió 2,8-diazaspiro[4.5]decano-3,8-dicarboxilato de 8-(terc-butilo) y 3-etilo (1 g, 3,20 mmol) en THF (5 vol., 5 ml) a t.a. La disolución se trató con 1 equivalente molar de monohidrato de ácido 2,3:4,6-di-O-isopropiliden-2-ceto-L-gulónico y entonces la temperatura se elevó lentamente hasta 40 °C. Después de 20 min, comenzó a formarse un precipitado a 40 °C, momento en el cual se añadió TBME (5 vol., 5 ml) a la mezcla, momento después del cual la reacción se enfrió lentamente hasta 5 °C a una velocidad de 1 °C/min. Después de este tiempo, el sólido formado se filtró y después se lavó con TBME frío. El sólido se secó al vacío para proporcionar (S)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3,8-dicarboxilato de 8-(terc-butilo) y 3-etilo, sal de ácido 2,3:4,6-di-O-isopropiliden-2-ceto-L-gulónico (45 %, >99 % de ee) como un sólido cristalino adecuado para la siembra.

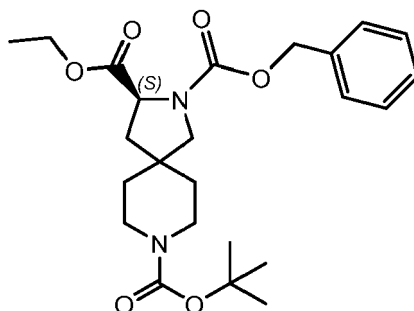
Ejemplo 3. (S)-2,8-Diazaspiro[4.5]decano-3,8-dicarboxilato de 8-(terc-butilo) y 3-etilo



Se cargó un reactor con la mezcla enriquecida de isómeros de 2,8-diazaspiro[4.5]decano-3,8-dicarboxilato de 8-(terc-butilo) y 3-etilo, ácido 2,3:4,6-di-O-isopropiliden-2-ceto-L-gulónico (ejemplo 2, 23,80 kg, 40,5 mol, 1,0 eq.), 2-metiltetrahidrofurano (2 vol.) y n-heptano (8 vol.), y la mezcla se agitó a 15 ± 3 °C. Se añadió carbonato de sodio (disolución al 10% en agua; 125,8 kg) a lo largo de 15 minutos mientras se mantenía la temperatura de la mezcla de reacción entre 15-20 °C y la mezcla resultante se agitó durante al menos 35 minutos. Se separaron las fases y se retiró la fase acuosa. A la fase orgánica restante se le añadió carbonato de sodio adicional (disolución al 10 % en agua; 27,4 kg) mientras se mantenía la temperatura de la mezcla de reacción entre 15-20 °C y la mezcla resultante se agitó durante al menos 35 minutos. Se separaron las fases, se retiró la fase acuosa y se concentró la fase orgánica hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título. Pureza por HPLC: 97,65 % de área. Pureza enantiomérica del isómero (S-) (Método A): 98,89 % de área. Los volúmenes y las razones molares proporcionadas son relativos a los isómeros de 2,8-diazaspiro[4.5]decano-3,8-dicarboxilato de 8-(terc-butilo) y 3-etilo, ácido 2,3:4,6-di-O-

isopropiliden-2-ceto-L-gulónico preparados en el ejemplo 2A.

Ejemplo 4. (S)-2,8-Diazaspiro[4.5]decano-2,3,8-tricarboxilato de 2-bencilo, 8-(terc-butilo) y 3-etilo



5

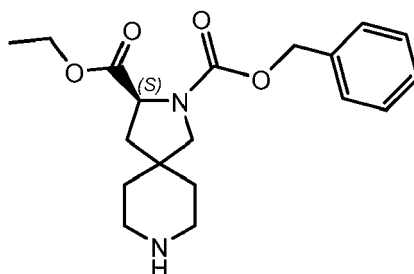
Se cargó un reactor con (S)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3,8-dicarboxilato de 8-(terc-butilo) y 3-etilo (ejemplo 3, 12,6 kg, 32,2 mol, 1,0 eq.), carbonato de sodio (10 % en agua, 86,4 kg) y 2-metiltetrahidrofurano (0,55 vol. rel.), y la mezcla se enfrió hasta 0 ± 3 °C. Entonces se añadió una disolución de cloroformiato de bencilo (6,7 kg, 38,76 mol, 1,0 eq.) en 2-metiltetrahidrofurano (0,25 vol.) a lo largo de 40 minutos mientras se mantenía la temperatura de la mezcla de reacción entre $-2-2$ °C. Se usó 2-metiltetrahidrofurano adicional (0,25 vol.) para enjuagar la disolución residual de cloroformiato de bencilo en la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se agitó durante 5-10 minutos a 0 ± 3 °C. Entonces, la mezcla se calentó hasta 30 ± 3 °C y se agitó durante 20-30 minutos adicionales. Entonces se separaron las fases y se eliminó la fase acuosa. La fase orgánica se lavó con una porción de agua potable (1 vol.) y la mezcla se calentó hasta 30 ± 3 °C y se agitó durante al menos 5 minutos. Entonces, se eliminó la fase acuosa y la fase orgánica restante se concentró usando destilación al vacío entre $35-40^\circ$ hasta que quedaron aproximadamente 3 volúmenes relativos. Entonces se añadió etanol absoluto (3 vol.) y se concentró la mezcla resultante usando destilación al vacío entre $35-40^\circ$ hasta que quedaron aproximadamente 3 volúmenes relativos. Se realizaron la adición de etanol y la destilación una segunda vez para proporcionar el producto del título. Pureza por HPLC: 65,58 % de área. También se observó el compuesto desprotegido, (S)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de 2-bencilo y 3-etilo. La pureza por HPLC combinada del producto del título y el producto desprotegido con BOC fue del 80,45 % de área.

10

15

20

Ejemplo 5. Clorhidrato de (S)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de 2-bencilo y 3-etilo



25

Se cargó un reactor con etanol absoluto (67 kg, 3,75 vol.) y se enfrió hasta aproximadamente $12,5$ °C. Se añadió cloruro de acetilo (10,0 kg, 6,00 eq.) a lo largo de 55 minutos, mientras se mantenía la temperatura de la mezcla por debajo de 15 °C. Se añadió acetato de etilo (10,2 kg, 0,5 vol.) y se agitó la mezcla durante 15-25 minutos mientras se aumentaba la temperatura hasta 17 °C. A continuación, se añadió una disolución de (S)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3,8-tricarboxilato de 2-bencilo, 8-(terc-butilo) y 3-etilo en etanol (ejemplo 4, 17,3 kg de (S)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3,8-tricarboxilato de 2-bencilo, 8-(terc-butilo) y 3-etilo; disolución total de (S)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3,8-tricarboxilato de 2-bencilo, 8-(terc-butilo) y 3-etilo y etanol: 87 kg) a lo largo de 25 minutos mientras se mantenía la temperatura de la mezcla de reacción a aproximadamente 16 °C. Se añadió etanol absoluto adicional (0,5 vol.) y la mezcla de reacción se calentó hasta 30 ± 3 °C y se agitó durante aproximadamente 16 horas. Entonces, la mezcla se concentró usando destilación al vacío entre $35-40$ °C hasta que quedaron aproximadamente 4 volúmenes relativos. Se añadió 2-metiltetrahidrofurano (3 vol.), y la mezcla resultante se concentró usando destilación al vacío entre $35-40$ °C hasta que quedaron aproximadamente 4 volúmenes relativos. Se realizaron la adición de 2-metiltetrahidrofurano y destilación tres veces usando 3 vol. de 2-metiltetrahidrofurano y un tiempo final usando 2 vol. de 2-metiltetrahidrofurano. Entonces, la mezcla de reacción se calentó hasta aproximadamente $30-35$ °C y se agitó durante aproximadamente 40 minutos. Entonces se añadió 2-metiltetrahidrofurano adicional (1,5 vol.) mientras se mantenía la temperatura a aproximadamente 29 °C. La mezcla se enfrió hasta 25 ± 3 °C a lo largo de un período de 1 h, después se agitó durante aproximadamente 18 horas. La mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con 2-metiltetrahidrofurano (1,0 vol.) y se agitó durante al menos 5 minutos. El lavado se repitió con el secado de la torta del filtro durante al menos 5 minutos entre lavados. La torta del filtro se secó entonces bajo flujo de nitrógeno durante aproximadamente 19 horas a temperatura ambiente para proporcionar el producto del título. Pureza por HPLC: 99,09 %. Pureza quiral (método B): 99,85 %. Exceso enantiomérico de isómero (S-) (Método B): ≥ 98 %.

30

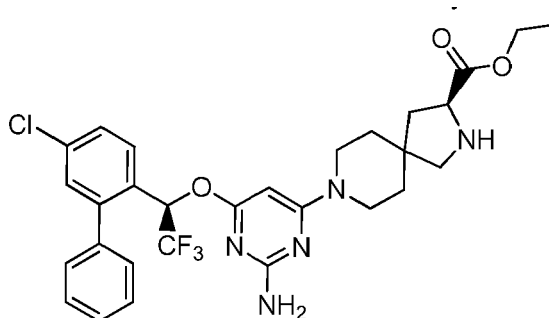
35

40

45

Se preparó una segunda cosecha del compuesto del título combinando los filtrados y los disolventes de lavado y se concentraron hasta aproximadamente 35 l, seguido de la adición de 35 l de metil terc-butil éter (MTBE) a lo largo de 45 minutos. Entonces, la mezcla se agitó durante 1 hora a 25 °C y se filtró. La torta de filtro resultante se lavó con MTBE adicional y se secó durante 17 horas para proporcionar una segunda cosecha del producto del título. Pureza por HPLC: 98,56 %. Pureza quiral (Método B): 99,27 %. Exceso enantiomérico del isómero (S-) (Método B): ≥98 %.

Ejemplo 6. (S)-8-(2-Amino-6-((R)-1-(5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de etilo



10

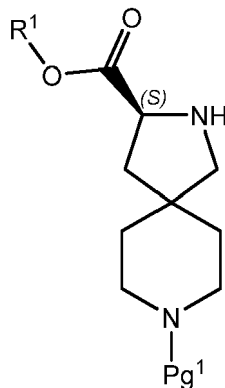
15

Se preparó el compuesto del título a partir de clorhidrato de (S)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de 2-bencilo y 3-etilo (ejemplo 5) según los procedimientos mostrados en el esquema 5 y en la patente de Estados Unidos n.º 9.199.994, cuya divulgación se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad. Se ha encontrado que el compuesto del título es un inhibidor de TPH1 según uno o más ensayos descritos en la patente de Estados Unidos n.º 9.199.994.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de aumento de la cantidad de una sal de ácido de un compuesto isomérico de fórmula I-(S):

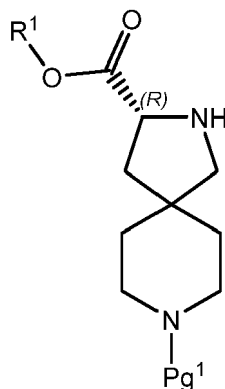
5



I-(S)

en donde R¹ es etilo y Pg¹ es terc-butoxicarbonilo, en relación con una sal de ácido de una cantidad de un compuesto isomérico de fórmula I-(R):

10



I-(R)

en una mezcla de partida que comprende ambos compuestos isoméricos de fórmula I-(S) y fórmula I-(R), comprendiendo el procedimiento:

15

hacer reaccionar la mezcla de partida con ácido 2,3:4,6-di-O-isopropiliden-2-ceto-L-gulónico, o un hidrato del mismo, en presencia de un aldehído para formar una mezcla de sal de ácido que comprende sales de ácido 2,3:4,6-di-O-isopropiliden-2-ceto-L-gulónico de los compuestos isoméricos,

20

en donde la mezcla de sal de ácido tiene una cantidad aumentada de la sal de ácido gulónico del compuesto isomérico de fórmula I-(S) en relación con la cantidad de sal de ácido gulónico del compuesto isomérico de fórmula I-(R) en comparación con las cantidades relativas de los compuestos isoméricos de fórmulas I-(S) e I-(R) presentes en la mezcla de partida.

25

2. El procedimiento según la reivindicación 1, en donde el ácido 2,3:4,6-di-O-isopropiliden-2-ceto-L-gulónico, o un hidrato del mismo, es monohidrato de ácido 2,3:4,6-di-O-isopropiliden-2-ceto-L-gulónico.

30

3. El procedimiento según la reivindicación 1 o 2, en donde la reacción se lleva a cabo con aproximadamente 1 equivalente molar del ácido 2,3:4,6-di-O-isopropiliden-2-ceto-L-gulónico, o un hidrato del mismo, con respecto a la cantidad combinada de ambos compuestos isoméricos de fórmula I-(S) y fórmula I-(R) en la mezcla de partida.

4.

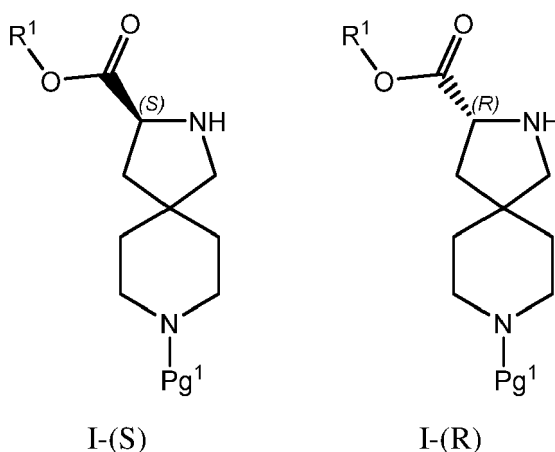
El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el aldehído es benzaldehído.

35

5. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la reacción se lleva a cabo

con menos de 1 equivalente molar del aldehído con respecto a la cantidad combinada de ambos compuestos isoméricos de fórmula I-(S) y fórmula I-(R) en la mezcla de partida.

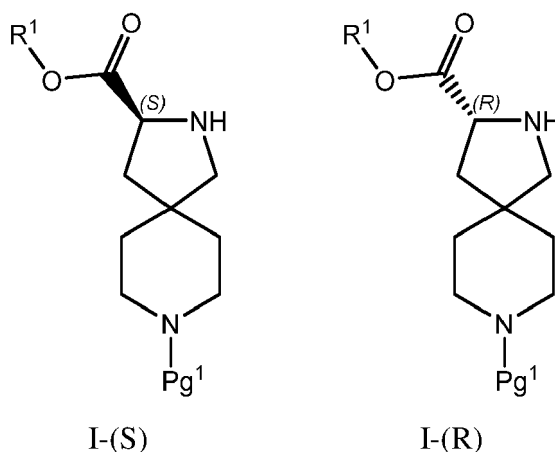
- 5 6. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la reacción se lleva a cabo con de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,1 equivalentes molares del aldehído con respecto a la cantidad combinada de ambos compuestos isoméricos de fórmula I-(S) y fórmula I-(R) en la mezcla de partida.
- 10 7. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 40 °C.
- 15 8. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico.
9. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente de éter.
10. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico que comprende 2-metiltetrahidrofurano.
- 20 11. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el exceso enantiomérico de la sal de ácido gulónico del compuesto isomérico de fórmula I-(S) en la mezcla de sal es del 75% o mayor.
- 25 12. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el exceso enantiomérico de la sal de ácido gulónico del compuesto isomérico de fórmula I-(S) en la mezcla de sal es del 90% o mayor.
- 30 13. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende además recristalizar la mezcla de sal para formar una mezcla de sal purificada que tiene una cantidad aumentada de la sal de ácido gulónico del compuesto isomérico de fórmula I-(S) en relación con la sal de ácido gulónico del compuesto isomérico de fórmula I-(R) en comparación con las cantidades relativas de las sales de ácido gulónico de los compuestos isoméricos antes de la purificación.
14. El procedimiento según la reivindicación 13, en donde el exceso enantiomérico de la sal de ácido gulónico del compuesto isomérico de fórmula I-(S) es del 90% o mayor.
- 35 15. El procedimiento según la reivindicación 13, en donde el exceso enantiomérico de la sal de ácido gulónico del compuesto isomérico de fórmula I-(S) es del 95% o mayor.
- 40 16. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, que comprende además hacer reaccionar la mezcla de sal purificada con una base para formar una mezcla de base libre que comprende compuestos isoméricos que tienen la fórmula I-(S) y la fórmula I-(R):



- 45 17. El procedimiento según la reivindicación 16, en donde la base está en forma de una disolución acuosa.
18. El procedimiento según la reivindicación 16, en donde la base es una disolución acuosa de carbonato de sodio.
- 50 19. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 18, en donde la reacción de la mezcla de sal purificada se lleva a cabo con una cantidad en exceso molar de base con respecto a la cantidad combinada

de ambas sales de ácido gulónico de los compuestos isoméricos de fórmula I-(S) y fórmula I-(R) en la mezcla de sal.

- 5 20. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 19, en donde la reacción de la mezcla de sal purificada se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico.
- 10 21. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 19, en donde la reacción de la mezcla de sal purificada se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico que comprende un disolvente de éter y un disolvente de hidrocarburo.
22. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 19, en donde la reacción de la mezcla de sal purificada se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico que comprende 2-metiltetrahidrofurano y n-heptano.
- 15 23. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 22, en donde el exceso enantiomérico del compuesto isomérico de fórmula I-(S) en la mezcla de base libre es del 90% o mayor.
24. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 22, en donde el exceso enantiomérico del compuesto isomérico de fórmula I-(S) en la mezcla de base libre es del 95% o mayor.
- 20 25. Una sal de ácido 2,3:4,6-di-O-isopropiliden-2-ceto-L-gulónico del compuesto isomérico de fórmula I-(S) o fórmula I-(R):



25 en donde R¹ es etilo y Pg¹ es terc-butoxicarbonilo.

30 26. La sal según la reivindicación 25, que es la sal de ácido 2,3:4,6-di-O-isopropiliden-2-ceto-L-gulónico del compuesto isomérico de fórmula I-(S).

35 27. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-24, que comprende además:

recristalizar la mezcla de sal para formar una mezcla de sal purificada que tiene una cantidad aumentada de la sal de ácido gulónico del compuesto isomérico de fórmula Ia-(S) en relación con la sal de ácido gulónico del compuesto isomérico de fórmula Ia-(R) en comparación con las cantidades relativas de las sales de ácido gulónico de los compuestos isoméricos antes de la purificación; y

40 hacer reaccionar la mezcla de sal purificada en presencia de carbonato de sodio para formar una mezcla de base libre que comprende compuestos isoméricos que tienen la fórmula Ia-(S) y la fórmula Ia-(R), en donde el exceso enantiomérico del compuesto isomérico de fórmula Ia-(S) en la mezcla de base libre es del 90% o mayor.