

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 980 368**

51 Int. Cl.:

**C07D 307/79** (2006.01)

**C07D 407/04** (2006.01)

**C07H 7/06** (2006.01)

**C07H 1/00** (2006.01)

**C07D 493/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.08.2019 PCT/KR2019/010123**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.02.2020 WO20036382**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.08.2019 E 19850413 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2024 EP 3838894**

54 Título: **Método para producir un intermediario útil para la síntesis de inhibidor de SGLT**

30 Prioridad:

**13.08.2018 KR 20180094261**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**01.10.2024**

73 Titular/es:

**DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD.  
(100.0%)  
35-14, Jeyakgongdan 4-gil, Hyangnam-eup  
Hwaseong-si, Gyeonggi-do 18623, KR**

72 Inventor/es:

**LI, QING RI y  
YOON, HEE KYOON**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 980 368 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**

Método para producir un intermediario útil para la síntesis de inhibidor de SGLT

**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere a la preparación de un intermediario útil para la síntesis de un derivado de difenilmetano que puede usarse como inhibidor de SGLT.

**Antecedentes de la técnica**

10 Los cotransportadores de glucosa dependientes de sodio (SGLT) provocan el transporte de glucosa contra el gradiente de concentración y, al mismo tiempo, el transporte de Na<sup>+</sup> a lo largo del gradiente de concentración. En la actualidad, se han clonado dos importantes isoformas de SGLT, conocidas como SGLT1 y SGLT2. SGLT1 se encuentra en el intestino, riñón y corazón y regula el transporte cardíaco de glucosa. Además, SGLT1 es un transportador de dosis baja y de alta afinidad y es responsable de sólo una fracción de la recaptación renal de glucosa. En cambio, SGLT2 es un transportador de dosis alta y de baja afinidad que se encuentra principalmente en el dominio apical de las células epiteliales en los túbulos de curvatura proximales iniciales. En individuos sanos, más del 99 % de la glucosa en plasma filtrada por el glomérulo renal se reabsorbe y menos del 1 % de la glucosa filtrada total se excreta en la orina. Se estima que el 90 % de la recaptación renal de glucosa se ve facilitada por SGLT2 y el 10 % restante está mediada por SGLT1 en el túbulo rectal proximal tardío. Las mutaciones genéticas en SGLT2 no tienen ningún efecto adverso particular sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, pero provocan un aumento de la secreción renal de glucosa de 140 g/día dependiendo de las mutaciones. Los estudios de mutación en seres humanos han supuesto que SGLT2 es responsable de la mayoría de recaptación renal de glucosa, que se ha considerado como el objeto de los estudios terapéuticos.

15 La publicación de solicitud de patente coreana n.º 2017-0142904 da a conocer un método de preparación de un derivado de difenilmetano que tiene actividad inhibidora contra SGLT2. Este documento da a conocer que la ruta de síntesis es precisa y se mejora el rendimiento, en comparación con un método de síntesis lineal dado a conocer en documentos convencionales, ya que un derivado de difenilmetano se prepara usando métodos de síntesis convergente de sintetizar de manera individual cada grupo principal y luego acoplar el mismo, y pueden reducirse los factores de riesgo inherentes en el método de síntesis lineal.

20 Sin embargo, el método de preparación de un derivado de difenilmetano dado a conocer en la publicación de solicitud de patente coreana n.º 2017-0142904 pone una carga en el manejo de la seguridad debido al uso de metales pesados tales como clorocromato de piridinio (PCC), y requiere un procedimiento de preparación independiente para un reactivo de Grignard, dando como resultado una carga en los costes debido a los procedimientos adicionales. Además, ya que las sustancias relacionadas generadas en el procedimiento de preparación del reactivo de Grignard están contenidas también en el producto final, es necesario gestionar las sustancias relacionadas. Además, ya que las sustancias relacionadas adicionales están contenidas en un producto producido después de la reacción entre un intermediario y el reactivo de Grignard, existe el problema de que es necesario reprocessar estas sustancias relacionadas. El documento WO2012165914 también dio a conocer un método de preparación de un derivado de difenilo que tenía actividad inhibidora contra SGLT2 sin requerir ningún reactivo de Grignard, pero sí una etapa de acilación de Friedel-Crafts.

25 Por tanto, existe la necesidad de un nuevo método de preparación de productos intermedios que pueda superar las desventajas de los procedimientos existentes.

**40 Documento de la técnica relacionada****Documento de patente**

Documento de patente 1. Publicación de solicitud de patente coreana n.º 2017-0142904

**Divulgación****Problema técnico**

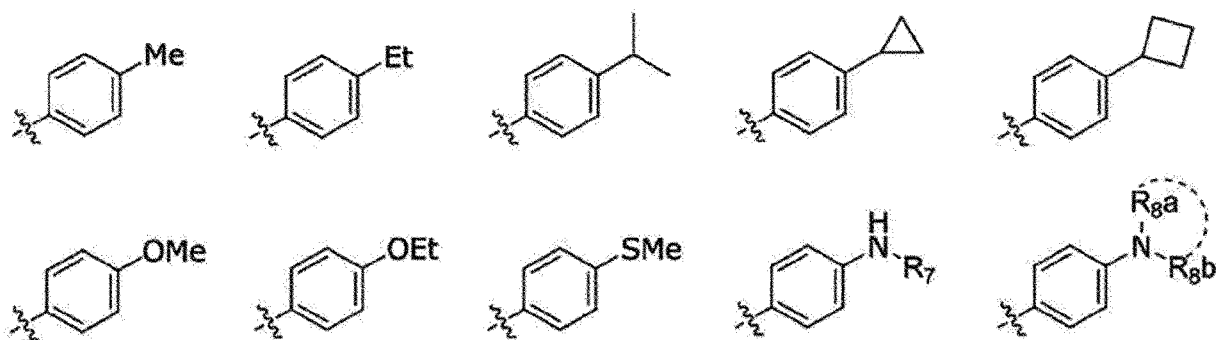
45 Según un aspecto de la presente invención, los objetos anteriores y otros objetos pueden conseguirse proporcionando un método mejorado de preparación de un intermediario útil para la síntesis de un derivado de difenilmetano que puede usarse como inhibidor de SGLT.

**Solución técnica**

50 Los presentes inventores han mejorado un procedimiento de preparación de un intermediario útil para la síntesis de un derivado de difenilmetano que puede usarse como inhibidor de SGLT.

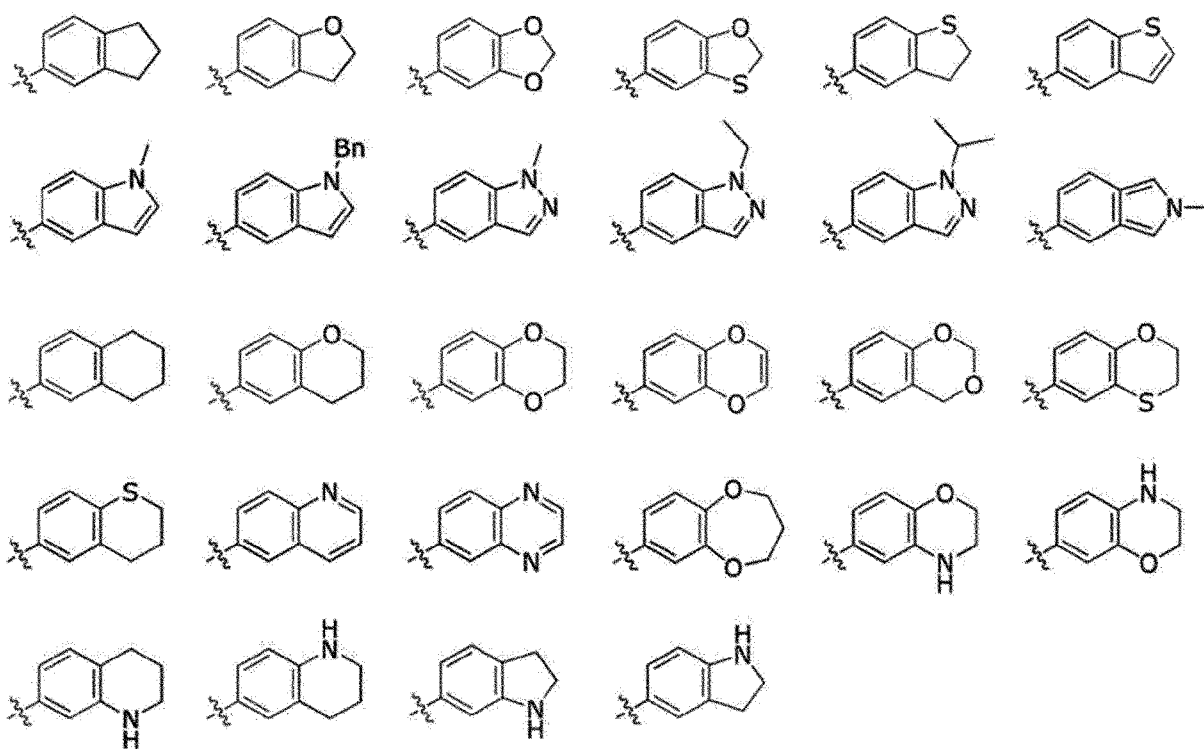
En particular, un compuesto de fórmula 1 que es un compuesto objetivo final y un principio activo usado como inhibidor de SGLT es de la siguiente manera:





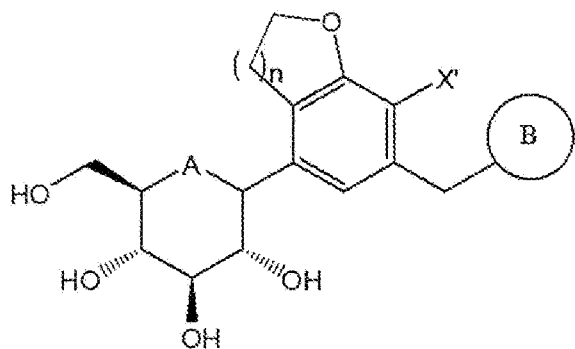
en las que R7 es hidrógeno o alquilo C1-7; y R8a y R8b son, cada uno independientemente, alquilo C1-7 o se unen entre sí para formar un heterocicloalquilo de 5-10 miembros (que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S y O).

5 En otra realización, el anillo B-2 puede seleccionarse del grupo que consiste en:

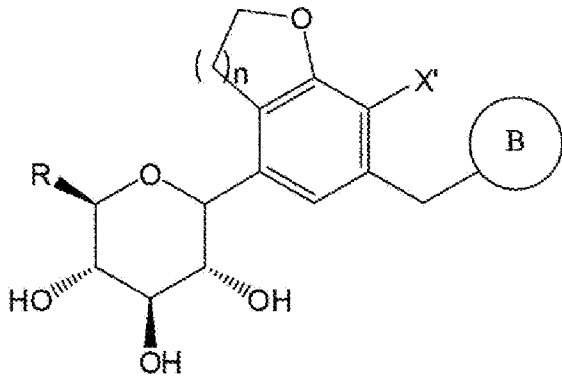


Preferiblemente, el compuesto de fórmula 1 puede ser un compuesto representado por la fórmula 1a a continuación o un compuesto representado por la fórmula 1b a continuación:

[Fórmula 1a]



[Fórmula 1b]



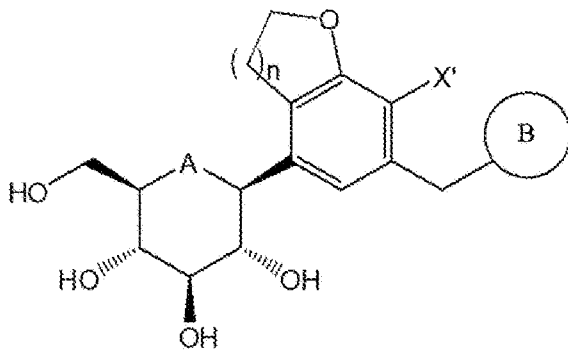
en las que A, B, X' y n son los mismos que los definidos en la fórmula 1 anterior y, en la fórmula 1b, R es alquiltio C1-7.

- 5 Según una realización preferida del compuesto de fórmula 1a, A puede ser oxígeno; n puede ser 1; X' puede ser halógeno; y B puede ser fenilo que no está sustituido o está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, mercapto, alquilo C1-7, cicloalquilo C3-10 y alcoxilo C1-7.

- 10 Además, los compuestos de las fórmulas 1a y 1b pueden formarse a partir de un compuesto representado por la fórmula 8 a continuación y un compuesto representado por la fórmula 7 a continuación, en los que un sitio de unión entre el compuesto de fórmula 8 y el compuesto de fórmula 7 (posición Y) tiene una forma  $\alpha$ , una forma  $\beta$  o una forma racémica de las mismas.

Por ejemplo, el compuesto de fórmula 1a puede ser un compuesto representado por la fórmula 1ab a continuación:

[Fórmula 1ab]

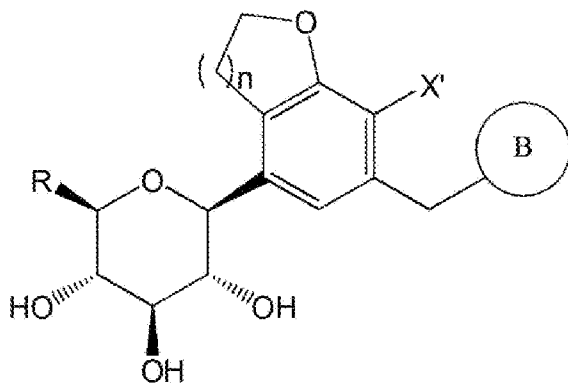


15

en la que A, B, n y X' son los mismos que los definidos anteriormente.

Por ejemplo, el compuesto de fórmula 1b puede ser un compuesto representado por la fórmula 1bb:

[Fórmula 1bb]



en la que R, B, n y X' son los mismos que los definidos anteriormente.

La presente invención proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula 7, que es un intermediario, usado para preparar el derivado de difenilmetano de fórmula 1.

5 En particular, la presente invención proporciona un método de preparación del compuesto de fórmula 7, comprendiendo el método:

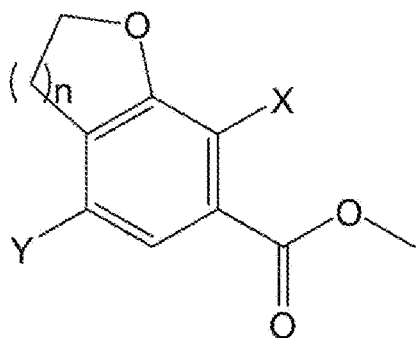
hacer reaccionar un compuesto de fórmula 2 a continuación para obtener un compuesto de fórmula 3 a continuación,

hacer reaccionar el compuesto de fórmula 3 con haluro de oxalilo para obtener un compuesto de fórmula 4 a continuación,

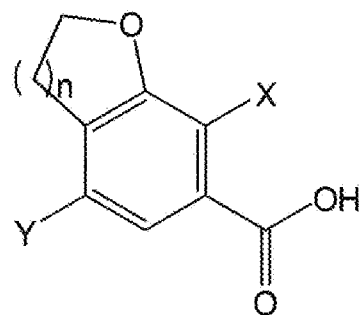
10 hacer reaccionar el compuesto de fórmula 4 con un compuesto de fórmula 5 a continuación para obtener un compuesto de fórmula 6 a continuación, en el que la reacción entre el compuesto de fórmula 4 y el compuesto de fórmula 5 se realiza a de -20 °C a -10 °C, y

desoxigenar el compuesto de fórmula 6 para obtener un compuesto de fórmula 7 a continuación:

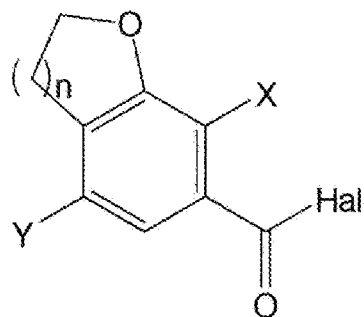
[Fórmula 2]



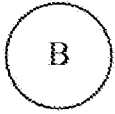
15 [Fórmula 3]



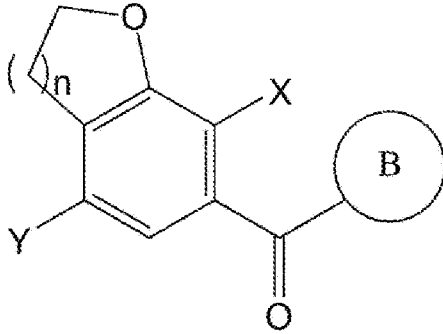
[Fórmula 4]



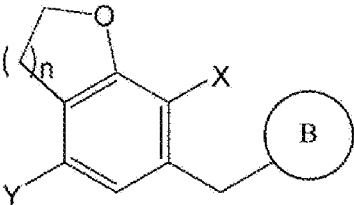
[Fórmula 5]



[Fórmula 6]



5 [Fórmula 7]

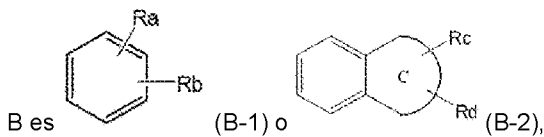


en las que

n es 1 o 2,

X, Y y Hal son cada uno independientemente halógeno,

10 X' es halógeno o alquilo C1-7, y



15 en las que Ra, Rb, Rc y Rd son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, mercapto, ciano, nitro, amino, carboxilo, oxo, alquilo C1-7, alquiltio C1-7, alquenilo C2-7, alquinilo C2-7, alcoxilo C1-7, alcoxi C1-7-alquilo C1-7, alquenil C2-7-alquioxilo C1-7, alquinil C2-7-alquioxilo C1-7, cicloalquilo C3-10, cicloalquiltio C3-7, cicloalquenilo C5-10, cicloalquioxilo C3-10, cicloalquilo C3-10-alcoxilo C1-7, fenil-alquilo C1-7, alquiltio C1-7-fenilo, fenil-alcoxilo C1-7, mono- o di-alquil C1-7-amino, mono- o di-alquil C1-7-amino-alquilo C1-7, alcanoilo C1-7, alcanoil C1-7-amino, alquil C1-7-carbonilo, alcoxi C1-7-carbonilo, carbamoilo, mono- o di-alquil C1-7-carbamoilo, alquil C1-7-sulfonilamino, fenilsulfonilamino, alquil C1-7-sulfonilo, aril C6-14-sulfonilo, aril C6-14-sulfonilo, arilo C6-14, heteroarilo de 5-13 miembros, heterocicloalquilo de 5-10 miembros, heterocicloalquil de 5-10 miembros-alquilo C1-7 o heterocicloalquil de 5-10 miembros-alcoxilo C1-7;

20 el anillo C es cicloalquilo C3-10, cicloalquenilo C5-10, arilo C6-14, heteroarilo de 5-13 miembros o heterocicloalquilo de 5-10 miembros;

25 el alquilo, el alquenilo, el alquinilo y el alcoxilo, cada uno independientemente, no están sustituidos o tienen uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, mercapto, alquilo C1-7 y alquinilo C2-7;

el cicloalquilo, el cicloalquenilo, el arilo, el heteroarilo y el heterocicloalquilo, cada uno independientemente, no están sustituidos o tienen uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, mercapto, alquilo C1-4 y alcoxilo C1-4; y

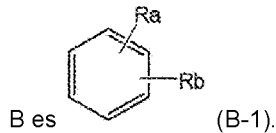
el heteroarilo y el heterocicloalquilo, cada uno independientemente, contienen uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S y O.

En la presente memoria descriptiva, "halógeno" se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I).

En una realización,

5 n es 1,

X, Y y Hal son cada uno independientemente halógeno; y



10 En este caso, se proporciona un método de preparación del compuesto de fórmula 7, en la que Ra y Rb son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, mercapto, alquilo C1-7, cicloalquilo C3-10 o alcoxilo C1-7.

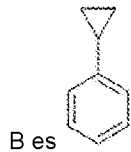
En una realización más particular, se proporciona un método de preparación del compuesto de fórmula 7,

en la que n es 1,

X es cloruro,

Y es bromo,

15 Hal es cloruro, y

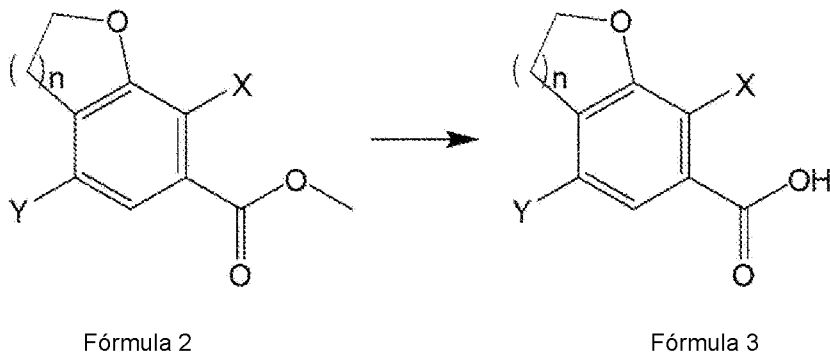


Un método de síntesis del compuesto de fórmula 2 usado como material de partida para preparar el compuesto de fórmula 7 se da a conocer con detalle en la publicación de solicitud de patente coreana n.º 2017-0142904.

20 A continuación en el presente documento, se describe con detalle un procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula 7 a partir del compuesto de fórmula 2.

Síntesis del compuesto de fórmula 3

[Esquema de reacción 1]



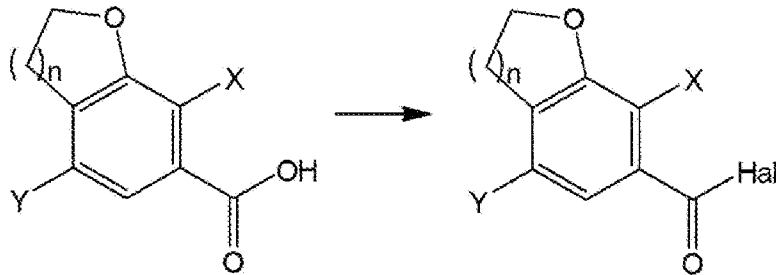
25 El compuesto de fórmula 3 puede obtenerse a partir del compuesto de fórmula 2. Esta reacción puede realizarse en condiciones básicas. La base puede ser preferiblemente una base inorgánica y puede ser, por ejemplo, una base inorgánica tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, carbonato de sodio o carbonato de potasio. La base puede usarse en una cantidad de 2 a 4 equivalentes basándose en 1 equivalente del compuesto de fórmula 2. Además, un disolvente usado en la reacción es preferiblemente un disolvente polar y es, por ejemplo,

30 alcohol C1-12, tetrahidrofurano (THF), dioxano, acetonitrilo, acetona, dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF). El disolvente puede usarse a una concentración del 5 a 15 % v/p. Mientras tanto, la condición de temperatura de la reacción no está limitada específicamente, y la reacción puede realizarse, por ejemplo, a de 15 a 30 °C. La

reacción puede realizarse durante de 1 a 3 horas, por ejemplo, durante 2 horas.

Síntesis del compuesto de fórmula 4

[Esquema de reacción 2]



5

Fórmula 3

Fórmula 4

El compuesto de fórmula 4 se obtiene haciendo reaccionar el compuesto de fórmula 3 con haluro de oxalilo. El compuesto generado representado por la fórmula 4 puede usarse en una reacción posterior sin ningún procedimiento de purificación adicional.

10

Puede usarse un catalizador en la reacción. Este catalizador puede usarse en una cantidad de 0,01 a 0,4 equivalentes basándose en 1 equivalente del compuesto de fórmula 3. Un ejemplo de un catalizador aplicable incluye, por ejemplo, N,N-dimetilformamida (DMF), N-metil-N-fenil-acetamida, N-metil-N-fenil-formamida, etc.

El haluro de oxalilo puede usarse en una cantidad de 0,5 a 1,5 equivalentes basándose en 1 equivalente del compuesto de fórmula 3.

15

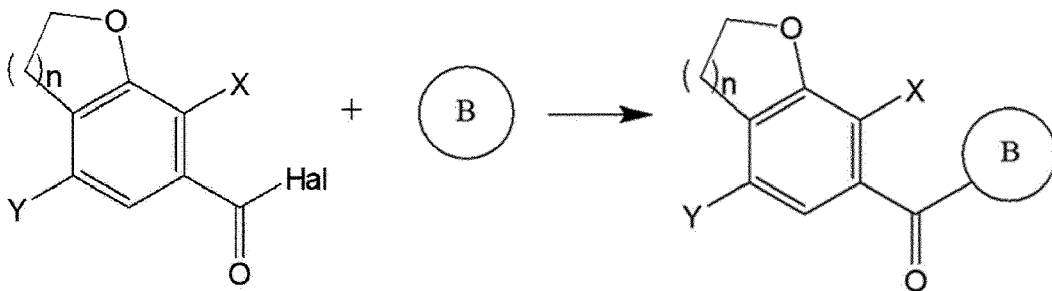
Un disolvente de reacción puede ser un disolvente aprótico. Un ejemplo del disolvente aprótico incluye diclorometano, dicloroetano, cloroformo (CHCl<sub>3</sub>), tetracloruro de carbono (CCl<sub>4</sub>), tolueno, hexano y éter.

Preferiblemente, la reacción puede realizarse bajo una atmósfera de nitrógeno. Además, la reacción puede realizarse a de 0 a 30 °C. La reacción puede realizarse durante de 30 minutos a 2 horas. Por ejemplo, la reacción puede realizarse mientras se agita a temperatura ambiente. Después de la reacción, puede realizarse enfriamiento a de -20 °C a -10 °C.

20

Síntesis del compuesto de fórmula 6

[Esquema de reacción 3]



Fórmula 4

Fórmula 5

Fórmula 6

25

El compuesto de fórmula 6 se prepara haciendo reaccionar el compuesto de fórmula 4 con el compuesto de fórmula 5.

Por ejemplo, el compuesto de fórmula 5 se añade al compuesto de fórmula 4 y se agita, y se añade un catalizador a la mezcla de reacción y se agita, preparando así el compuesto de fórmula 6.

30

El tipo de disolvente aplicable a la reacción no está limitado específicamente, y el disolvente puede ser un disolvente aprótico. Por ejemplo, un ejemplo del disolvente aprótico incluye diclorometano, dicloroetano, cloroformo (CHCl<sub>3</sub>), tetracloruro de carbono (CCl<sub>4</sub>), tolueno, hexano y éter.

Como compuesto catalizador, pueden usarse ácidos de Lewis, por ejemplo, tales como AlCl<sub>3</sub>, FeCl<sub>3</sub>, ZnCl<sub>2</sub>, AlBr<sub>3</sub>, AlI<sub>3</sub> y ácido fenilfosfónico (PPA). El catalizador puede usarse en una cantidad de 0,5 a 1,5 equivalentes, por ejemplo,

en una cantidad de 1,2 equivalentes, basándose en 1 equivalente del compuesto de fórmula 4.

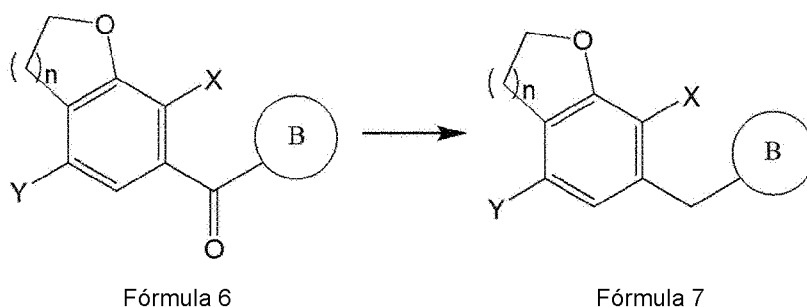
La reacción entre el compuesto de fórmula 4 y el compuesto de fórmula 5 se realiza a de -20 °C a -10 °C. Cuando la reacción se realiza en el intervalo de temperatura, pueden existir ventajas en cuanto al rendimiento y la pureza.

5 El compuesto de fórmula 5 puede sintetizarse o adquirirse. El compuesto de fórmula 5 puede hacerse reaccionar en una cantidad de 1,5 a 2,5 equivalentes, por ejemplo, en una cantidad de 2 equivalentes, basándose en 1 equivalente del compuesto de fórmula 4.

10 En el esquema de reacción 3, el compuesto de fórmula 6 puede sintetizarse sin el uso del reactivo de Grignard. Por consiguiente, en comparación con las tecnologías existente, pueden reducirse el tiempo y el coste requeridos para preparar el reactivo de Grignard, y puede impedirse fundamentalmente la generación de sustancias relacionadas a base de haluro de benceno en un procedimiento de síntesis del reactivo de Grignard.

#### Síntesis del compuesto de fórmula 7

[Esquema de reacción 4]



15 El compuesto de fórmula 7 se obtiene desoxigenando el compuesto de fórmula 6. En este caso, pueden usarse trietilsilano, triisopropilsilano, t-butildimetilsilano, borohidruro de sodio como agente reductor, y pueden usarse dietil éter de trifluoruro de boro, trifluorometanosulfonato de trimetilsililo, clorito de aluminio, ácido trifluoroacético, ácido trifluorometanosulfónico como ácido. El agente reductor puede usarse en una cantidad de 2 a 5 equivalentes, más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 3 equivalentes, y el ácido puede usarse en una cantidad de 1,5 a 3 equivalentes, más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 2 equivalentes. En este caso, la reacción puede realizarse durante de 2 a 5 horas a de 0 °C a 250 °C. Además, como disolvente de reacción puede usarse un único disolvente, tal como diclorometano, 1,2-dicloroetano o acetonitrilo, o un disolvente mixto, tal como diclorometano/acetonitrilo (1:1) o 1,2-dicloroetano/acetonitrilo (1:1).

20

25 Por ejemplo, el compuesto de fórmula 7 puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula 6 (1,0 eq.) en condiciones de acetonitrilo, diclorometano (1:1, 20 v/p), eterato de trifluoruro de boro (BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>) (2,5 eq.), trietilsilano (Et<sub>3</sub>SiH) (3 eq.) y 25 °C.

30 El procedimiento de desoxigenación del compuesto de fórmula 6 no requiere ninguna etapa convencional de reprocesamiento de productos de reacción que incluyen sustancias relacionadas ya que las sustancias relacionadas apenas se generan en comparación con un procedimiento existente de retirada de un grupo hidroxilo (la etapa de retirar un grupo hidroxilo a partir de un compuesto de fórmula 6a para obtener un compuesto de fórmula 6 en la publicación de la solicitud de patente coreana n.º 2017-0142904).

35 Tal como se describió anteriormente, el método de síntesis del compuesto de fórmula 7 según la presente invención puede reducir los procedimientos de síntesis, en comparación con los métodos existentes, y puede abordar los problemas de requerir un procedimiento adicional debido a la síntesis del reactivo de Grignard y requerir el manejo de sustancias relacionadas. Además, ya que el procedimiento de desoxigenación del esquema de reacción 4 puede minimizar la generación de sustancias relacionadas, no es necesario reprocesar los productos de reacción, simplificando así el procedimiento.

El compuesto de fórmula 7 sintetizado tal como se describió anteriormente puede usarse para preparar el compuesto de fórmula 1.

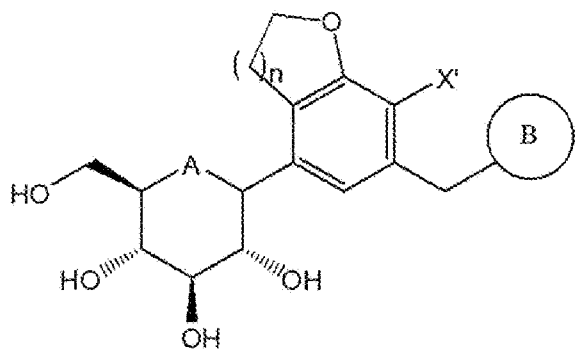
40 La presente invención proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula 1a, incluyendo el método: carboxilar un compuesto de fórmula 2 a continuación para obtener un compuesto de fórmula 3 a continuación, hacer reaccionar el compuesto de fórmula 3 con haluro de oxalilo para obtener un compuesto de fórmula 4 a continuación, hacer reaccionar el compuesto de fórmula 4 con un compuesto de fórmula 5 a continuación para obtener un

compuesto de fórmula 6 a continuación, en el que la reacción entre el compuesto de fórmula 4 y el compuesto de fórmula 5 se realiza a de  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,

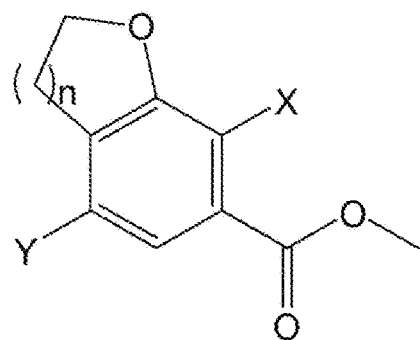
desoxigenar el compuesto de fórmula 6 para obtener un compuesto de fórmula 7 a continuación, y

hacer reaccionar el compuesto de fórmula 7 con un compuesto de fórmula 8 y desproteger y reducir el mismo:

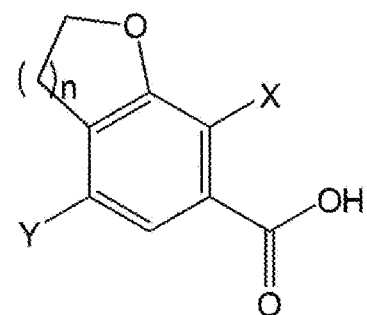
5 [Fórmula 1a]



[Fórmula 2]

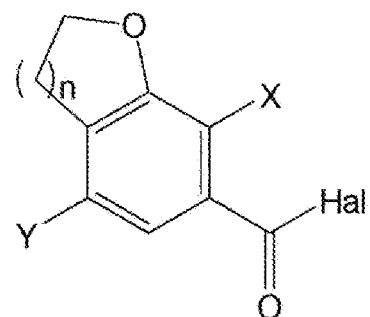


[Fórmula 3]

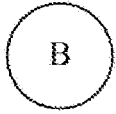


10

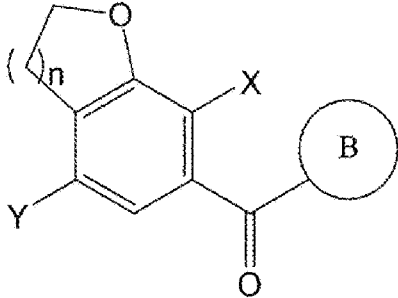
[Fórmula 4]



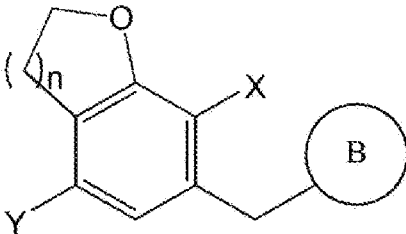
[Fórmula 5]



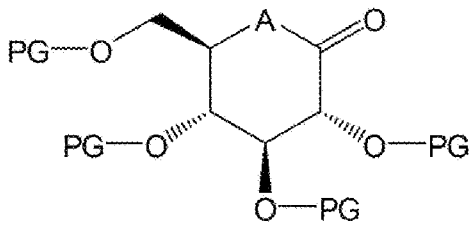
[Fórmula 6]



5 [Fórmula 7]



[Fórmula 8]



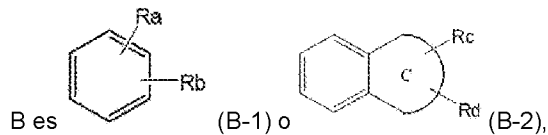
en las que A es oxígeno (O) o azufre (S);

10 PG es un grupo protector;

X' es halógeno o alquilo C1-7;

n es 1 o 2;

X, Y y Hal son cada uno independientemente halógeno; y



15 en las que Ra, Rb, Rc y Rd son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, mercapto, ciano, nitro, amino, carboxilo, oxo, alquilo C1-7, alquiltio C1-7, alqueno C2-7, alquino C2-7, alcoxilo C1-7, alcoxi C1-7-alquilo C1-7, alqueno C2-7-alquilo C1-7, alquino C2-7-alquilo C1-7, cicloalquilo C3-10, cicloalquiltio C3-7, cicloalqueno C5-10, cicloalquilo C3-10, cicloalquilo C3-10-alcoxilo C1-7, fenil-alquilo C1-7, alquiltio C1-7-fenilo, fenil-alcoxilo C1-7, mono- o di-alquilo C1-7-amino, mono- o di-alquilo C1-7-amino-alquilo C1-7, alcanoilo C1-7, alcanoil C1-7-amino, alquilo C1-7-carbonilo, alcoxi C1-7-carbonilo, carbamoilo, mono- o di-alquilo C1-7-carbamoilo, alquilo C1-7-sulfonilamino, fenilsulfonilamino, alquilo C1-7-sulfonilo, aril C6-14-sulfonilo, arilo C6-14, heteroarilo

20

de 5-13 miembros, heterocicloalquilo de 5-10 miembros, heterocicloalquil de 5-10 miembros-alquilo C1-7 o heterocicloalquil de 5-10 miembros-alcoxilo C1-7;

el anillo C es cicloalquilo C3-10, cicloalqueno C5-10, arilo C6-14, heteroarilo de 5-13 miembros o heterocicloalquilo de 5-10 miembros;

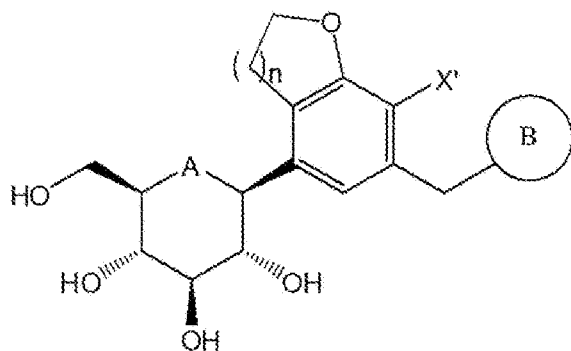
5 el alquilo, el alqueno, el alquino y el alcoxilo, cada uno independientemente, no están sustituidos o tienen uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, mercapto, alquilo C1-7 y alquino C2-7;

10 el cicloalquilo, el cicloalqueno, el arilo, el heteroarilo y el heterocicloalquilo, cada uno independientemente, no están sustituidos o tienen uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, mercapto, alquilo C1-4 y alcoxilo C1-4; y

el heteroarilo y el heterocicloalquilo, cada uno independientemente, contienen uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S y O.

En una realización de la presente invención, el compuesto de fórmula 1a puede tener una estructura tridimensional de fórmula 1ab a continuación:

15 [Fórmula 1ab]



en la que A, B, n y X' son los mismos que los definidos anteriormente.

Un método de preparación del compuesto de fórmula 1 a partir del compuesto de fórmula 7 se describe con detalle en la publicación de solicitud de patente coreana n.º 2017-0142904.

20 A continuación en el presente documento, se describen procedimientos de preparación de un compuesto de fórmula 1a y un compuesto de fórmula 1b a partir del compuesto de fórmula 7.

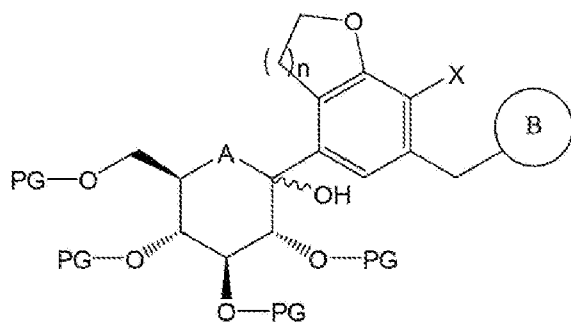
#### Síntesis del compuesto de fórmula 1a

Después de hacer reaccionar el compuesto de fórmula 7 con el compuesto de fórmula 8, puede prepararse un compuesto de fórmula 1a a través de procedimientos de desprotección y reducción.

25 Una reacción entre el compuesto de fórmula 7 y el compuesto de fórmula 8 puede realizarse en presencia de n-butil-litio, sec-butil-litio, t-butil-litio, cloruro de i-propilmagnesio (i-PrMgCl).

Un compuesto de fórmula 9a a continuación puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula 7 con el compuesto de fórmula 8:

[Fórmula 9a]



30

en la que A es oxígeno o azufre; n es 1 o 2; X es halógeno; PG es un grupo protector; y B es el mismo que los definidos en la fórmula 1.

El grupo protector puede ser, por ejemplo, un grupo trimetilsililo (TMS), un grupo bencilo o un grupo acetilo.

A continuación, el compuesto de fórmula 1a puede obtenerse desprotegiendo el compuesto de fórmula 9a.

- 5 Por ejemplo, cuando el grupo protector es un grupo trimetilsililo (TMS), se añade ácido metanosulfónico ( $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ ) o trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (TMSOTf) al compuesto de fórmula 7a para realizar la desprotección, obteniendo así el compuesto de fórmula 1a.

10 Además, la reducción puede realizarse adicionalmente después de la desprotección, obteniendo así el compuesto de fórmula 1a. En este caso, se prefiere una combinación de diclorometano ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) y acetonitrilo ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ) como disolvente.

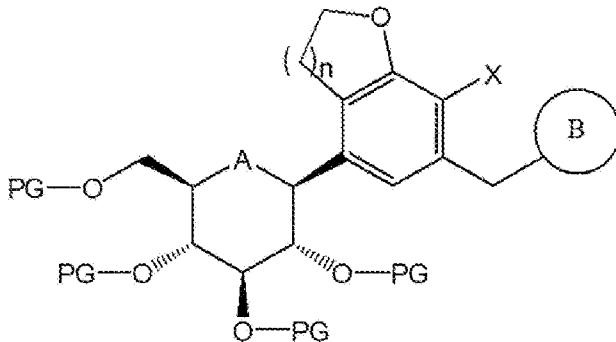
El compuesto de fórmula 1a obtenido a través de las etapas anteriores puede ser un compuesto en el que un sitio de unión entre el compuesto de fórmula 8 y el compuesto de fórmula 7 (posición Y) puede ser una forma  $\alpha$  o una forma  $\beta$ .

15 Por consiguiente, puede realizarse una separación adicional para obtener una forma  $\alpha$  o  $\beta$  deseada. Es decir, después de o durante la desprotección y reducción, puede realizarse adicionalmente un procedimiento de separación de sólo un compuesto en el que el sitio de unión entre el compuesto de fórmula 8 y el compuesto de fórmula 7 (posición Y) es una forma  $\beta$ .

20 Por ejemplo, un compuesto en el que el sitio de unión del compuesto de fórmula 8 y el compuesto de fórmula 7 (posición Y) es una forma  $\beta$  puede obtenerse introduciendo un grupo protector en el compuesto obtenido como resultado de la desprotección y reducción, y luego aislando un precipitado generado calentando alcohol, acetato de etilo o diclorometano, y luego desprotegiendo el precipitado.

25 En particular, un compuesto de fórmula 9e que tiene una forma  $\beta$  sólo puede obtenerse protegiendo el grupo hidroxilo del compuesto obtenido como resultado de la desprotección y reducción con un grupo acetilo, etc., y luego calentando y agitando el mismo en un disolvente de alcohol C-1-6 (metanol, etanol o isopropanol, etc.) para aislar un precipitado:

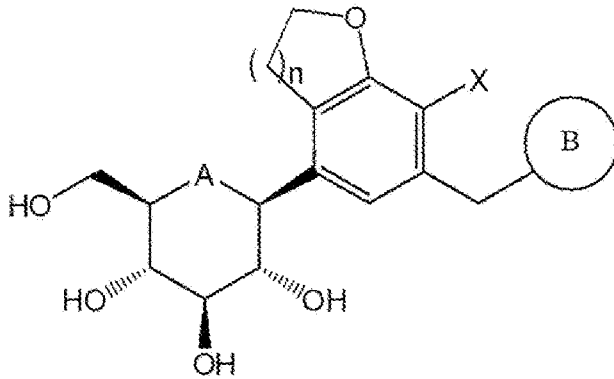
[Fórmula 9e]



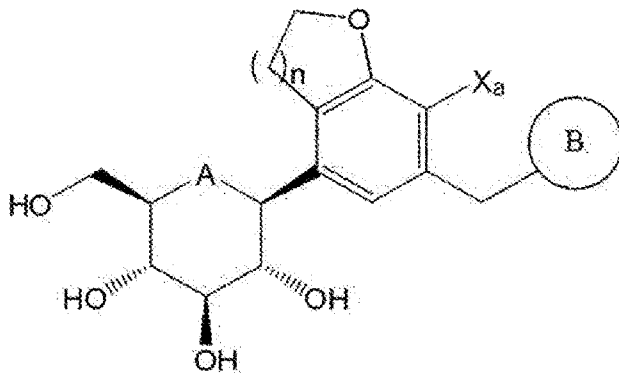
en la que A es oxígeno o azufre; n es 1 o 2; X es halógeno; PG es un grupo protector; y B es el mismo que los definidos en la fórmula 1.

- 30 A continuación, el compuesto de fórmula 9e se desprotege, obteniendo así finalmente un compuesto de fórmula 9f (forma  $\beta$ ). A continuación, un compuesto de fórmula 9g a continuación puede obtenerse realizando de manera selectiva una reacción de alquilación.

[Fórmula 9f]



[Fórmula 9g]



5 en las que A, B, n y X' son los mismos que los definidos en la fórmula 1 y Xa es alquilo C1-7.

Según una realización de la presente invención, la etapa de hacer reaccionar el compuesto de fórmula 7 con el compuesto de fórmula 8 y desproteger y reducir el mismo puede incluir:

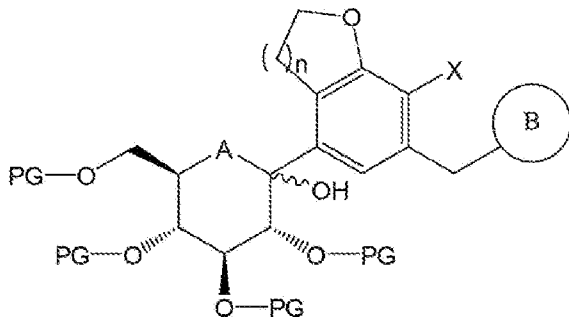
una etapa de hacer reaccionar el compuesto de fórmula 7 con el compuesto de fórmula 8 en presencia de n-butil-litio, sec-butil-litio, t-butil-litio o cloruro de i-propilmagnesio para obtener un compuesto de fórmula 9a a continuación;

10 una etapa de desproteger y metilar el compuesto de fórmula 9a en condiciones ácidas en presencia de metanol para obtener un compuesto de fórmula 9b a continuación;

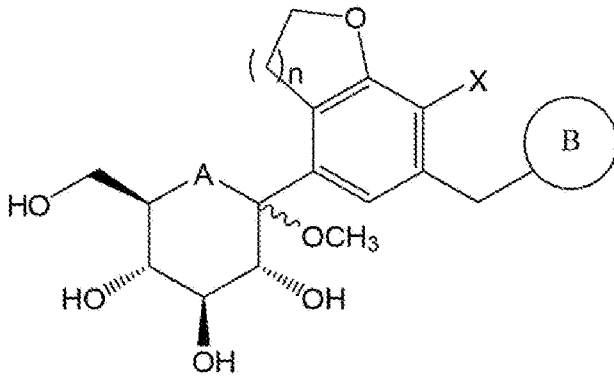
una etapa de reducir el compuesto de fórmula 9b para obtener un compuesto de fórmula 9c a continuación; y

15 una etapa de introducir un grupo protector en el compuesto de fórmula 9c y recristalizar el mismo, y luego desproteger el mismo para obtener un compuesto de fórmula 9f a continuación (por ejemplo, una etapa de introducir un grupo protector en el compuesto de fórmula 9c, y luego aislar un precipitado calentando el compuesto en alcohol, acetato de etilo o diclorometano, y luego desproteger el precipitado para obtener un compuesto de fórmula 9f a continuación):

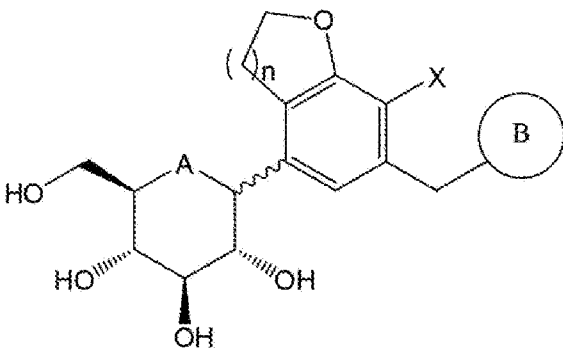
[Fórmula 9a]



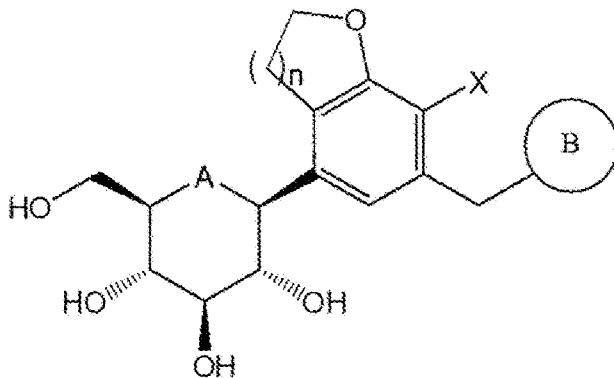
[Fórmula 9b]



[Fórmula 9c]



5 [Fórmula 9f]



en las que PG es un grupo protector; y A, B, n y X son los mismos que los definidos en la fórmula 1a.

Por ejemplo, la etapa de recristalización puede realizarse usando un disolvente seleccionado del grupo que consiste en alcohol (por ejemplo, alcohol C1-6), acetato de etilo y diclorometano.

- 10 Después de la reacción entre el compuesto de fórmula 7 y el compuesto de fórmula 8, se prefiere realizar de manera adicional evaporación, extracción, secado, filtración para obtener el compuesto de fórmula 9a, y luego se usa el mismo en una etapa posterior.

- 15 Un ejemplo de un ácido aplicable al procedimiento de obtención del compuesto de fórmula 9b a partir del compuesto de fórmula 9a incluye ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, gas de cloruro de hidrógeno.

En otra realización de la presente invención, la etapa de hacer reaccionar el compuesto de fórmula 7 con el compuesto de fórmula 8 y desproteger y reducir el mismo puede incluir:

una etapa de hacer reaccionar el compuesto de fórmula 7 con el compuesto de fórmula 8 en presencia de n-butil-litio, sec-butil-litio, t-butil-litio o cloruro de i-propilmagnesio y, sin purificación independiente, desproteger y metilar el

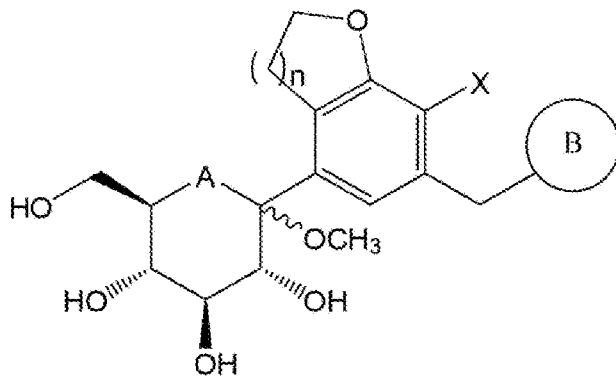
mismo en condiciones ácidas en presencia de metanol para obtener un compuesto de fórmula 9b a continuación;

una etapa de reducir el compuesto de fórmula 9b para obtener un compuesto de fórmula 9c a continuación;

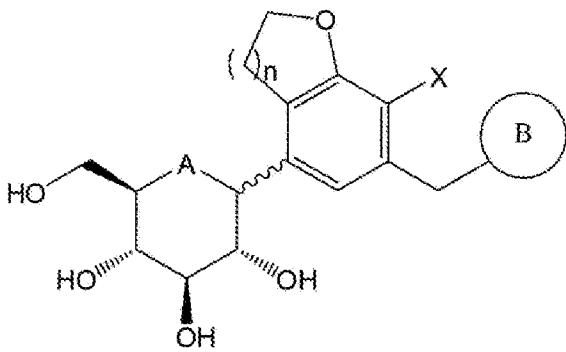
una etapa de introducir un grupo protector en el compuesto de fórmula 9c y recristalizar el mismo para aislar el compuesto de fórmula 9e; y

5 una etapa de desproteger el compuesto de fórmula 9e para obtener un compuesto de fórmula 9f a continuación:

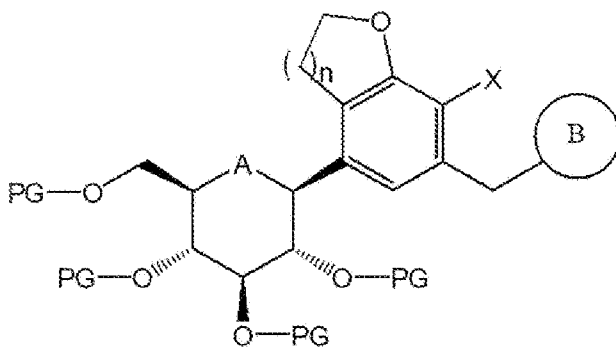
[Fórmula 9b]



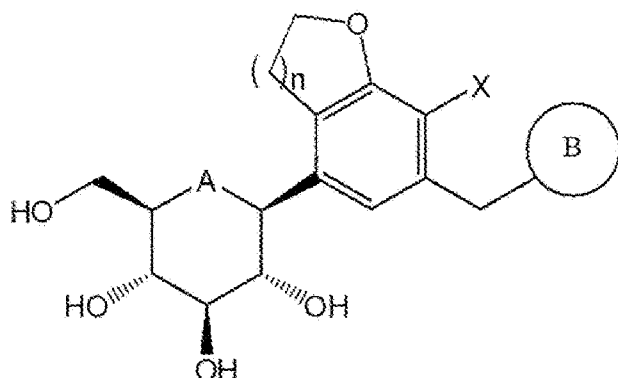
[Fórmula 9c]



10 [Fórmula 9e]



[Fórmula 9f]



en las que PG es un grupo protector; y A, B, n y X son los mismos que los definidos en la fórmula 1a.

5 Por ejemplo, la etapa de recristalización puede realizarse usando un disolvente seleccionado del grupo que consiste en alcohol (por ejemplo, alcohol C1-6), acetato de etilo y diclorometano.

En la etapa de hacer reaccionar el compuesto de fórmula 7 con el compuesto de fórmula 8, en primer lugar, se realiza una reacción de unión. En este caso, basándose en 1 equivalente del compuesto de fórmula 7, el compuesto de fórmula 8 y el reactivo de reacción (es decir, n-butil-litio, sec-butil-litio, t-butil-litio o cloruro de i-propilmagnesio) pueden usarse respectivamente en una cantidad de 1,5 a 2,5 equivalentes, más preferiblemente de 1,7 a 2,3 equivalentes, en particular aproximadamente 2,0 equivalentes. Esta reacción puede realizarse a de -80 °C a -10 °C, más preferiblemente de -70 °C a -60 °C, durante de 1 a 12 horas, o de 1 a 3 horas. Además, como disolvente de reacción puede usarse un único disolvente tal como tetrahidrofurano o éter, un disolvente mixto de tetrahidrofurano/tolueno (1:1), o similares.

15 Además, después de la reacción de unión, se realizan reacciones de desprotección y metilación en condiciones ácidas. En este caso, un ejemplo de un ácido aplicable incluye ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, gas de cloruro de hidrógeno, y el ácido puede usarse en una cantidad de 2 a 5 equivalentes, más preferiblemente de 3 equivalentes, basándose en 1 equivalente del compuesto de fórmula. Esta reacción puede realizarse a de 0 a 40 °C, más preferiblemente de 20 a 30 °C, durante de 6 a 24 horas, o de 6 a 12 horas. Además, como disolvente de reacción puede usarse metanol.

25 A continuación, en la etapa de reducir el compuesto de fórmula 9b para obtener el compuesto de fórmula 9c, puede realizarse una reacción de reducción usando un agente reductor y un ácido. Pueden usarse trietilsilano, triisopropilsilano, t-butildimetilsilano, borohidruro de sodio como agente reductor, y pueden usarse dietil éter de trifluoruro de boro, trifluorometanosulfonato de trimetilsililo, clorito de aluminio, ácido trifluoroacético, ácido trifluorometanosulfónico como ácido. El agente reductor puede usarse en una cantidad de 2 a 5 equivalentes, más preferiblemente de aproximadamente 3 equivalentes, y el ácido puede usarse en una cantidad de 1,5 a 3 equivalentes, más preferiblemente de aproximadamente 2 equivalentes. Esta reacción puede realizarse a de -50 °C a 0 °C, más preferiblemente de -20 °C a -10 °C, durante de 2 a 12 horas, o de 2 a 5 horas. Además, como disolvente de reacción puede usarse un único disolvente, tal como diclorometano, 1,2-dicloroetano, acetonitrilo, o un disolvente mixto, tal como diclorometano/acetonitrilo (1:1), 1,2-dicloroetano/acetonitrilo (1:1).

35 A continuación, se realiza una etapa de introducir un grupo protector en el compuesto de fórmula 9c para aislar sólo el compuesto (forma  $\beta$ ) de fórmula 9e y desproteger el mismo. En este momento, puede realizarse una reacción usando un agente de acetilación y una base. Un ejemplo del agente de acetilación incluye cloruro de acetilo, bromuro de acetilo, anhídrido acético, y un ejemplo de la base incluye hidróxido de sodio, carbonato de sodio, trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, lutidina, 4-dimetilaminopiridina. El agente de acetilación puede usarse en una cantidad de 4 a 12 equivalentes, más preferiblemente de aproximadamente 8 equivalentes, y la base puede usarse en una cantidad de 1 a 4 equivalentes, más preferiblemente de aproximadamente 1,5 equivalentes. La reacción puede realizarse a de 0 a 50 °C, más preferiblemente de 20 a 30 °C, durante de 1 a 12 horas, o de 1 a 3 horas. Además, como disolvente de reacción puede usarse acetona, acetato de etilo, tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetilacetamida, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo. A continuación, se realiza una reacción de desprotección. En este caso, puede usarse un reactivo tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, metóxido de sodio o etóxido de sodio en una cantidad de 2 a 12 equivalentes, más preferiblemente de aproximadamente 5 equivalentes. La reacción puede realizarse a de 0 a 50 °C, más preferiblemente a de 20 a 30 °C, durante de 1 a 12 horas, o de 1 a 3 horas. Como disolvente de reacción puede usarse metanol/agua (de 1:1 a 3:1), diclorometano/metanol (de 1:1 a 1:2), diclorometano/etanol (de 1:1 a 1:2), tetrahidrofurano/metanol (de 1:1 a 1:2), tetrahidrofurano/etanol (de 1:1 a 1:2), tetrahidrofurano/metanol/agua (de 1:1:3 a 2:1:3), tetrahidrofurano/etanol/agua (de 1:1:3 a 2:1:3).

Según otra realización, la etapa de hacer reaccionar el compuesto de fórmula 7 con el compuesto de fórmula 8 y desproteger y reducir el mismo puede incluir:

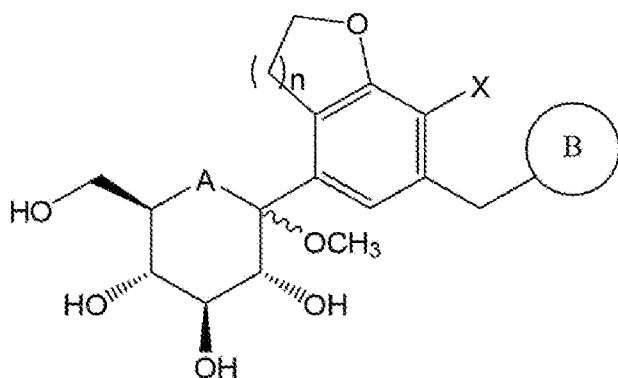
5 una etapa de hacer reaccionar el compuesto de fórmula 7 con el compuesto de fórmula 8 en presencia de n-butil-litio, sec-butil-litio, t-butil-litio o cloruro de i-propilmagnesio y desproteger y metilar el mismo en condiciones ácidas en presencia de metanol sin purificación independiente para obtener un compuesto de fórmula 9b a continuación;

una etapa de introducir un grupo protector en el compuesto de fórmula 9b para obtener un compuesto de fórmula 9d a continuación;

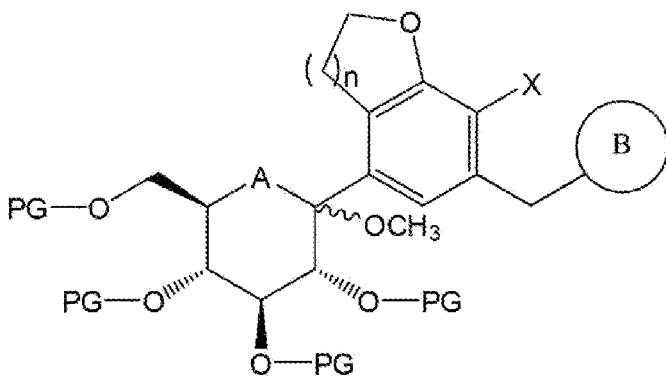
una etapa de reducir el compuesto de fórmula 9d y recristalizar el mismo para aislar un compuesto de fórmula 9e a continuación; y

10 una etapa de desproteger el compuesto de fórmula 9e para obtener un compuesto de fórmula 9f a continuación:

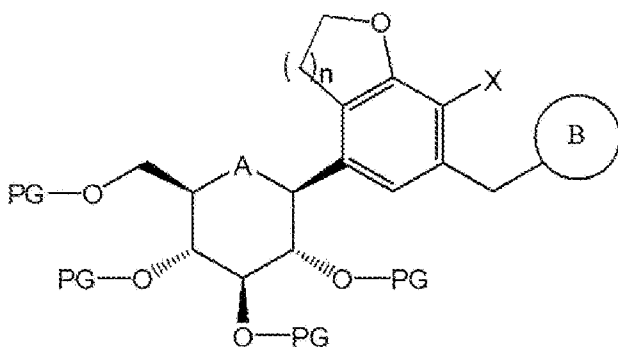
[Fórmula 9b]



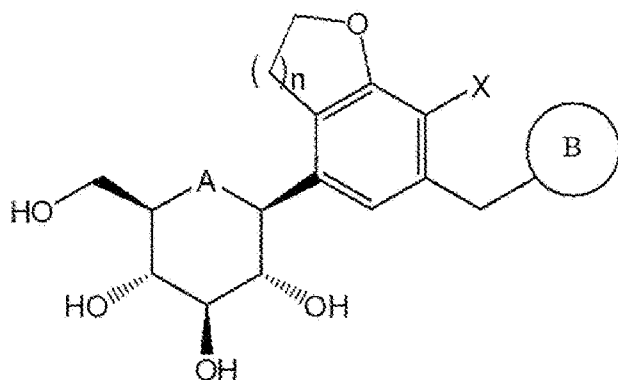
[Fórmula 9d]



15 [Fórmula 9e]



[Fórmula 9f]



en las que PG es un grupo protector; y A, B, n y X son los mismos que los definidos en la fórmula 1a.

5 Por ejemplo, la etapa de recristalización puede realizarse usando un disolvente seleccionado del grupo que consiste en alcohol (por ejemplo, alcohol C1-6), acetato de etilo y diclorometano.

En la etapa de hacer reaccionar el compuesto de fórmula 7 con el compuesto de fórmula 8 para obtener el compuesto de fórmula 9b, se realizan una reacción de unión, una reacción de desprotección y una reacción de metilación. En estas reacciones, condiciones tales como una razón de equivalentes, temperatura de reacción, disolvente preferidos son las mismas que las ejemplificadas en la realización anterior.

10 En la etapa de introducir un grupo protector en el compuesto de fórmula 9b para obtener el compuesto de fórmula 9d, se introduce un grupo protector en el compuesto de fórmula 9b. En este caso, puede realizarse una reacción usando un agente de acetilación y una base, y condiciones tales como un tipo de agente de acetilación, tipo de base, razón de equivalentes, temperatura de reacción, disolvente preferidos son las mismas que las ejemplificadas en la realización anterior.

15 En la etapa de reducir el compuesto de fórmula 9d y recristalizar el mismo para aislar sólo el compuesto (forma  $\beta$ ) de fórmula 9e y la etapa de desproteger el compuesto de fórmula 9e para obtener el compuesto de fórmula 9f, en primer lugar se realiza una reacción de reducción. En este caso, pueden usarse un agente reductor y un ácido, y condiciones tales como un tipo de agente reductor, tipo de ácido, razón de equivalentes, temperatura de reacción, disolvente preferidos son las mismas que las ejemplificadas en la realización anterior.

20 Tras la reacción de reducción, se realiza una reacción de desprotección. En este caso, condiciones tales como un tipo de reactivo, razón de equivalentes, temperatura de reacción, disolvente preferidos son las mismas que las ejemplificadas en la realización anterior.

25 Tal como se muestra en las realizaciones preferidas, la etapa de obtener el compuesto de fórmula 9b puede realizarse en dos etapas, o en una etapa de reacción *in situ* que puede mejorar adicionalmente el rendimiento final. Además, cuando se realiza la etapa de reacción *in situ*, puede obtenerse un residuo concentrado bruto que contiene el compuesto de fórmula 9b, o el compuesto de fórmula 9b puede obtenerse en forma sólida a través de cristalización y puede usarse en una etapa posterior. En este último caso, puede ser más sencillo mejorar la calidad y controlar el contenido de humedad a través de la retirada de los subproductos de reacción.

30 Además, después de la síntesis del compuesto de fórmula 9b, el compuesto sintetizado puede usarse en una etapa posterior después de someterse a un procedimiento de purificación. Por ejemplo, (i) después de la síntesis del compuesto de fórmula 9b, el compuesto sintetizado puede mezclarse con un disolvente orgánico tal como tolueno para formar una mezcla azeotrópica, y luego puede repetirse un procedimiento de concentración para retirar la humedad residual, usando así el residuo obtenido en una etapa posterior, o (ii) después de la síntesis del compuesto de fórmula 9b, puede realizarse la cristalización, y la humedad residual puede retirarse a través de secado a vacío para obtener un sólido que va a usarse en una etapa posterior.

35 La presente invención también puede incluir una etapa de reacción de alquilación, después de la etapa de hacer reaccionar el compuesto de fórmula 7 con el compuesto de fórmula 8 y desproteger y reducir el mismo.

Como resultado, en la fórmula 1, X' puede ser alquilo C1-7.

40 Por ejemplo, el compuesto de fórmula 7 puede hacerse reaccionar con el compuesto de fórmula 8, y un producto generado después de las etapas de desprotección y reducción puede hacerse reaccionar con ácido metilborónico, obteniendo así el compuesto de fórmula 1 (el compuesto de fórmula 1a) en la que X' es metilo.

Además, el compuesto de fórmula 1a según la presente invención puede prepararse en una forma cristalina, una

forma amorfa o una forma combinada de las mismas, pero se prefiere la forma cristalina ya que tiene propiedades fisicoquímicas que permiten una fácil formulación debido a una excelente estabilidad y la no higroscopicidad.

5 Por consiguiente, el método de preparación del compuesto de fórmula 1a según la presente invención puede incluir, después de la etapa de hacer reaccionar el compuesto de fórmula 7 con el compuesto de fórmula 8 y desproteger y reducir el mismo, una etapa de realizar la cristalización usando diversos disolventes para generar diversas formas cristalinas. La publicación de solicitud de patente coreana n.º 2017-0142904 da a conocer con detalle diversos compuestos cristalinos y métodos de generación de los mismos.

10 Como una realización, un disolvente usado en la cristalización puede seleccionarse del grupo que consiste en tolueno; acetato de etilo; diclorometano; acetona; acetonitrilo; 2-propanol, tetrahidrofurano; n-hexano; y mezclas de los mismos (por ejemplo, una mezcla de tetrahidrofurano y diclorometano, y una mezcla de tetrahidrofurano y n-hexano).

Como otra realización, un disolvente usado en la cristalización puede seleccionarse de una mezcla de metanol y agua destilada; una mezcla de metanol y n-hexano; y una mezcla de metanol, diclorometano y n-hexano.

15 Como todavía otra realización, un disolvente usado en la cristalización puede seleccionarse de una mezcla de etanol, agua destilada y n-hexano; y una mezcla de tetrahidrofurano y tolueno.

Como todavía otra realización, un disolvente usado en la cristalización puede ser una mezcla de etanol y n-hexano.

Como una realización preferida, un disolvente usado en la cristalización puede seleccionarse del grupo que consiste en una mezcla de tolueno, acetato de etilo, diclorometano, tetrahidrofurano y diclorometano, y una mezcla de tetrahidrofurano y n-hexano.

20 La presente invención también proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula 1b (en la fórmula 1, R=alquilitio C1-7, A=oxígeno) a continuación, incluyendo el método:

hacer reaccionar un compuesto de fórmula 2 a continuación para obtener un compuesto de fórmula 3 a continuación,

hacer reaccionar el compuesto de fórmula 3 con haluro de oxalilo para obtener un compuesto de fórmula 4 a continuación,

25 hacer reaccionar el compuesto de fórmula 4 con un compuesto de fórmula 5 para obtener un compuesto de fórmula 6 a continuación, en el que la reacción entre el compuesto de fórmula 4 y el compuesto de fórmula 5 se realiza a de -20 °C a -10 °C,

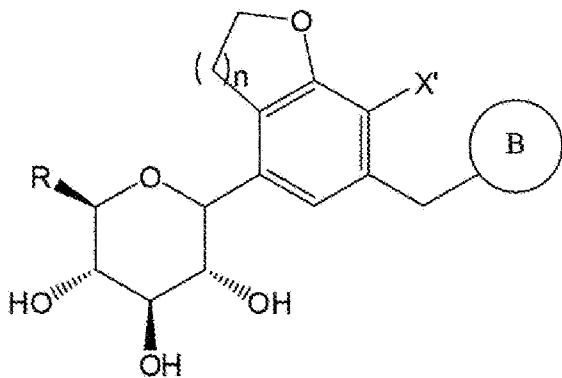
desoxigenar el compuesto de fórmula 6 para obtener un compuesto de fórmula 7 a continuación a continuación,

30 hacer reaccionar el compuesto de fórmula 7 con un compuesto de fórmula 9 a continuación, y luego reducir el mismo para obtener un compuesto de fórmula 10 a continuación,

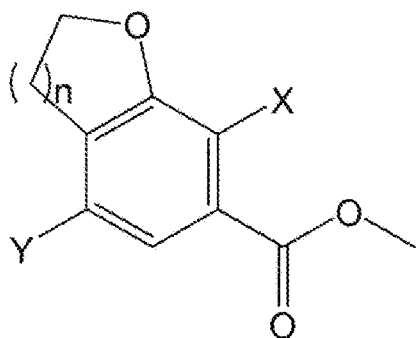
formar un anillo de furanosa del compuesto de fórmula 10 para dar un anillo de piranosa en condiciones ácidas, y luego introducir un grupo protector en el mismo para obtener un compuesto de fórmula 11 a continuación, y

tratar el compuesto de fórmula 11 con tiourea y hacer reaccionar el mismo con haluro de alquilo C1-7, seguido de reducción del mismo:

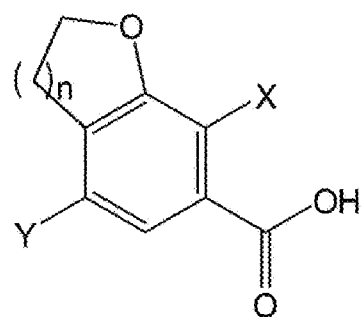
35 [Fórmula 1b]



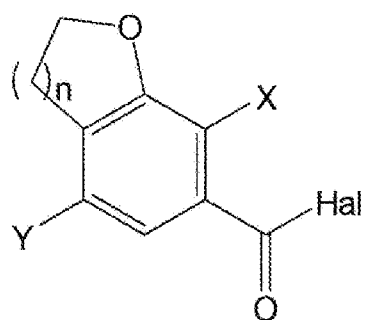
[Fórmula 2]



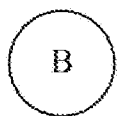
[Fórmula 3]



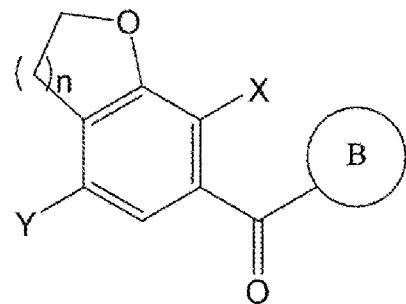
5 [Fórmula 4]



[Fórmula 5]

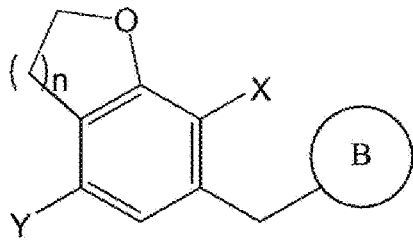


[Fórmula 6]

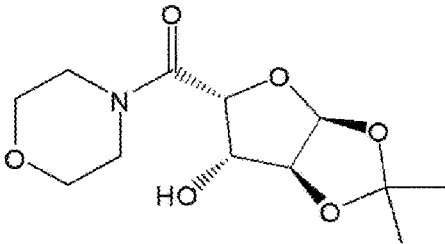


10

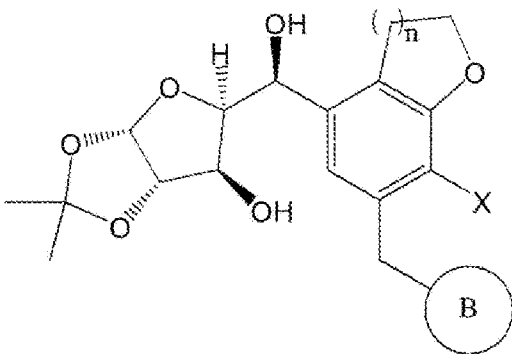
[Fórmula 7]



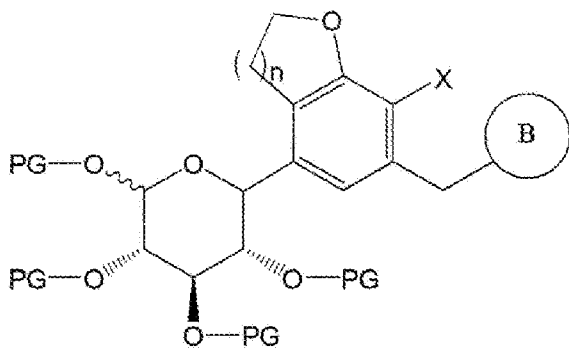
[Fórmula 9]



5 [Fórmula 10]



[Fórmula 11]



en las que A es oxígeno (O) o azufre (S);

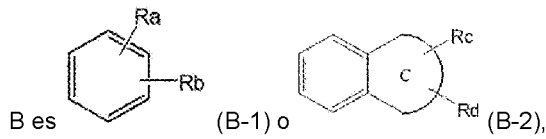
10 R es alquillio C1-7;

PG es un grupo protector,

X' es halógeno o alquilo C1-7;

n es 1 o 2;

X, Y y Hal son cada uno independientemente halógeno; y



5 en las que Ra, Rb, Rc y Rd son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, mercapto, ciano, nitro, amino, carboxilo, oxo, alquilo C1-7, alquiltio C1-7, alquenilo C2-7, alquinilo C2-7, alcoxilo C1-7, alcoxi C1-7-alquilo C1-7, alquenil C2-7-alquioxilo C1-7, alquinil C2-7-alquioxilo C1-7, cicloalquilo C3-10, cicloalquiltio C3-7, cicloalquenilo C5-10, cicloalquioxilo C3-10, cicloalquilo C3-10-alcoxilo C1-7, fenil-alquilo C1-7, alquiltio C1-7-fenilo, fenil-alcoxilo C1-7, mono- o di-alquil C1-7-amino, mono- o di-alquil C1-7-amino-alquilo C1-7, alcanóilo C1-7, alcanoil C1-7-amino, alquil C1-7-carbonilo, alcoxi C1-7-carbonilo, carbamoilo, mono- o di-alquil C1-7-carbamoilo, alquil C1-7-sulfonilamino, fenilsulfonilamino, alquil C1-7-sulfonilo, aril C6-14-sulfanilo, aril C6-14-sulfonilo, arilo C6-14, heteroarilo de 5-13 miembros, heterocicloalquilo de 5-10 miembros, heterocicloalquil de 5-10 miembros-alquilo C1-7 o heterocicloalquil de 5-10 miembros-alcoxilo C1-7;

10 el anillo C es cicloalquilo C3-10, cicloalquenilo C5-10, arilo C6-14, heteroarilo de 5-13 miembros o heterocicloalquilo de 5-10 miembros;

15 el alquilo, el alquenilo, el alquinilo y el alcoxilo, cada uno independientemente, no están sustituidos o tienen uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, mercapto, alquilo C1-7 y alquinilo C2-7;

el cicloalquilo, el cicloalquenilo, el arilo, el heteroarilo y el heterocicloalquilo, cada uno independientemente, no están sustituidos o tienen uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, mercapto, alquilo C1-4 y alcoxilo C1-4; y

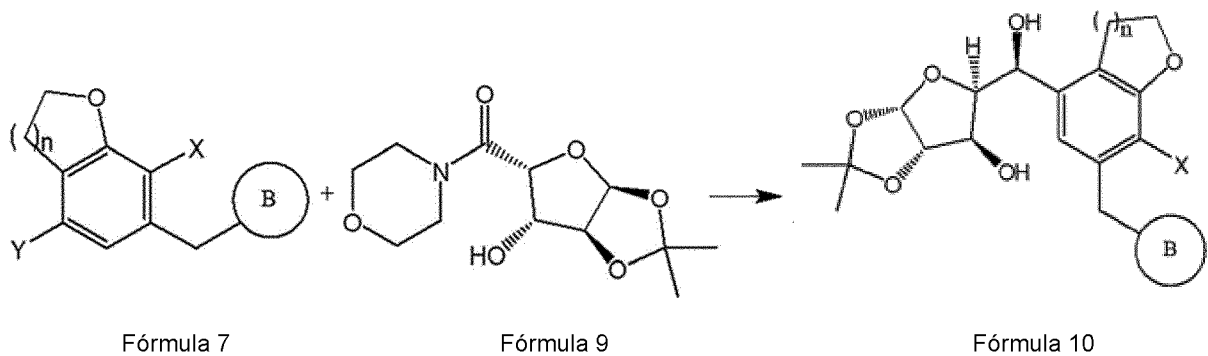
20 el heteroarilo y el heterocicloalquilo, cada uno independientemente, contienen uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S y O.

En el método de preparación del compuesto de fórmula 1b, la etapa de preparar el compuesto de fórmula 7 a partir del compuesto de fórmula 2 puede realizarse de la misma manera que en el método de preparación del compuesto de fórmula 1a.

25 A continuación en el presente documento, se describe un procedimiento de obtención del compuesto de fórmula 1b a partir del compuesto de fórmula 7:

Preparación del compuesto de fórmula 10

[Esquema de reacción 5]



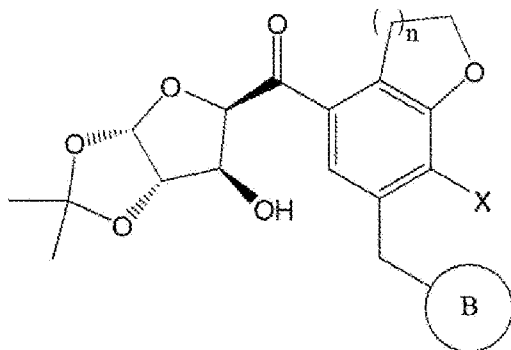
30 El compuesto de fórmula 10 se obtiene haciendo reaccionar el compuesto de fórmula 7 con el compuesto de fórmula 9 y reduciendo el mismo.

El compuesto de fórmula 9 puede prepararse mediante un método conocido, por ejemplo, un método dado a conocer en el documento WO 2009/014970.

35 En particular, el compuesto de fórmula 9 puede prepararse según el método dado a conocer en el documento WO 2009/014970 partiendo de L-xilosa.

Según una realización, un compuesto de fórmula 10a a continuación puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula 7 con el compuesto de fórmula 9:

[Fórmula 10a]

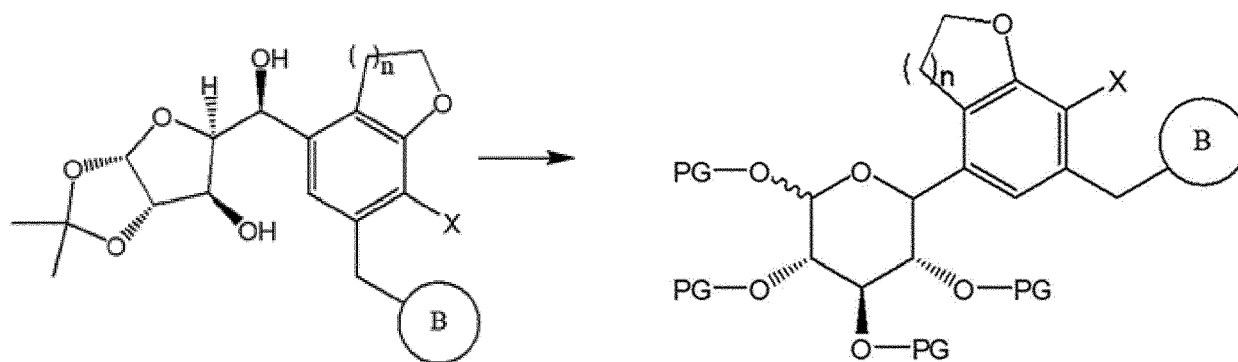


en la que B, n y X son los mismos que los definidos en la fórmula 1.

A continuación, el compuesto de fórmula 10 puede obtenerse reduciendo el compuesto de fórmula 10a.

5 Preparación del compuesto de fórmula 11

[Esquema de reacción 6]



Fórmula 10

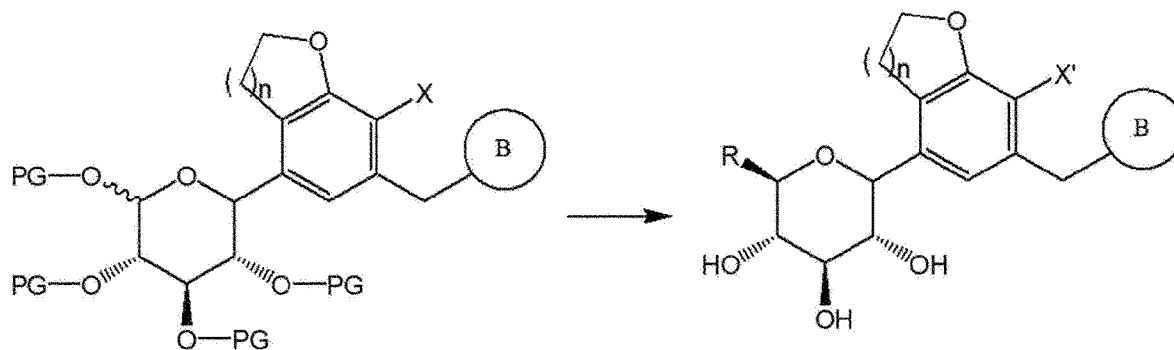
Fórmula 11

10 El compuesto de fórmula 11 se obtiene formando un anillo de furanosa del compuesto de fórmula 10 para dar un anillo de piranosa en condiciones ácidas, y luego introduciendo un grupo protector en el mismo. A través de esta etapa, puede completarse un anillo de piranosa que constituye un grupo glucosa.

El grupo protector puede ser, por ejemplo, un grupo acetilo.

Preparación del compuesto de fórmula 12

[Esquema de reacción 7]



Fórmula 11

Fórmula 1b

15

El compuesto de fórmula 11 se trata con tiourea y se hace reaccionar con haluro de alquilo C1-7, seguido de reducción.

A través de esta etapa, un grupo alquilito puede introducirse en el producto final (el compuesto de fórmula 1b). El haluro de alquilo C1-7 puede ser, por ejemplo, yoduro de alquilo C1-7.

Además, después de la etapa, puede incluirse adicionalmente una reacción de alquilación. Como resultado, puede obtenerse el compuesto de fórmula 1b, en la que X' es alquilo C1-7.

- 5 Según aún otra realización de la presente invención, se proporciona una forma cristalina del compuesto preparado según el método anterior.

**Efectos ventajosos**

10 Un método de síntesis de un compuesto de fórmula 7 según la presente invención puede abordar los problemas de procedimientos de síntesis existentes de requerir procedimientos adicionales, debido a la síntesis del reactivo de Grignard y al manejo de sustancias relacionadas. Además, el método según la presente invención puede minimizar la generación de sustancias relacionadas y, por tanto, no requiere el reprocesamiento de los productos de reacción, pudiendo así simplificar el procedimiento. Por consiguiente, puede maximizarse el rendimiento de producción de un derivado de difenilmetano.

**Mejor modo**

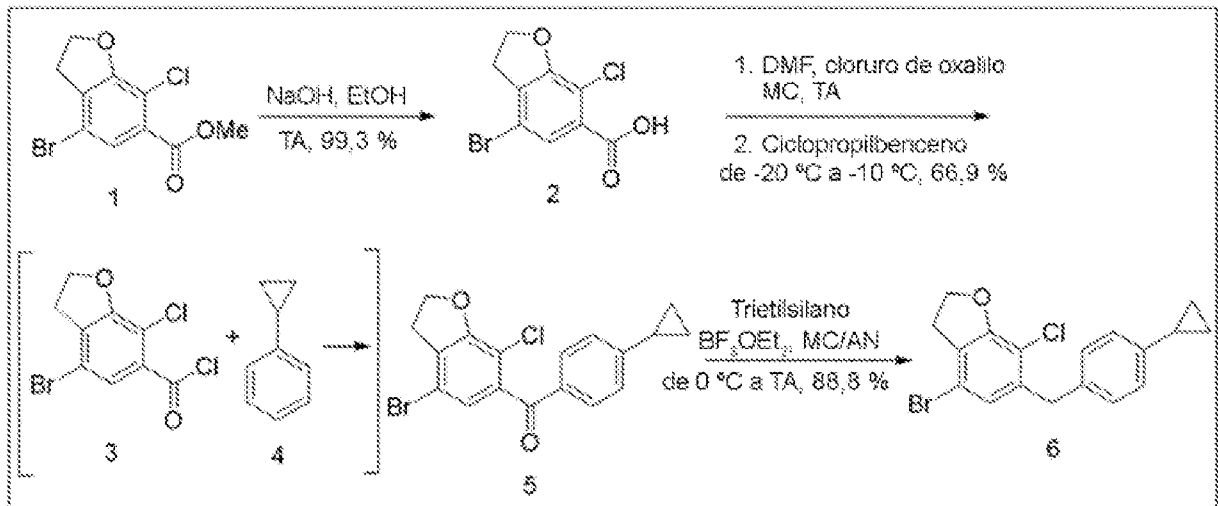
15 **Ejemplos**

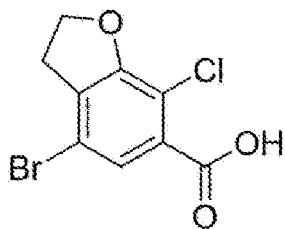
A continuación, la presente invención se describirá con más detalle con referencia a los siguientes ejemplos.

Los significados de las abreviaturas descritas en los siguientes ejemplos son los siguientes.

- DMF: N,N-dimetilformamida
- EtOH: etanol
- 20 - Et<sub>3</sub>SiH: trietilsilano
- MC: diclorometano
- MC/AN: diclorometano y acetonitrilo
- NaOH: hidróxido de sodio
- TA o ta: temperatura ambiente

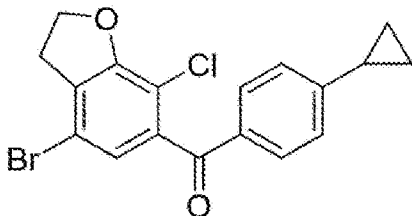
25 [Diagrama de reacción esquemático]



Etapa 1: ácido 4-bromo-7-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxílico (compuesto 2)

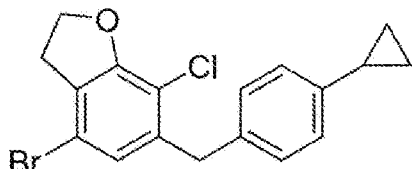
Se añadió hidróxido de sodio 4 N (51,4 ml, 205,8 mmol) a una mezcla de 4-bromo-7-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxilato de metilo (compuesto 1) (20,0 g, 68,6 mmol) en etanol (200 ml) a temperatura ambiente. Se agitó esta mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente, y después de confirmarse la finalización de la reacción mediante CCF, se añadió HCl 1 N (ácido, pH ~1,0) a la disolución reaccionada para terminar la reacción, seguido de extracción de EtOAc con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a vacío, obteniendo así el compuesto del título, el compuesto 2 (18,3 g, 44,4 mmol, 96,3 %), en forma de un sólido blanco. Se usó directamente el producto en una etapa posterior sin purificación adicional.

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,69 (s, 1H), 4,76 (t,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 3,35 (t,  $J = 9,0$  Hz, 2H); CL-EM:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  277.

10 Etapa 2: (4-bromo-7-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-6-il)(4-ciclopropilfenil)metanona (compuesto 5)

Se añadió DMF (0,01 ml, 0,13 mmol) a una disolución de compuesto 2 (1,00 g, 3,60 mmol) en diclorometano (30 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, y luego se añadió gota a gota  $(\text{COCl})_2$  (0,34 ml, 3,96 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora, y luego se enfrió hasta  $-15$  °C. A continuación, se añadió ciclopropilbenceno (compuesto 4) (0,91 ml, 7,20 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó durante 5 minutos, y luego se añadió  $\text{AlCl}_3$  (0,58 g, 4,32 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a la misma temperatura durante 60 minutos. Después de confirmarse la finalización de la reacción mediante CCF, se añadió una disolución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  a la disolución de reacción para terminar la reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica obtenida a través de la extracción sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido de filtración y concentración a vacío. Se purificó el residuo concentrado mediante cromatografía en gel de sílice, obteniendo así el compuesto del título, el compuesto 5 (1,18 g, 86,7 %), en forma de un sólido blanco.

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,70 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,11 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 6,99 (s, 1H), 4,78 (t,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 3,36 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 1,97-1,94 (m, 1H), 1,10-1,07 (m, 2H), 0,82-0,81 (m, 2H); CL-EM:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  377.

Etapa 3: 4-bromo-7-cloro-6-(4-ciclopropilbencil)-2,3-dihidrobenzofurano (compuesto 6)

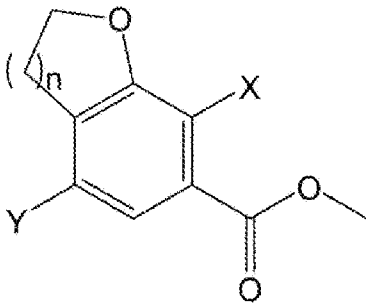
Se añadieron secuencialmente  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (1,2 ml, 7,71 mmol) y  $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$  (0,79 ml, 6,42 mmol) a una disolución de (4-bromo-7-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-6-il)(4-ciclopropilfenil)metanona (compuesto 5) (0,97 g, 2,57 mmol) en una mezcla de diclorometano (9,7 ml) y acetonitrilo (9,7 ml) a  $-15$  °C. Se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente, y luego se agitó durante 4 horas. Después de confirmarse la finalización de la reacción mediante CCF, se añadió una disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (40 ml) a la disolución de reacción para terminar la reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica obtenida a través de la extracción sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo concentrado mediante cromatografía en gel de sílice, obteniendo así el compuesto del título, el compuesto 6 (0,84 g, 89,9 %), en forma de un sólido blanco grisáceo.

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,07 (d,  $J = 10,0$  Hz, 2H), 6,99 (d,  $J = 10,0$  Hz, 2H), 6,80 (s, 1H), 4,70 (t,  $J = 11,0$  Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,26 (t,  $J = 11,0$  Hz, 2H), 1,88-1,84 (m, 1H), 0,95-0,90 (m, 2H), 0,68-0,64 (m, 2H); CL-EM:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  363.

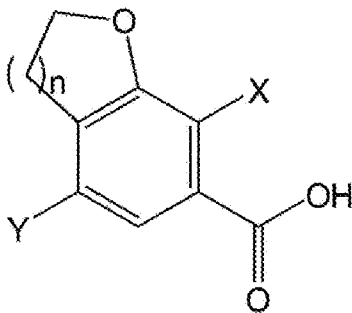
REIVINDICACIONES

1. Un método de preparación de un compuesto de fórmula 7, comprendiendo el método:  
 hacer reaccionar un compuesto de fórmula 2 para obtener un compuesto de fórmula 3,  
 hacer reaccionar el compuesto de fórmula 3 con haluro de oxalilo para obtener un compuesto de fórmula 4,  
 5 hacer reaccionar el compuesto de fórmula 4 con un compuesto de fórmula 5 para obtener un compuesto de fórmula 6, y  
 desoxigenar el compuesto de fórmula 6 para obtener un compuesto de fórmula 7,  
 en el que la reacción entre el compuesto de fórmula 4 y el compuesto de fórmula 5 se realiza a de -20 °C a  
 -10 °C:

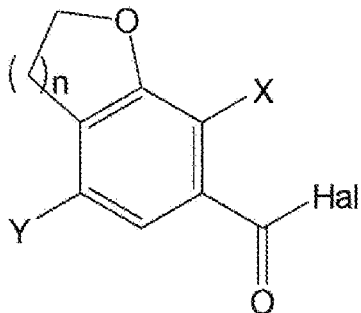
10 [Fórmula 2]



[Fórmula 3]

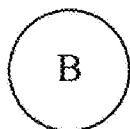


[Fórmula 4]

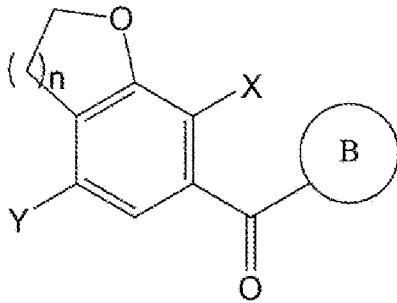


15

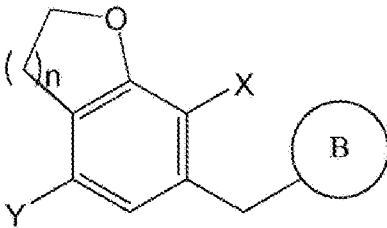
[Fórmula 5]



[Fórmula 6]

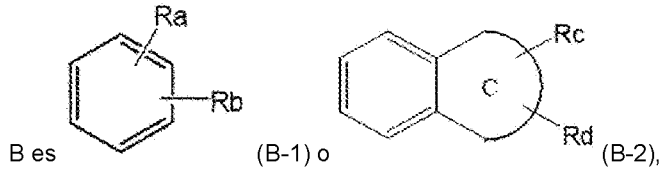


[Fórmula 7]



5 en las que n es 1 o 2,

X, Y y Hal son cada uno independientemente halógeno, y



10 en las que Ra, Rb, Rc y Rd son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, mercapto, ciano, nitro, amino, carboxilo, oxo, alquilo C1-7, alquiltio C1-7, alquenilo C2-7, alquinilo C2-7, alcoxilo C1-7, alcoxi C1-7-alquilo C1-7, alquenil C2-7-alquiloxilo C1-7, alquinil C2-7-alquiloxilo C1-7, cicloalquilo C3-10, cicloalquiltio C3-7, cicloalquenilo C5-10, cicloalquiloxilo C3-10, cicloalquiloxi C3-10-alcoxilo C1-7, fenil-alquilo C1-7, alquiltio C1-7-fenilo, fenil-alcoxilo C1-7, mono- o di-alquil C1-7-amino, mono- o di-alquil C1-7-amino-alquilo C1-7, alcanóilo C1-7, alcanóil C1-7-amino, alquil C1-7-carbonilo, alcoxi C1-7-carbonilo, carbamoilo, mono- o di-alquil C1-7-carbamoilo, alquil C1-7-sulfonilamino, fenilsulfonilamino, alquil C1-7-sulfínilo, aril C6-14-sulfanilo, aril C6-14-sulfonilo, arilo C6-14, heteroarilo de 5-13 miembros, heterocicloalquilo de 5-10 miembros, heterocicloalquil de 5-10 miembros-alquilo C1-7 o heterocicloalquil de 5-10 miembros-alcoxilo C1-7;

el anillo C es cicloalquilo C3-10, cicloalquenilo C5-10, arilo C6-14, heteroarilo de 5-13 miembros o heterocicloalquilo de 5-10 miembros;

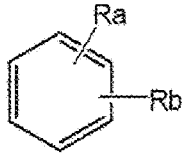
20 el alquilo, el alquenilo, el alquinilo y el alcoxilo, cada uno independientemente, no están sustituidos o tienen uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, mercapto, alquilo C1-7 y alquinilo C2-7;

25 el cicloalquilo, el cicloalquenilo, el arilo, el heteroarilo y el heterocicloalquilo, cada uno independientemente, no están sustituidos o tienen uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, mercapto, alquilo C1-4 y alcoxilo C1-4; y

el heteroarilo y el heterocicloalquilo, cada uno independientemente, contienen uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S y O.

2. El método según la reivindicación 1, en el que n es 1;

X, Y y Hal son cada uno independientemente halógeno; y



B es (B-1),

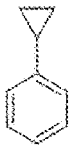
en la que Ra y Rb son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, mercapto, alquilo C1-7, cicloalquilo C3-10 o alcoxilo C1-7.

3. El método según la reivindicación 1, en el que n es 1,

5 X es cloruro,

Y es bromo,

Hal es cloruro, y



B es

4. El método según la reivindicación 1, en el que la desoxigenación del compuesto de fórmula 6 para obtener un compuesto de fórmula 7 se realiza a de 0 °C a 25 °C.

5. El método según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula 4 se obtiene haciendo reaccionar el compuesto de fórmula 3 con haluro de oxalilo en presencia de un catalizador.

6. El método según la reivindicación 5, en el que el catalizador se usa en una cantidad de 0,01 a 0,4 equivalentes basándose en 1 equivalente del compuesto de fórmula 3.

7. Un método de preparación de un compuesto de fórmula 1a, comprendiendo el método:

hacer reaccionar un compuesto de fórmula 2 para obtener un compuesto de fórmula 3,

hacer reaccionar el compuesto de fórmula 3 con haluro de oxalilo para obtener un compuesto de fórmula 4,

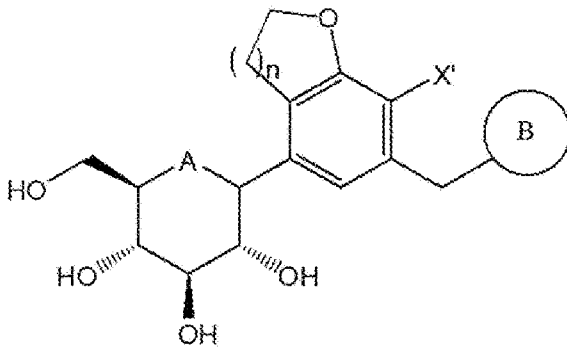
hacer reaccionar el compuesto de fórmula 4 con un compuesto de fórmula 5 para obtener un compuesto de fórmula 6,

desoxigenar el compuesto de fórmula 6 para obtener un compuesto de fórmula 7, y

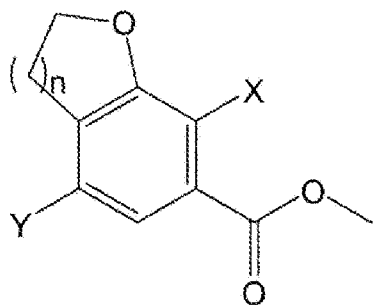
hacer reaccionar el compuesto de fórmula 7 con un compuesto de fórmula 8 y desproteger y reducir el mismo,

en el que la reacción entre el compuesto de fórmula 4 y el compuesto de fórmula 5 se realiza a de -20 °C a -10 °C:

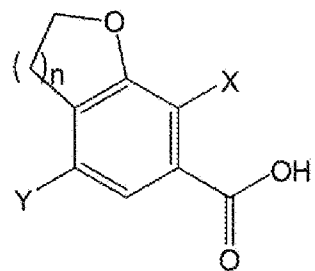
[Fórmula 1a]



[Fórmula 2]

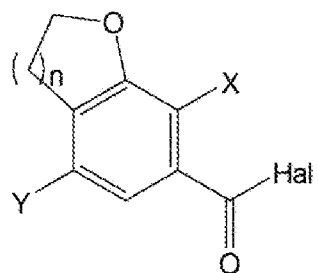


[Fórmula 3]

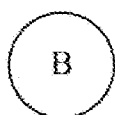


5

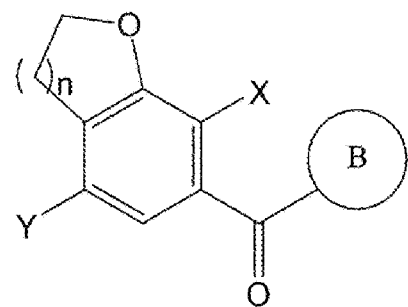
[Fórmula 4]



[Fórmula 5]

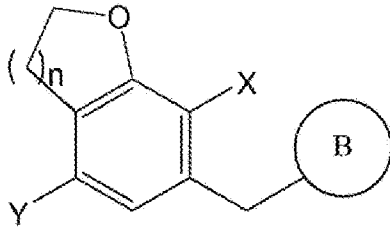


[Fórmula 6]

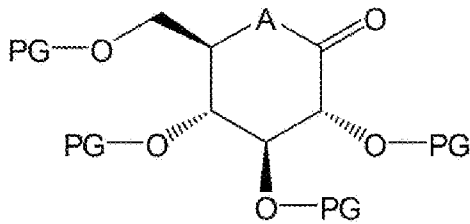


10

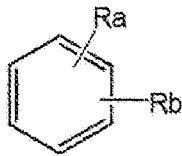
[Fórmula 7]



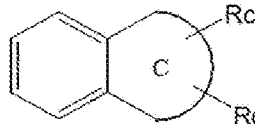
[Fórmula 8]



- 5 en las que A es oxígeno (O) o azufre (S);  
 PG es un grupo protector,  
 X' es halógeno o alquilo C1-7;  
 n es 1 o 2,  
 X, Y y Hal son cada uno independientemente halógeno; y



(B-1) o



(B-2),

10

B es en las que Ra, Rb, Rc y Rd son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, mercapto, ciano, nitro, amino, carboxilo, oxo, alquilo C1-7, alquiltio C1-7, alquenilo C2-7, alquinilo C2-7, alcoxilo C1-7, alcoxi C1-7-alquilo C1-7, alquenil C2-7-alquilo C1-7, alquinil C2-7-alquilo C1-7, cicloalquilo C3-10, cicloalquiltio C3-7, cicloalquenilo C5-10, cicloalquilo C3-10, cicloalquilo C3-10-alcoxilo C1-7, fenil-alquilo C1-7, alquiltio C1-7-fenilo, fenil-alcoxilo C1-7, mono- o di-alquil C1-7-amino, mono- o di-alquil C1-7-amino-alquilo C1-7, alcanoilo C1-7, alcanoil C1-7-amino, alquil C1-7-carbonilo, alcoxi C1-7-carbonilo, carbamoilo, mono- o di-alquil C1-7-carbamoilo, alquil C1-7-sulfonilamino, fenilsulfonilamino, alquil C1-7-sulfonilo, aril C6-14-sulfonilo, aril C6-14-sulfonilo, arilo C6-14, heteroarilo de 5-13 miembros, heterocicloalquilo de 5-10 miembros, heterocicloalquil de 5-10 miembros-alquilo C1-7 o heterocicloalquil de 5-10 miembros-alcoxilo C1-7;

15

20

el anillo C es cicloalquilo C3-10, cicloalquenilo C5-10, arilo C6-14, heteroarilo de 5-13 miembros o heterocicloalquilo de 5-10 miembros;

25

el alquilo, el alquenilo, el alquinilo y el alcoxilo, cada uno independientemente, no están sustituidos o tienen uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, mercapto, alquilo C1-7 y alquinilo C2-7;

30

el cicloalquilo, el cicloalquenilo, el arilo, el heteroarilo y el heterocicloalquilo, cada uno independientemente, no están sustituidos o tienen uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, mercapto, alquilo C1-4 y alcoxilo C1-4; y

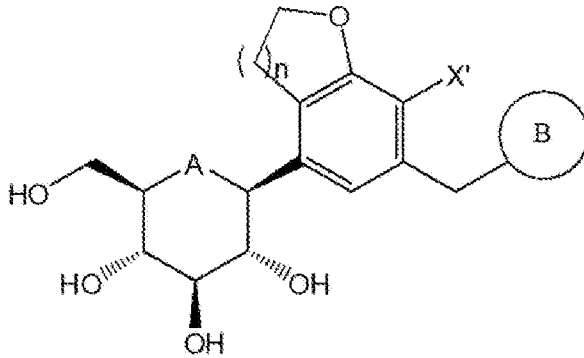
el heteroarilo y el heterocicloalquilo, cada uno independientemente, contienen uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S y O.

8. El método según la reivindicación 7, en el que, después de la desprotección y reducción, está comprendida adicionalmente una reacción de alquilación, y

X' es alquilo C1-7.

9. El método según la reivindicación 7, en el que el compuesto de fórmula 1a tiene una estructura tridimensional de fórmula 1ab a continuación:

[Fórmula 1ab]



en la que A, B, n y X' son los mismos que los definidos en la reivindicación 7.

10. El método según la reivindicación 7, en el que la reacción del compuesto de fórmula 7 con un compuesto de fórmula 8 y la desprotección y reducción del mismo comprende:

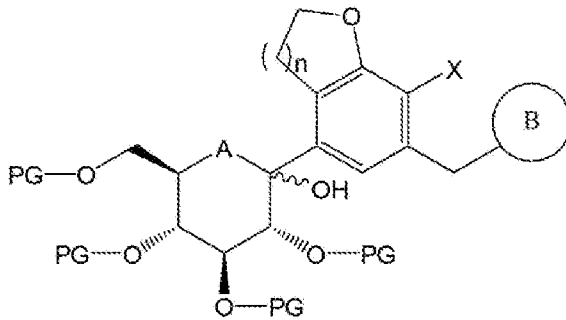
10 hacer reaccionar el compuesto de fórmula 7 con el compuesto de fórmula 8 en presencia de n-butil-litio, sec-butil-litio, t-butil-litio o cloruro de i-propilmagnesio para obtener un compuesto de fórmula 9a;

desproteger y metilar el compuesto de fórmula 9a en condiciones ácidas en presencia de metanol para obtener un compuesto de fórmula 9b;

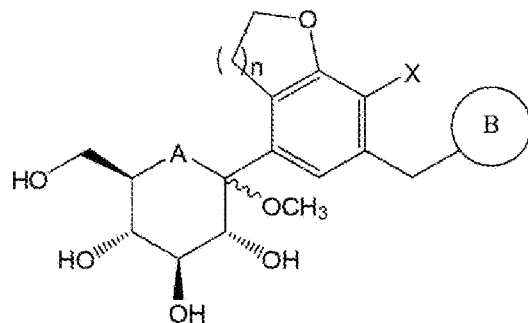
reducir el compuesto de fórmula 9b para obtener un compuesto de fórmula 9c; e

15 introducir un grupo protector en el compuesto de fórmula 9c y recristalizar el mismo, seguido de desprotección, obteniendo así un compuesto de fórmula 9f.

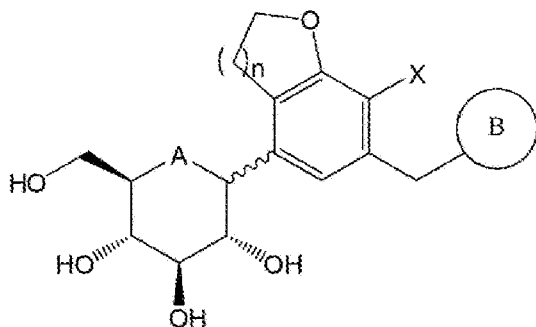
[Fórmula 9a]



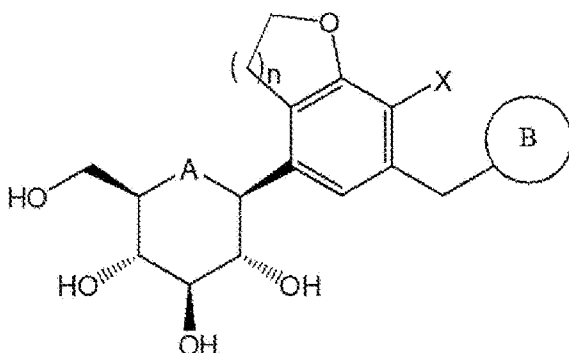
[Fórmula 9b]



[Fórmula 9c]



[Fórmula 9f]



5 en las que PG es un grupo protector; y A, B, n y X son los mismos que los definidos en la reivindicación 7.

11. El método según la reivindicación 7, en el que la reacción del compuesto de fórmula 7 con el compuesto de fórmula 8 y la desprotección y reducción del mismo comprende:

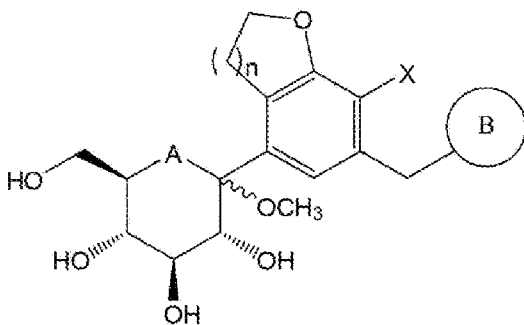
10 hacer reaccionar el compuesto de fórmula 7 con el compuesto de fórmula 8 en presencia de n-butil-litio, sec-butil-litio, t-butil-litio o cloruro de i-propilmagnesio y desproteger y metilar el mismo en condiciones ácidas en presencia de metanol sin purificación independiente para obtener un compuesto de fórmula 9b;

reducir el compuesto de fórmula 9b para obtener un compuesto de fórmula 9c;

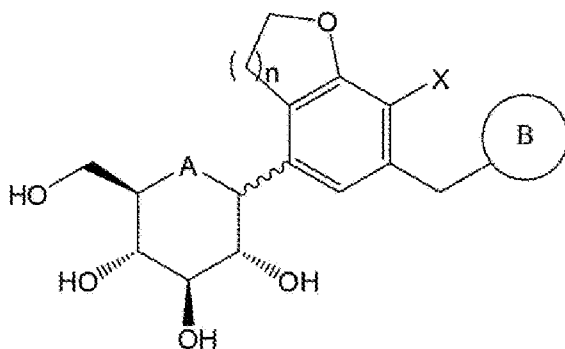
introducir un grupo protector en el compuesto de fórmula 9c y recristalizar el mismo para aislar el compuesto de fórmula 9e; y

desproteger el compuesto de fórmula 9e para obtener un compuesto de fórmula 9f.

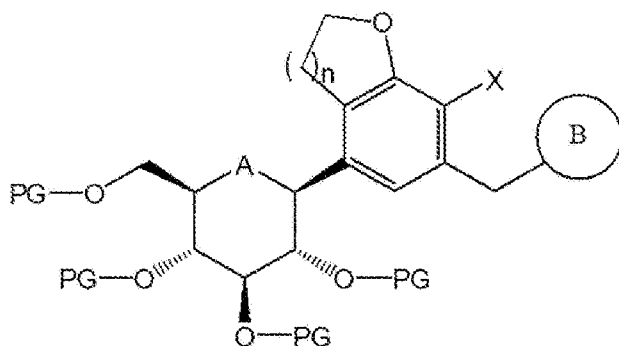
15 [Fórmula 9b]



[Fórmula 9c]

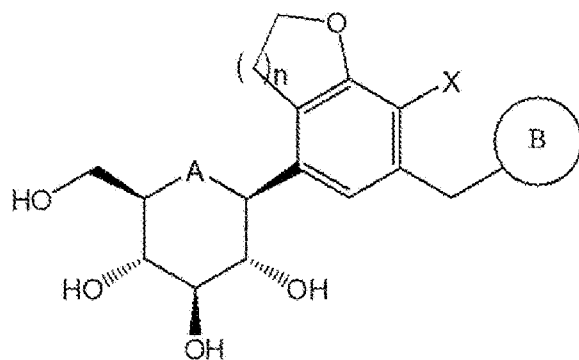


[Fórmula 9e]



5

[Fórmula 9f]



en las que PG es un grupo protector; y A, B, n y X son los mismos que los definidos en la reivindicación 7.

12. El método según la reivindicación 7, en el que la reacción del compuesto de fórmula 7 con el compuesto de fórmula 8 y la desprotección y reducción del mismo comprende:

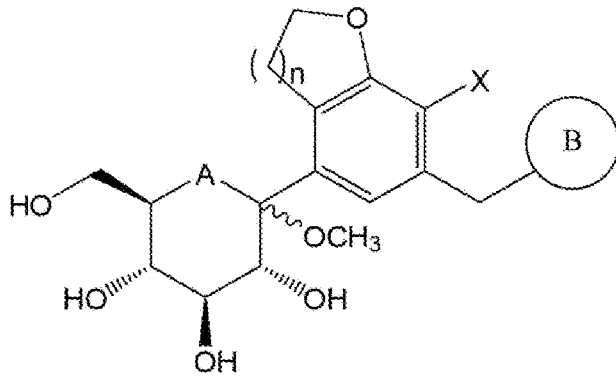
10 hacer reaccionar el compuesto de fórmula 7 con el compuesto de fórmula 8 en presencia de n-butil-litio, sec-butil-litio, t-butil-litio o cloruro de i-propilmagnesio y desproteger y metilar el mismo en condiciones ácidas en presencia de metanol sin purificación independiente para obtener un compuesto de fórmula 9b;

introducir un grupo protector en el compuesto de fórmula 9b para obtener un compuesto de fórmula 9d; y

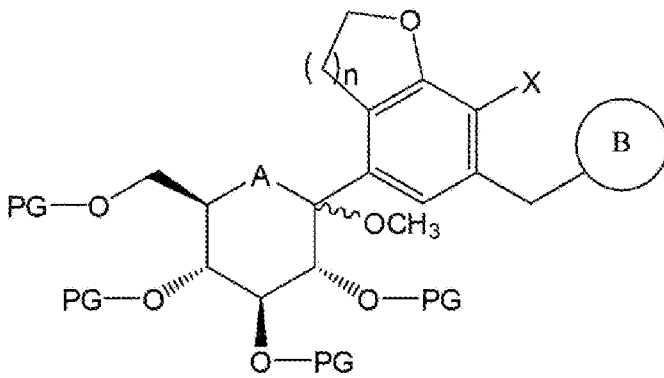
reducir y recristalizar el compuesto de fórmula 9d para aislar un compuesto de fórmula 9e; y

15 desproteger el compuesto de fórmula 9e para obtener un compuesto de fórmula 9f.

[Fórmula 9b]

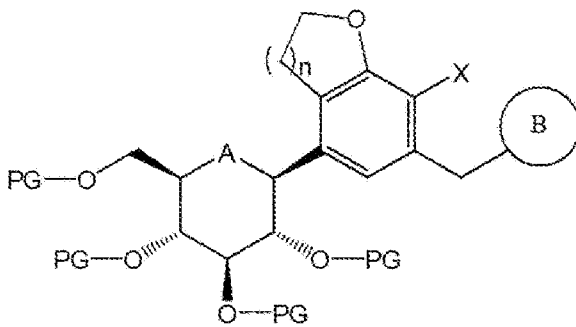


[Fórmula 9d]

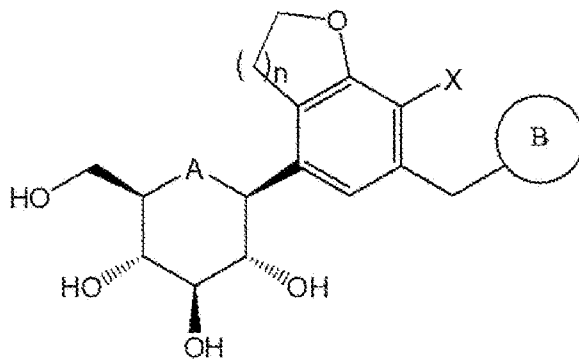


5

[Fórmula 9e]



[Fórmula 9f]



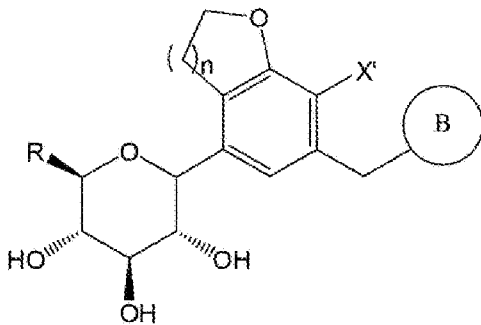
en las que PG es un grupo protector; y A, B, n y X son los mismos que los definidos en la reivindicación 7.

10 13. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en el que el compuesto de fórmula 8 y n-

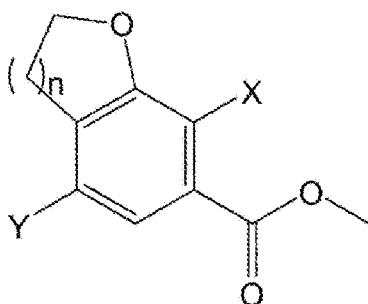
butil-litio se usan respectivamente en una cantidad de 1,5 a 2,5 equivalentes basándose en 1 equivalente del compuesto de fórmula 7.

14. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en el que la recristalización se realiza usando un disolvente seleccionado del grupo que consiste en alcohol, acetato de etilo y diclorometano.
- 5 15. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12, en el que n es 1.
16. El método según la reivindicación 7, en el que A es oxígeno;  
n es 1;  
X' es halógeno; y
- 10 B es fenilo no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, mercapto, alquilo C1-7, cicloalquilo C3-10 y alcoxilo C1-7.
17. Un método de preparación de un compuesto de fórmula 1b, comprendiendo el método:  
hacer reaccionar un compuesto de fórmula 2 para obtener un compuesto de fórmula 3,  
hacer reaccionar el compuesto de fórmula 3 con haluro de oxalilo para obtener un compuesto de fórmula 4,  
hacer reaccionar el compuesto de fórmula 4 con un compuesto de fórmula 5 para obtener un compuesto de fórmula 6,  
15 desoxigenar el compuesto de fórmula 6 para obtener un compuesto de fórmula 7,  
hacer reaccionar el compuesto de fórmula 7 con el compuesto de fórmula 9, y luego reducir el mismo para obtener un compuesto de fórmula 10,  
20 formar un anillo de furanosa del compuesto de fórmula 10 para dar un anillo de piranosa en condiciones ácidas, y luego introducir un grupo protector en el mismo para obtener un compuesto de fórmula 11, y  
tratar el compuesto de fórmula 11 con tiourea y hacer reaccionar el mismo con haluro de alquilo C1-7, seguido de reducción del mismo,  
en el que la reacción entre el compuesto de fórmula 4 y el compuesto de fórmula 5 se realiza a de -20 °C a -10 °C:

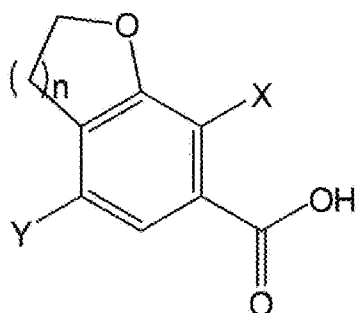
25 [Fórmula 1b]



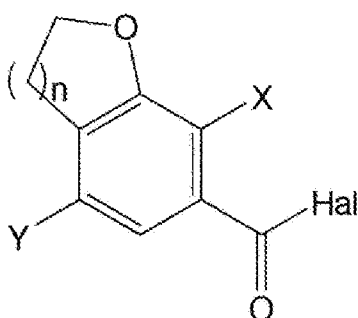
[Fórmula 2]



[Fórmula 3]

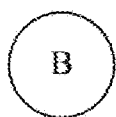


[Fórmula 4]

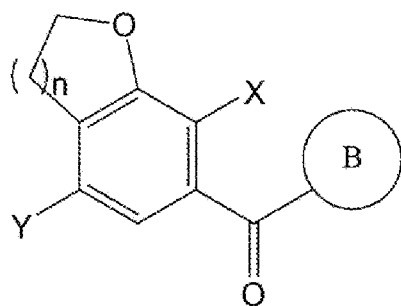


5

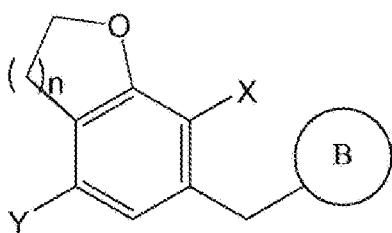
[Fórmula 5]



[Fórmula 6]

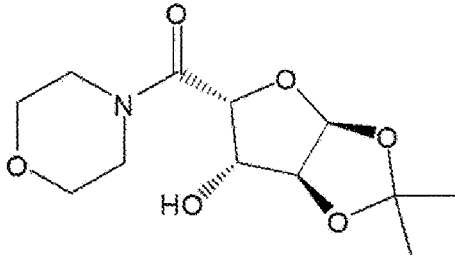


[Fórmula 7]

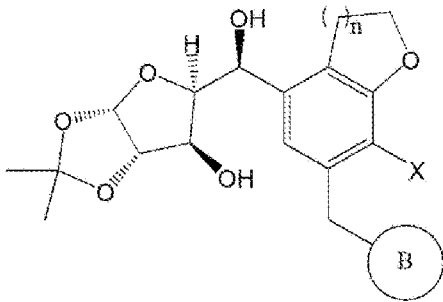


10

[Fórmula 9]

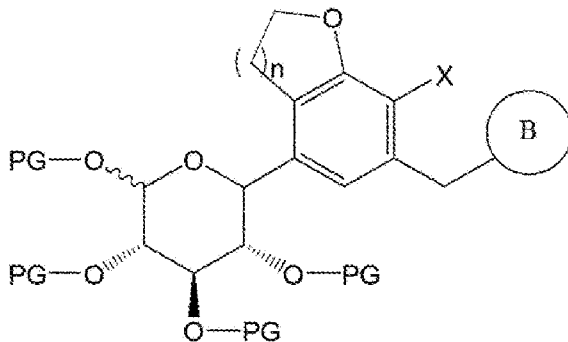


[Fórmula 10]



5

[Fórmula 11]



en las que

R es alquiltio C1-7;

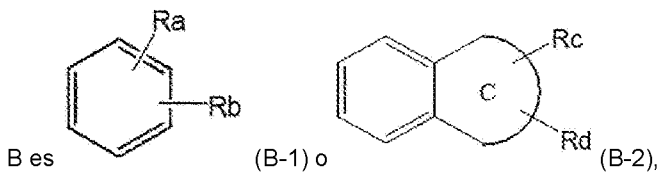
PG es un grupo protector,

10

X' es halógeno o alquilo C1-7;

n es 1 o 2;

X, Y y Hal son cada uno independientemente halógeno; y



15

en las que Ra, Rb, Rc y Rd son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, mercapto, ciano, nitro, amino, carboxilo, oxo, alquilo C1-7, alquiltio C1-7, alquenilo C2-7, alquinilo C2-7, alcoxilo C1-7, alcoxi C1-7-alquilo C1-7, alquenil C2-7-alquioxilo C1-7, alquinil C2-7-alquioxilo C1-7, cicloalquilo C3-10, cicloalquiltio C3-7, cicloalquenilo C5-10, cicloalquioxilo C3-10, cicloalquilo C3-10-alcoxilo C1-7, fenil-alquilo C1-7, alquiltio C1-7-fenilo, fenil-alcoxilo C1-7, mono- o di-alquil C1-7-amino, mono- o di-alquil C1-7-amino-alquilo C1-7, alcanóilo C1-7, alcanoil C1-7-amino, alquil C1-7-carbonilo, alcoxi C1-7-carbonilo, carbamoilo, mono- o di-alquil C1-7-carbamoilo, alquil C1-7-sulfonilamino, fenilsulfonilamino, alquil C1-7-

20

sulfinilo, aril C6-14-sulfanilo, aril C6-14-sulfonilo, arilo C6-14, heteroarilo de 5-13 miembros, heterocicloalquilo de 5-10 miembros, heterocicloalquil de 5-10 miembros-alquilo C1-7 o heterocicloalquil de 5-10 miembros-alcoxilo C1-7;

5 el anillo C es cicloalquilo C3-10, cicloalquenilo C5-10, arilo C6-14, heteroarilo de 5-13 miembros o heterocicloalquilo de 5-10 miembros;

el alquilo, el alquenilo, el alquinilo y el alcoxilo, cada uno independientemente, no están sustituidos o tienen uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, mercapto, alquilo C1-7 y alquinilo C2-7;

10 el cicloalquilo, el cicloalquenilo, el arilo, el heteroarilo y el heterocicloalquilo, cada uno independientemente, no están sustituidos o tienen uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, mercapto, alquilo C1-4 y alcoxilo C1-4; y

el heteroarilo y el heterocicloalquilo, cada uno independientemente, contienen uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S y O.

18. Uso del compuesto de fórmula 7 para preparar un compuesto de fórmula 1a, comprendiendo el uso:

15 hacer reaccionar un compuesto de fórmula 2 para obtener un compuesto de fórmula 3,

hacer reaccionar el compuesto de fórmula 3 con haluro de oxalilo para obtener un compuesto de fórmula 4,

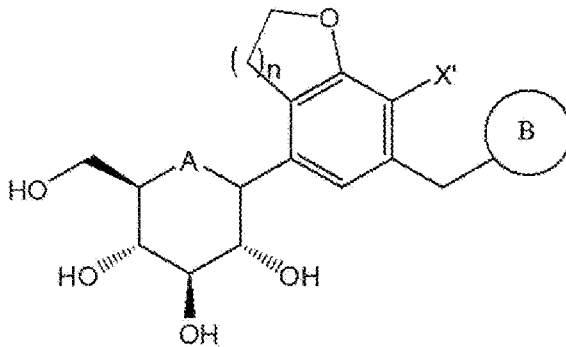
hacer reaccionar el compuesto de fórmula 4 con un compuesto de fórmula 5 para obtener un compuesto de fórmula 6,

desoxigenar el compuesto de fórmula 6 para obtener un compuesto de fórmula 7, y

20 hacer reaccionar el compuesto de fórmula 7 con un compuesto de fórmula 8 y desproteger y reducir el mismo,

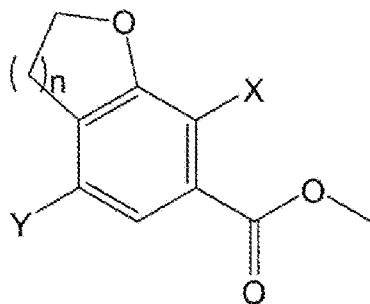
en el que la reacción entre el compuesto de fórmula 4 y el compuesto de fórmula 5 se realiza a de -20 °C a -10 °C:

[Fórmula 1a]

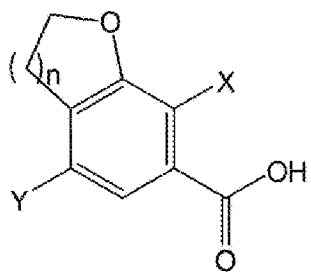


25

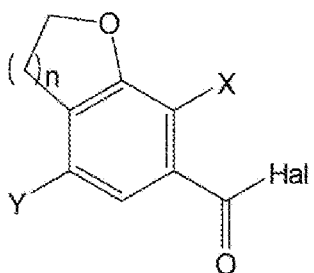
[Fórmula 2]



[Fórmula 3]

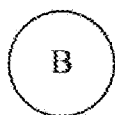


[Fórmula 4]

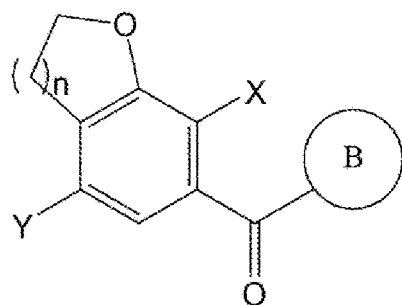


5

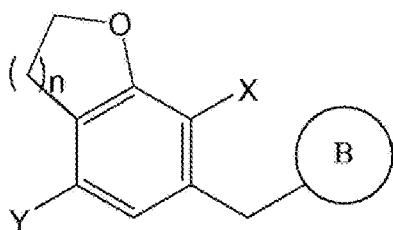
[Fórmula 5]



[Fórmula 6]

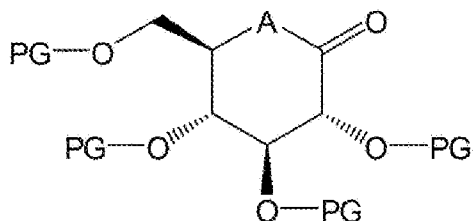


[Fórmula 7]



10

[Fórmula 8]



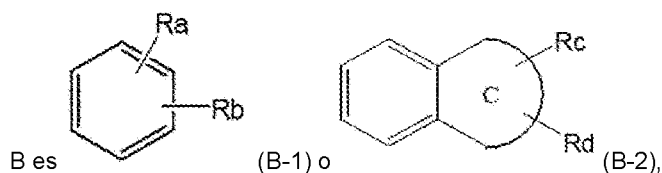
en las que A es oxígeno (O) o azufre (S);

PG es un grupo protector,

5 X' es halógeno o alquilo C1-7;

n es 1 o 2,

X, Y y Hal son cada uno independientemente halógeno; y



10 en las que Ra, Rb, Rc y Rd son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, mercapto, ciano, nitro, amino, carboxilo, oxo, alquilo C1-7, alquiltio C1-7, alqueno C2-7, alquino C2-7, alcoxilo C1-7, alcoxilo C1-7-alquilo C1-7, alqueno C2-7-alquinoxilo C1-7, alquino C2-7-alquinoxilo C1-7, cicloalquilo C3-10, cicloalquiltio C3-7, cicloalqueno C5-10, cicloalquinoxilo C3-10, cicloalquinoxilo C3-10-alcoxilo C1-7, fenil-alquilo C1-7, alquiltio C1-7-fenilo, fenil-alcoxilo C1-7, mono- o di-alquil C1-7-amino, mono- o di-alquil C1-7-amino-alquilo C1-7, alcanoilo C1-7, alcanoil C1-7-amino, alquil C1-7-carbonilo, alcoxilo C1-7-carbonilo, carbamoilo, mono- o di-alquil C1-7-carbamoilo, alquil C1-7-sulfonilamino, fenilsulfonilamino, alquil C1-7-sulfonilo, aril C6-14-sulfonilo, aril C6-14-sulfonilo, arilo C6-14, heteroarilo de 5-13 miembros, heterocicloalquilo de 5-10 miembros, heterocicloalquil de 5-10 miembros-alquilo C1-7 o heterocicloalquil de 5-10 miembros-alcoxilo C1-7;

20 el anillo C es cicloalquilo C3-10, cicloalqueno C5-10, arilo C6-14, heteroarilo de 5-13 miembros o heterocicloalquilo de 5-10 miembros;

el alquilo, el alqueno, el alquino y el alcoxilo, cada uno independientemente, no están sustituidos o tienen uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, mercapto, alquilo C1-7 y alquino C2-7;

25 el cicloalquilo, el cicloalqueno, el arilo, el heteroarilo y el heterocicloalquilo, cada uno independientemente, no están sustituidos o tienen uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, mercapto, alquilo C1-4 y alcoxilo C1-4; y

el heteroarilo y el heterocicloalquilo, cada uno independientemente, contienen uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S y O.

19. Uso del compuesto de fórmula 7 para preparar un compuesto de fórmula 1b, comprendiendo el uso:

30 hacer reaccionar un compuesto de fórmula 2 para obtener un compuesto de fórmula 3,

hacer reaccionar el compuesto de fórmula 3 con haluro de oxalilo para obtener un compuesto de fórmula 4,

hacer reaccionar el compuesto de fórmula 4 con un compuesto de fórmula 5 para obtener un compuesto de fórmula 6,

desoxigenar el compuesto de fórmula 6 para obtener un compuesto de fórmula 7,

35 hacer reaccionar el compuesto de fórmula 7 con el compuesto de fórmula 9, y luego reducir el mismo para obtener un compuesto de fórmula 10,

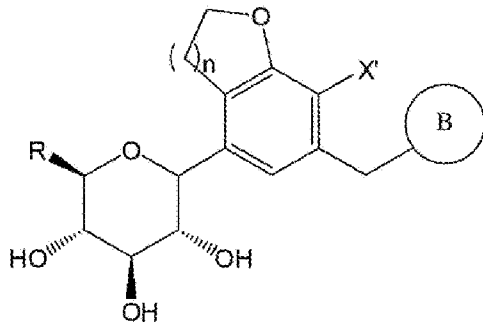
formar un anillo de furanosa del compuesto de fórmula 10 para dar un anillo de piranosa en condiciones

ácidas, y luego introducir un grupo protector en el mismo para obtener un compuesto de fórmula 11, y

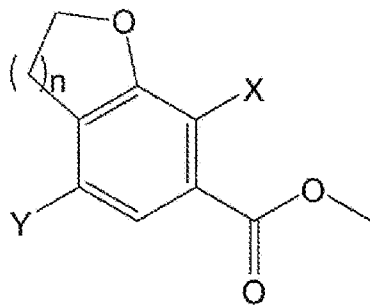
tratar el compuesto de fórmula 11 con tiourea y hacer reaccionar el mismo con haluro de alquilo C1-7, seguido de reducción del mismo,

5 en el que la reacción entre el compuesto de fórmula 4 y el compuesto de fórmula 5 se realiza a de -20 °C a -10 °C:

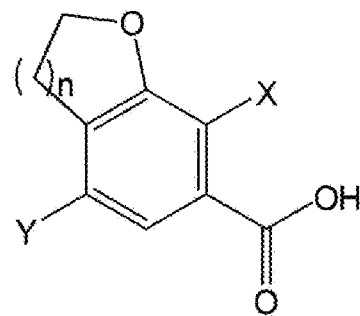
[Fórmula 1b]



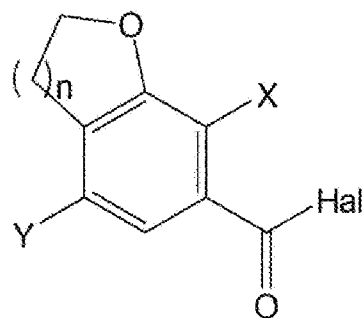
[Fórmula 2]



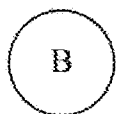
10 [Fórmula 3]



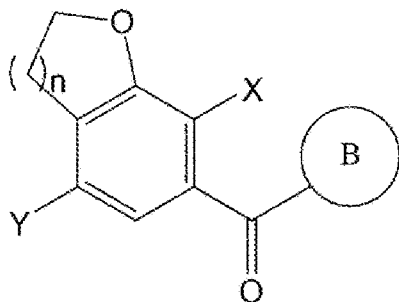
[Fórmula 4]



[Fórmula 5]

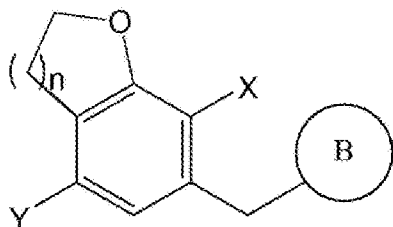


[Fórmula 6]

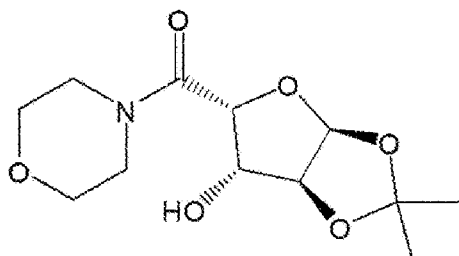


5

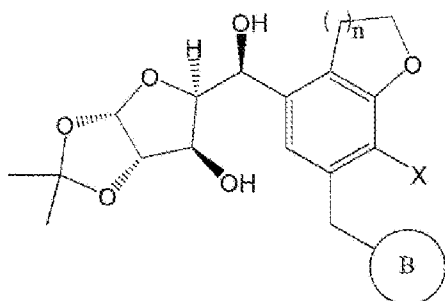
[Fórmula 7]



[Fórmula 9]

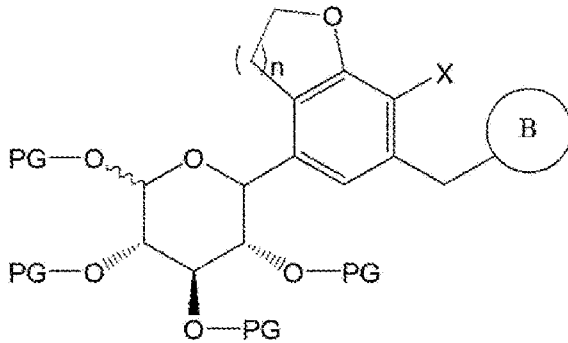


[Fórmula 10]



10

[Fórmula 11]



en las que

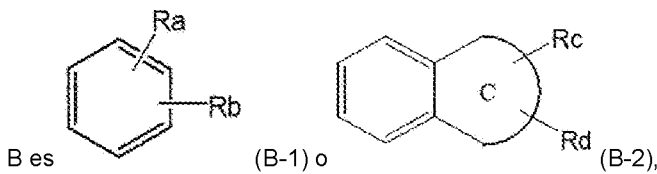
R es alquiltio C1-7;

5 PG es un grupo protector,

X' es halógeno o alquilo C1-7;

n es 1 o 2;

X, Y y Hal son cada uno independientemente halógeno; y



10 en las que Ra, Rb, Rc y Rd son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, mercapto, ciano, nitro, amino, carboxilo, oxo, alquilo C1-7, alquiltio C1-7, alquenilo C2-7, alquinilo C2-7, alcoxilo C1-7, alcoxilo C1-7-alquilo C1-7, alquenoil C2-7-alquiloxilo C1-7, alquinil C2-7-alquiloxilo C1-7, cicloalquilo C3-10, cicloalquiltio C3-7, cicloalquenilo C5-10, cicloalquiloxilo C3-10, cicloalquiloxi C3-10-alcoxilo C1-7, fenil-alquilo C1-7, alquiltio C1-7-fenilo, fenil-alcoxilo C1-7, mono- o di-alquil C1-7-amino, mono- o di-alquil C1-7-amino-alquilo C1-7, alcanoilo C1-7, alcanoil C1-7-amino, alquil C1-7-carbonilo, alcoxilo C1-7-carbonilo, carbamoilo, mono- o di-alquil C1-7-carbamoilo, alquil C1-7-sulfonilamino, fenilsulfonilamino, alquil C1-7-sulfinilo, aril C6-14-sulfanilo, aril C6-14-sulfonilo, arilo C6-14, heteroarilo de 5-13 miembros, heterocicloalquilo de 5-10 miembros, heterocicloalquil de 5-10 miembros-alquilo C1-7 o heterocicloalquil de 5-10 miembros-alcoxilo C1-7;

20 el anillo C es cicloalquilo C3-10, cicloalquenilo C5-10, arilo C6-14, heteroarilo de 5-13 miembros o heterocicloalquilo de 5-10 miembros;

el alquilo, el alquenilo, el alquinilo y el alcoxilo, cada uno independientemente, no están sustituidos o tienen uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, mercapto, alquilo C1-7 y alquinilo C2-7;

25 el cicloalquilo, el cicloalquenilo, el arilo, el heteroarilo y el heterocicloalquilo, cada uno independientemente, no están sustituidos o tienen uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, mercapto, alquilo C1-4 y alcoxilo C1-4; y

el heteroarilo y el heterocicloalquilo, cada uno independientemente, contienen uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S y O.