



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

29

PCT

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones



SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

10-22864

54. TÍTULO

METODOS Y COMPUESTOS UTILES PARA PREPARAR INHIBIDORES

DEL CO-TRANSPORTADOR 2 SODIO GLUCOSA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

LEXICON PHARMACEUTICALS, INC.

DOMICILIO

THE WOODLANDS, TEXAS, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C.,

(FORMA P-10)

Título, Curr
96-02-2010



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-022864-00000-0000

Fecha: 2010-02-25 17:15:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 135

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:		
1	☒ Patente de Invención. ☒ Capítulo I.	☐ Patente de Modelo de Utilidad. ☐ Capítulo II.
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: LEXICON PHARMACEUTICALS, INC. Sociedad constituida y existente bajo las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América. Dirección: 8800 Technology Forest Place, The Woodlands, Texas 77381, Estados Unidos de América Domicilio: The Woodlands, Texas, Estados Unidos de América	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@cavelier.com Domicilio: Bogotá, Colombia.	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 35.456.344 T.P 23.555
4 INVENTOR (ES) (72)	1. Nicole Cathleen GOODWIN 8 Howe Court, Pennington, New Jersey 08534, Estados Unidos de América 3. Shinya LIMURA 10132 Maple Leaf Drive, Lawrenceville, New Jersey 08648, Estados Unidos de América 5. Wenxue WU 53 Zaitz Farm Road, Princeton, New Jersey 08550, Estados Unidos de América 7. Jie YAN 195 Binney Street, Apt. 4212, Cambridge, Massachusetts 02142, Estados Unidos de América 9. Matthew Mangzhu ZHAO 1 Whittier Street, Edison, New Jersey 08820, Estados Unidos de América	
	2. Bryce Aiden HARRISON 102 Norcross Circle, Hamilton, New Jersey 08619, Estados Unidos de América 4. Ross MABON 47 Lambert Lane, Apt. 3, Lambertville, New Jersey 08530, Estados Unidos de América 6. Qiuling SONG 67 Montague Road, Newark, Delaware 19713, Estados Unidos de América 8. Haiming ZHANG 3 Coburn Road, Pennington, New Jersey 08534, Estados Unidos de América	

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2008/070250 Fecha: 17 de julio de 2008
Publicación Internacional No. WO 2009/014970 A1 Fecha: 29 de enero de 2009

6

Título (54)

MÉTODOS Y COMPUESTOS ÚTILES PARA PREPARAR INHIBIDORES DEL CO-TRANSPORTADOR 2 SODIO GLUCOSA (Folio 139)

7

Clasificación Internacional (51)

C07H 005/004 , 7/04 , 9/04 , 15/04

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

26 de julio de 2007

(31) Número de Solicitud

60/952,122

9

Comprobante de pago No.: 10-12,292 Fecha: 15 de febrero de 2010
Comprobante de pago No.: 10-14,477 Fecha: 22 de febrero de 2010

10

Anexos:

☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 554.000.oo.

☒ Comprobante de pago por 89 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$2.314.000.oo.

☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒ Poderes, si fuere el caso.

☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐ Declaraciones.

☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)

☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)

☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.

☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.

☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☒ Arte final 12x12

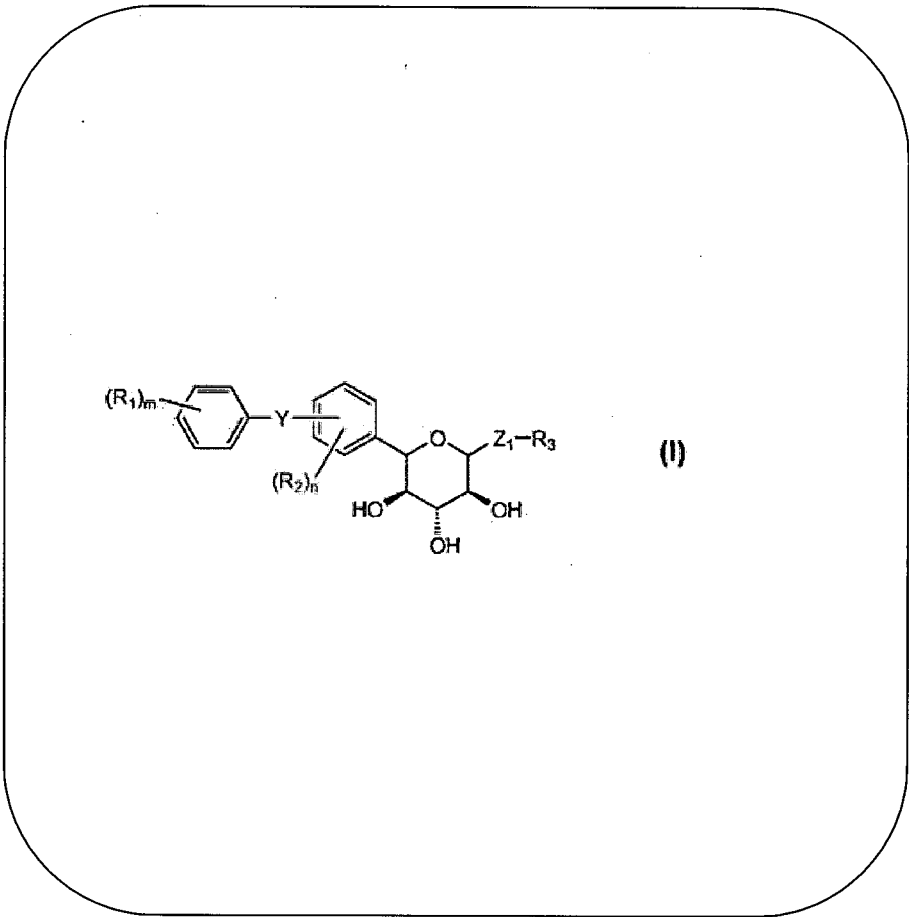
☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

3

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA : Luz Clemencia de Paez
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

SCT

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/014970 A1

Descripción:

Páginas 28 en el idioma original

Páginas 44 en español

Reivindicaciones: Número (s) 99

Figuras: Número (s) 4

2. ☒ Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**



The State of Texas
Secretary of State

Not for use within the United States of America.

This Apostille only certifies the signature, the capacity of the signer and the seal or stamp it bears.
It does not certify the content of the document for which it was issued.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

17128
137

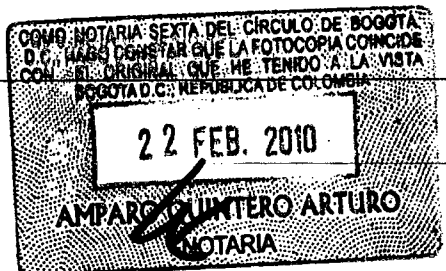
1. Country: United States of America
2. This public document has been signed by STACEY L ALSTON
3. acting in the capacity of Notary Public, State of Texas
4. and bears the seal/stamp of STACEY L ALSTON, Notary Public, State of Texas, Commission Expires: 07-15-12

CERTIFIED

5. at Austin, Texas
6. on July 22, 2009
7. by the Secretary of State of Texas
8. Certificate No. N-707246
9. Seal
10. Signature:



Hope Andrade
Secretary of State
ST/d



REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

LEXICON PHARMACEUTICALS, INC.

domiciliado (s) en/of 8800 Technology Forest Place, The

Woodlands, Texas 77381, United States of America

por el presente nombramos a LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555, DANIEL PEÑA, tpa. 65.620 y GERMAN MARIN, tpa. 64239, domiciliados en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555, DANIEL PEÑA, tpa. 65620 and GERMAN MARIN, tpa. 64239, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time. In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons having jurisdiction, specially those administrative, administrative-judicial and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service



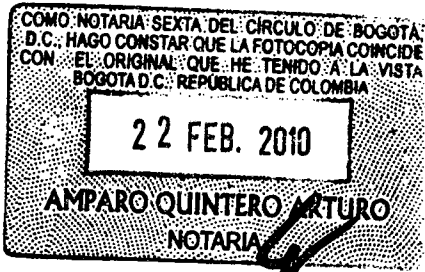
comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y de denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 14 of July 2009
en/in The Woodlands, Texas, USA

por/by Max Bachrach, Ph.D., J.D.
Associate General Counsel, Patents

Firma/Signature Max Bachrach



CERTIFICACIÓN NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____
de 200 _____ ante mí, Notario Público o Funcionario Autorizado de _____
compareció(eron) personalmente _____
a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es) tiene(n) capacidad legal para otorgarlo

--- NOTARIO PÚBLICO O FUNCIONARIO AUTORIZADO --- NOTARY PUBLIC OR ATTESTING OFICIAL ---

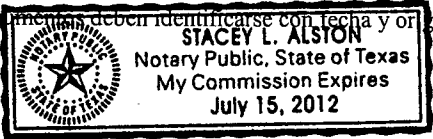
CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD)

A los _____ días del mes de _____
de 200 _____ compareció(eron) ante mí,
Quien(es) conozco personalmente y que firma(n) este documento en representación de la Sociedad/compañía denominada _____

Certifico:
1. Que he visto los siguientes documentos: *
2. Que dichos documentos prueban lo siguiente:
2.1. Que es una Sociedad/Compañía legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes del Estado de _____
2.2. Que el domicilio de dicha Sociedad/Compañía es _____
2.3. Que el objeto u objetos para los cuales se otorga el presente poder están comprendidos dentro del objeto social de la mencionada Sociedad/Compañía.
2.4. Que el(los) Sr.(Sres.) _____ está(n) autorizado(s) para otorgar el presente Poder.
Ciudad _____
Estado _____
Hoy _____ de 200 _____

--- NOTARIO PÚBLICO O FUNCIONARIO AUTORIZADO --- NOTARY PUBLIC OR ATTESTING OFICIAL ---

* Los documentos deben identificarse con fecha y origen



NOTARIAL SEAL

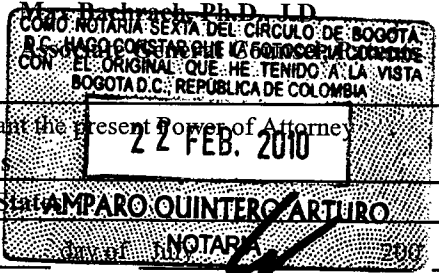
NOTARIAL CERTIFICATION (INDIVIDUAL)

On this _____ day of _____
200 _____ before me, a Notary Public or Attesting Official of _____
personally appeared _____
to me known, and known to me to be the person(s) who executed that foregoing document, and who has(have) legal capacity to execute it.

NOTARIAL CERTIFICATION (CORPORATION)

On this 14th day of July
200 9 appeared before me **Max Bachrach, Ph.D., J.D.,**
Associate General Counsel, Patents
who(m) I know personally and who(m) signed this document as representative(s) of the Corporation/Company named **Lexicon Pharmaceuticals, Inc.**

I certify:
1. That I have seen the following documents: * **Representation and Power of Attorney, dated _____ of July, 2009 at The Woodlands, Texas, United States of America**
2. That the above documents duly prove the following:
2.1. That **Lexicon Pharmaceuticals, Inc.** is a Corporation/Company legally constituted and in existence in accordance with the laws of the State of **Delaware, United States of America**
2.2. That the domicile of said Corporation/Company is **8800 Technology Forest Place, The Woodlands, Texas 77381-1160, United States of America**
2.3. That the purpose or purposes for which the present Power of Attorney is granted are comprised within the corporation purposes set forth in the charter of the mentioned Corporation/Company.
2.4. That Mr.(Messrs.) **Mr. Bachrach, Ph.D., J.D.** is(are) authorized to grant the present Power of Attorney
City **The Woodlands**
State **Texas, United States of America**
This 14th day of July 200 9



* Documents must be identified with date and origin

Stacey L. Alston
NOTARY PUBLIC

9

TRADUCCIÓN OFICIAL No.09/019 de un documento escrito en inglés y español, el cual para su identificación se sella con el sello del traductor al tiempo con la presente. Esta traducción ha sido preparada por Hilda Aguilera de Piedrahita, traductora e intérprete oficial debidamente reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores y autorizada por el Ministerio del Interior y Justicia, por Resolución No. 323 de 1980 Se traduce un documento de Representación y Poder con autenticación Notarial y Apostilla No. N-707246 para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

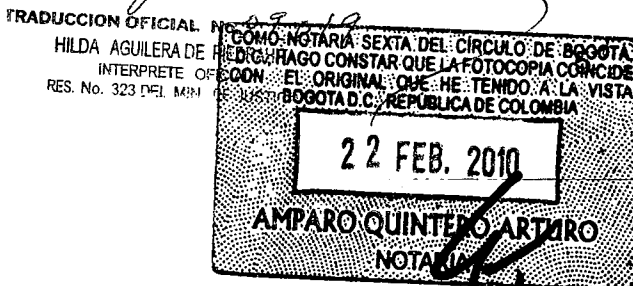
CAVELIER
ABOGADOS
Edificio Siski Carrera 4ª. No. 72-35
Bogotá, 8 Colombia.
REPRESENTACION Y PODER
Yo (nosotros), Abajo Firmado(s)

181

LEXICON PHARMACEUTICALS, INC.,
Domiciliado(s) en/de 8800 Technology Forest Place,
The Woodlands, Texas 77381,
Estados Unidos de América

Por el presente nombramos a LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555, DANIEL PEÑA, tpa.65620 and GERMAN MARIN tpa. 64239, domiciliados en la Carrera 4ª. No. 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º. Del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestro) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario u otro Funcionario Público en Colombia, o por notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cuando en

Hilda Aguilera de Piedrahita



ese momento el ejercicio de la representación por el primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso. Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, *ejercen o no jurisdicción*, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria, y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos, contencioso-administrativos relacionados con estos derechos, acciones y procesos que promovamos o se nos paromuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Dado y Firmado hoy/Given and Signed this 14th day of July, 2009
 En/in The Woodlands, Texas, USA
 Por/By Max Bachrach, PhD., J.D
 Asesor Legal General, Patentes
 Firma/Signature Max Bachrach

© CAVELIER ABOGADOS
 wpc1718/ID.153176

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)
 NOTARIO PUBLICO O FUNCIONARIO AUTORIZADO

[Handwritten Signature]
 TRADUCCION OFICIAL No. 009/019

HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
 INTERPRETE OFICIAL
 RES. No. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

22 FEB. 2010

AMPARO QUINTERO ARTURO
 NOTARIA

21

(Sello preimpreso del Estado de Texas)

SECRETARIA DE ESTADO

Esta Apostilla solo certifica la firma, la calidad del firmante y el Sello o estampilla que lleva. No certifica el contenido del documento para el cual fue expedida

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre, 1961)

1. País: Estados Unidos de América

Este documento público

2. Ha sido suscrito por STACEY L. ALSTON

3 Obrando en calidad de Notario Público, Estado de Texas

y lleva el sello/estampilla de STACEY L. ALSTON, Notario Público,

4. Estado de Texas, Comisión Expira: 07-15-12

Certificada

5. En Austin, Texas

6. el 22 de Julio, 2009

7. Por el Secretario de Estado de Texas

8. Certificado No. N-707246

9 SELLO

10. Firma

(Firmado) Hope Andrade

SECRETARIO DE ESTADO

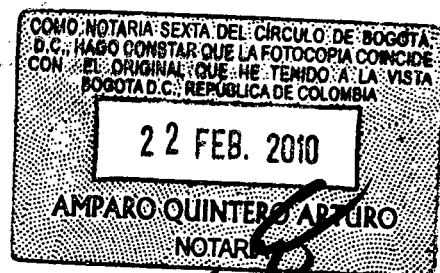
ST/II

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina

Para su confrontación y a la cual me remito.

Colo- 17128-841-001-1

TRADUCCION OFICIAL No. 009-D-9
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
29 January 2009 (29.01.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/014970 A1

(51) International Patent Classification:

C07H 5/04 (2006.01) C07H 9/04 (2006.01)
C07H 7/04 (2006.01) C07H 15/04 (2006.01)

Way, Lawrenceville, New Jersey 08648 (US). **ZHAO, Matthew, Mangzhu** [US/US]; 1 Whittier Street, Edison, New Jersey 08820 (US).

(21) International Application Number:

PCT/US2008/070250

(74) Agent: **BACHRACH, Max**; Lexicon Pharmaceuticals, Inc., 8800 Technology Forest Place, The Woodlands, TX 77381 (US).

(22) International Filing Date: 17 July 2008 (17.07.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/952,122 26 July 2007 (26.07.2007) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **LEXICON PHARMACEUTICALS, INC.** [US/US]; 8800 Technology Forest Place, The Woodlands, TX 77381 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(72) Inventors; and

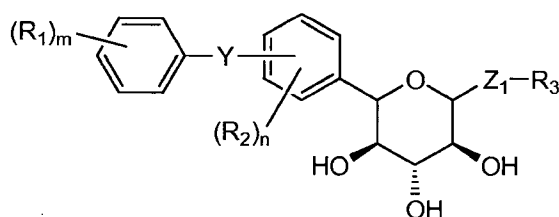
(75) Inventors/Applicants (for US only): **GOODWIN, Nicole, Cathleen** [US/US]; 8 Howe Court, Pennington, New Jersey 08534 (US). **HARRISON, Bryce, Alden** [US/US]; 102 Norcross Circle, Hamilton, New Jersey 08619 (US). **IIMURA, Shinya** [JP/US]; 10132 Maple Leaf Drive, Lawrenceville, New Jersey 08648 (US). **MABON, Ross** [GB/US]; 104 Heritage Blvd., Apt. 1, Princeton, New Jersey 08540 (US). **SONG, Qiuling** [CN/US]; 67 Montague Road, Newark, Delaware 19713 (US). **WU, Wenxue** [US/US]; 53 Zaitz Farm Road, Princeton, New Jersey 08550 (US). **YAN, Jie** [CN/US]; 809 Quail Ridge Drive, Plainsboro, New Jersey 08536 (US). **ZHANG, Haiming** [CN/US]; 1002 Sturwood

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LI, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(54) Title: METHODS AND COMPOUNDS USEFUL FOR THE PREPARATION OF SODIUM GLUCOSE CO-TRANSPORTER 2 INHIBITORS



(I)

(57) Abstract: Methods of synthesizing sodium glucose co-transporter 2 inhibitors, as well as compounds useful therein, are disclosed. Particular inhibitors are compounds of formula (I).

WO 2009/014970 A1

P3.

**METHODS AND COMPOUNDS USEFUL FOR THE PREPARATION OF SODIUM
GLUCOSE CO-TRANSPORTER 2 INHIBITORS**

This application claims priority to U.S. provisional application no. 60/952,122, filed July 26, 2008, the entirety of which is incorporated herein by reference.

5 **1. FIELD OF THE INVENTION**

This invention relates to methods of preparing inhibitors of sodium glucose co-transporter 2.

2. BACKGROUND

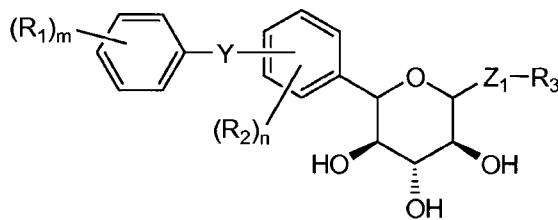
10 The sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) is a transporter that reabsorbs glucose from the renal filtrate and prevents the loss of glucose in the urine. Because competitive inhibitors of SGLT2 cause the renal excretion of glucose, they may be used to normalize high blood glucose levels associated with diseases such as diabetes. Handlon, A.L., Expert Opin. Ther. Patents 15(11):1531-1540 (2005).

15 In the search for new drugs that may be used to treat diabetes, a number of SGLT2 inhibitors have been disclosed. *See, e.g.*, Handlon, *supra*; U.S. patent no. 6,515,117; U.S. patent application publication nos. US 2006/0035841, US 2004/0138439. At least one inhibitor is in clinical development as a treatment for Type 2 diabetes mellitus. *See, e.g.*, Komoroski, B., *et al.*, "Dapagliflozin (BMS-512148), a Selective Inhibitor of the Sodium-Glucose Uptake Transporter 2 (SGLT2), Reduces Fasting Serum Glucose and Glucose
20 Excursion in Type 2 Diabetes Mellitus Patients Over 14 Days" American Diabetes Assn. 67th Scientific Sessions, Abstract 0188-OR (2007).

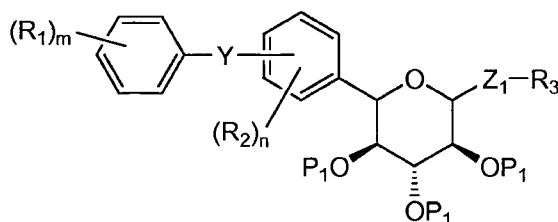
3. SUMMARY OF THE INVENTION

This invention encompasses methods of preparing certain inhibitors of SGLT2, as well as compounds useful therein.

25 One embodiment of the invention encompasses a method of preparing compounds of formula I:

**I**

the substitutes of which are defined herein, and salts thereof, which comprises contacting a compound of formula **II**:

**II**

with a base under suitable conditions.

Also encompassed by the invention are various intermediates useful in the preparation of SGLT2 inhibitors, including compounds of formula **I**.

4. BRIEF DESCRIPTION OF THE FIGURES

Certain aspects of the invention may be understood with reference to the attached figures.

Figure 1 is a X-ray diffraction pattern of a crystalline solid form of (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(4-chloro-3-(4-ethoxybenzyl)phenyl)-6-(methylthio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate. The spectrum was obtained using a Rigaku MiniFlex diffractometer (Cu (1.54060 Å) radiation).

Figure 2 is a X-ray diffraction pattern of a crystalline solid form of (4-chloro-3-(4-ethoxybenzyl)phenyl)((3aS,5R,6S,6aS)-6-hydroxy-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl)methanone. The spectrum was obtained using a Rigaku MiniFlex diffractometer (Cu (1.54060 Å) radiation).

Figure 3 is a X-ray diffraction pattern of a crystalline solid form of ((3aS,5R,6S,6aS)-6-hydroxy-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl)(morpholino)methanone. The spectrum was obtained using a Rigaku MiniFlex diffractometer (Cu (1.54060 Å) radiation).

Figure 4 is a X-ray diffraction pattern of a crystalline solid form of 1-chloro-2-(4-ethoxybenzyl)-4-iodobenzene. The spectrum was obtained using a Rigaku MiniFlex diffractometer (Cu (1.54060 Å) radiation).

5. DETAILED DESCRIPTION

Novel compounds that inhibit the sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) were recently disclosed. See U.S. provisional application nos. 60/848,156, filed September 29, 2006, and 60/905,714, filed March 8, 2007. This invention is based, in part, on the discovery of new methods of preparing those compounds. Particular methods of the invention allow for the compounds' large-scale manufacture.

5.1. Definitions

Unless otherwise indicated, the term "alkenyl" means a straight chain, branched and/or cyclic hydrocarbon having from 2 to 20 (e.g., 2 to 10 or 2 to 6) carbon atoms, and including at least one carbon-carbon double bond. Representative alkenyl moieties include vinyl, allyl, 1-butenyl, 2-butenyl, isobutylenyl, 1-pentenyl, 2-pentenyl, 3-methyl-1-butenyl, 2-methyl-2-butenyl, 2,3-dimethyl-2-butenyl, 1-hexenyl, 2-hexenyl, 3-hexenyl, 1-heptenyl, 2-heptenyl, 3-heptenyl, 1-octenyl, 2-octenyl, 3-octenyl, 1-nonenyl, 2-nonenyl, 3-nonenyl, 1-decenyl, 2-decenyl and 3-decenyl.

Unless otherwise indicated, the term "alkoxy" means an -O-alkyl group. Examples of alkoxy groups include, but are not limited to, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -O(CH₂)₂CH₃, O(CH₂)₃CH₃, -O(CH₂)₄CH₃, and -O(CH₂)₅CH₃.

Unless otherwise indicated, the term "alkyl" means a straight chain, branched and/or cyclic ("cycloalkyl") hydrocarbon having from 1 to 20 (e.g., 1 to 10 or 1 to 4) carbon atoms. Alkyl moieties having from 1 to 4 carbons are referred to as "lower alkyl." Examples of alkyl groups include, but are not limited to, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, t-butyl, isobutyl, pentyl, hexyl, isohexyl, heptyl, 4,4-dimethylpentyl, octyl, 2,2,4-trimethylpentyl, nonyl, decyl, undecyl and dodecyl. Cycloalkyl moieties may be monocyclic or multicyclic, and examples include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, and adamantyl. Additional examples of alkyl moieties have linear, branched and/or cyclic portions (e.g., 1-ethyl-4-methyl-cyclohexyl). The term "alkyl" includes saturated hydrocarbons as well as alkenyl and alkynyl moieties.

Unless otherwise indicated, the term “alkylaryl” or “alkyl-aryl” means an alkyl moiety bound to an aryl moiety.

Unless otherwise indicated, the term “alkylheteroaryl” or “alkyl-heteroaryl” means an alkyl moiety bound to a heteroaryl moiety.

5 Unless otherwise indicated, the term “alkylheterocycle” or “alkyl-heterocycle” means an alkyl moiety bound to a heterocycle moiety.

Unless otherwise indicated, the term “alkynyl” means a straight chain, branched or cyclic hydrocarbon having from 2 to 20 (*e.g.*, 2 to 20 or 2 to 6) carbon atoms, and including at least one carbon-carbon triple bond. Representative alkynyl moieties include acetylenyl, propynyl, 1-butynyl, 2-butynyl, 1-pentynyl, 2-pentynyl, 3-methyl-1-butynyl, 4-pentynyl, 10 1-hexynyl, 2-hexynyl, 5-hexynyl, 1-heptynyl, 2-heptynyl, 6-heptynyl, 1-octynyl, 2-octynyl, 7-octynyl, 1-nonyl, 2-nonyl, 8-nonyl, 1-decynyl, 2-decynyl and 9-decynyl.

Unless otherwise indicated, the term “aryl” means an aromatic ring or an aromatic or partially aromatic ring system composed of carbon and hydrogen atoms. An aryl moiety may comprise multiple rings bound or fused together. Examples of aryl moieties include, but are 15 not limited to, anthracenyl, azulenyl, biphenyl, fluorenyl, indan, indenyl, naphthyl, phenanthrenyl, phenyl, 1,2,3,4-tetrahydro-naphthalene, and tolyl.

Unless otherwise indicated, the term “arylalkyl” or “aryl-alkyl” means an aryl moiety bound to an alkyl moiety.

20 Unless otherwise indicated, the terms “halogen” and “halo” encompass fluorine, chlorine, bromine, and iodine.

Unless otherwise indicated, the term “heteroalkyl” refers to an alkyl moiety (*e.g.*, linear, branched or cyclic) in which at least one of its carbon atoms has been replaced with a heteroatom (*e.g.*, N, O or S).

25 Unless otherwise indicated, the term “heteroaryl” means an aryl moiety wherein at least one of its carbon atoms has been replaced with a heteroatom (*e.g.*, N, O or S). Examples include, but are not limited to, acridinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzoisothiazolyl, benzoisoxazolyl, benzoquinazolinyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, furyl, imidazolyl, indolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, phthalazinyl, pyrazinyl, 30 pyrazolyl, pyridazinyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrimidyl, pyrrolyl, quinazolinyl, quinolinyl, tetrazolyl, thiazolyl, and triazinyl.

Unless otherwise indicated, the term “heteroarylalkyl” or “heteroaryl-alkyl” means a heteroaryl moiety bound to an alkyl moiety.

27

Unless otherwise indicated, the term "heterocycle" refers to an aromatic, partially aromatic or non-aromatic monocyclic or polycyclic ring or ring system comprised of carbon, hydrogen and at least one heteroatom (*e.g.*, N, O or S). A heterocycle may comprise multiple (*i.e.*, two or more) rings fused or bound together. Heterocycles include heteroaryls.

5 Examples include, but are not limited to, benzo[1,3]dioxolyl, 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxinyl, cinnolinyl, furanyl, hydantoinyl, morpholinyl, oxetanyl, oxiranyl, piperazinyl, piperidinyl, pyrrolidinonyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, tetrahydropyridinyl, tetrahydropyrimidinyl, tetrahydrothiophenyl, tetrahydrothiopyranyl and valerolactamyl.

10 Unless otherwise indicated, the term "heterocyclealkyl" or "heterocycle-alkyl" refers to a heterocycle moiety bound to an alkyl moiety.

Unless otherwise indicated, the term "heterocycloalkyl" refers to a non-aromatic heterocycle.

Unless otherwise indicated, the term "heterocycloalkylalkyl" or "heterocycloalkyl-alkyl" refers to a heterocycloalkyl moiety bound to an alkyl moiety.

15 Unless otherwise indicated, the term "pharmaceutically acceptable salts" refers to salts prepared from pharmaceutically acceptable non-toxic acids or bases including inorganic acids and bases and organic acids and bases. Suitable pharmaceutically acceptable base addition salts include, but are not limited to, metallic salts made from aluminum, calcium, lithium, magnesium, potassium, sodium and zinc or organic salts made from lysine, N,N'-
20 dibenzylethylenediamine, chloroprocaine, choline, diethanolamine, ethylenediamine, meglumine (N-methylglucamine) and procaine. Suitable non-toxic acids include, but are not limited to, inorganic and organic acids such as acetic, alginic, anthranilic, benzenesulfonic, benzoic, camphorsulfonic, citric, ethenesulfonic, formic, fumaric, furoic, galacturonic, gluconic, glucuronic, glutamic, glycolic, hydrobromic, hydrochloric, isethionic, lactic,
25 maleic, malic, mandelic, methanesulfonic, mucic, nitric, pamoic, pantothenic, phenylacetic, phosphoric, propionic, salicylic, stearic, succinic, sulfanilic, sulfuric, tartaric acid, and p-toluenesulfonic acid. Specific non-toxic acids include hydrochloric, hydrobromic, phosphoric, sulfuric, and methanesulfonic acids. Examples of specific salts thus include hydrochloride and mesylate salts. Others are well-known in the art. *See, e.g., Remington's*
30 *Pharmaceutical Sciences*, 18th ed. (Mack Publishing, Easton PA: 1990) and *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 19th ed. (Mack Publishing, Easton PA: 1995).

Unless otherwise indicated, the term "stereoisomeric mixture" encompasses racemic mixtures as well as stereomerically enriched mixtures (*e.g.*, R/S = 30/70, 35/65, 40/60, 45/55, 55/45, 60/40, 65/35 and 70/30).

Unless otherwise indicated, the term "stereomerically pure" means a composition that
5 comprises one stereoisomer of a compound and is substantially free of other stereoisomers of that compound. For example, a stereomerically pure composition of a compound having one stereocenter will be substantially free of the opposite stereoisomer of the compound. A stereomerically pure composition of a compound having two stereocenters will be substantially free of other diastereomers of the compound. A typical stereomerically pure
10 compound comprises greater than about 80% by weight of one stereoisomer of the compound and less than about 20% by weight of other stereoisomers of the compound, greater than about 90% by weight of one stereoisomer of the compound and less than about 10% by weight of the other stereoisomers of the compound, greater than about 95% by weight of one stereoisomer of the compound and less than about 5% by weight of the other stereoisomers of
15 the compound, greater than about 97% by weight of one stereoisomer of the compound and less than about 3% by weight of the other stereoisomers of the compound, or greater than about 99% by weight of one stereoisomer of the compound and less than about 1% by weight of the other stereoisomers of the compound.

Unless otherwise indicated, the term "substituted," when used to describe a chemical
20 structure or moiety, refers to a derivative of that structure or moiety wherein one or more of its hydrogen atoms is substituted with a chemical moiety or functional group such as, but not limited to, alcohol, aldehyde, alkoxy, alkanoyloxy, alkoxycarbonyl, alkenyl, alkyl (*e.g.*, methyl, ethyl, propyl, t-butyl), alkynyl, alkylcarbonyloxy (-OC(O)alkyl), amide (-C(O)NH-alkyl- or -alkylNHC(O)alkyl), amidinyl (-C(NH)NH-alkyl- or -C(NR)NH₂), amine (primary,
25 secondary and tertiary such as alkylamino, arylamino, arylalkylamino), aroyl, aryl, aryloxy, azo, carbamoyl (-NHC(O)O-alkyl- or -OC(O)NH-alkyl), carbamyl (*e.g.*, CONH₂, as well as CONH-alkyl, CONH-aryl, and CONH-arylalkyl), carbonyl, carboxyl, carboxylic acid, carboxylic acid anhydride, carboxylic acid chloride, cyano, ester, epoxide, ether (*e.g.*, methoxy, ethoxy), guanidino, halo, haloalkyl (*e.g.*, -CCl₃, -CF₃, -C(CF₃)₃), heteroalkyl,
30 hemiacetal, imine (primary and secondary), isocyanate, isothiocyanate, ketone, nitrile, nitro, oxo, phosphodiester, sulfide, sulfonamido (*e.g.*, SO₂NH₂), sulfone, sulfonyl (including alkylsulfonyl, arylsulfonyl and arylalkylsulfonyl), sulfoxide, thiol (*e.g.*, sulfhydryl, thioether) and urea (-NHCONH-alkyl-).

Unless otherwise indicated, the term “include” has the same meaning as “include, but are not limited to,” and the term “includes” has the same meaning as “includes, but is not limited to.” Similarly, the term “such as” has the same meaning as the term “such as, but not limited to.”

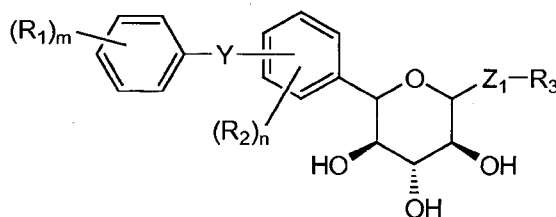
5 Unless otherwise indicated, one or more adjectives immediately preceding a series of nouns is to be construed as applying to each of the nouns. For example, the phrase “optionally substituted alky, aryl, or heteroaryl” has the same meaning as “optionally substituted alky, optionally substituted aryl, or optionally substituted heteroaryl.”

10 It should be noted that a chemical moiety that forms part of a larger compound may be described herein using a name commonly accorded it when it exists as a single molecule or a name commonly accorded its radical. For example, the terms “pyridine” and “pyridyl” are accorded the same meaning when used to describe a moiety attached to other chemical moieties. Thus, the two phrases “XOH, wherein X is pyridyl” and “XOH, wherein X is pyridine” are accorded the same meaning, and encompass the compounds pyridin-2-ol,
15 pyridin-3-ol and pyridin-4-ol.

It should also be noted that if the stereochemistry of a structure or a portion of a structure is not indicated with, for example, bold or dashed lines, the structure or the portion of the structure is to be interpreted as encompassing all stereoisomers of it. Moreover, any atom shown in a drawing with unsatisfied valences is assumed to be attached to enough
20 hydrogen atoms to satisfy the valences. In addition, chemical bonds depicted with one solid line parallel to one dashed line encompass both single and double (*e.g.*, aromatic) bonds, if valences permit.

5.2. Methods

This invention encompasses methods of preparing compounds of formula I:

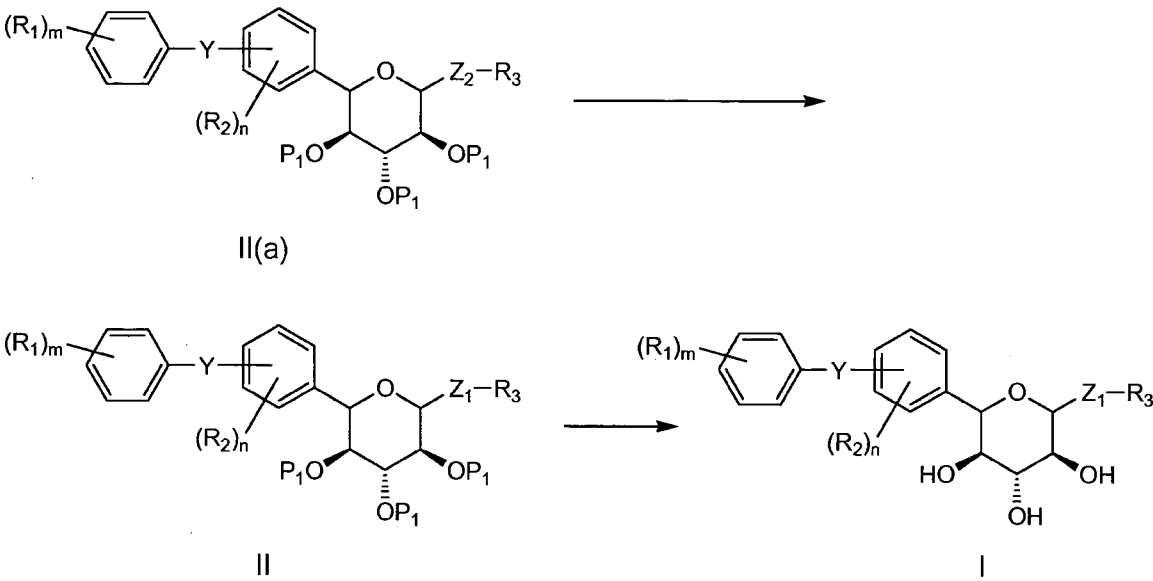


I

and salts and co-crystals thereof, wherein: Y is O, S, NR₄, or C(R₄)₂; Z₁ is O, S, SO, or SO₂; each R₁ is independently hydrogen, halogen, cyano, OR_{1A}, SR_{1A}, or optionally substituted

alkyl; each R_{1A} is independently hydrogen or optionally substituted alkyl or aryl; each R_2 is independently hydrogen, halogen, cyano, OR_{2A} , SR_{2A} , or optionally substituted alkyl; each R_{2A} is independently hydrogen or optionally substituted alkyl or aryl; R_3 is optionally substituted alkyl, aryl or heterocycle; each R_4 is independently hydrogen or optionally substituted alkyl or aryl; n is 1-3; and m is 1-3.

A particular approach is shown below in Scheme 1:



Scheme 1

wherein each P_1 is independently a hydroxyl protecting group stable under acidic conditions.

10 In this approach, a compound of formula **II(a)** is oxidized to provide a compound of formula **II**, which is then contacted with a base to afford the compound of formula **I**. Suitable oxidation conditions are known in the art, and include the use of peroxy compounds, such as m-chlorophenylperacid, peracetic acid, oxone, a mixture of hydrogen peroxide or its complex (e.g., urea hydrogen peroxide) and acid anhydride (e.g., phthalic anhydride). Suitable bases

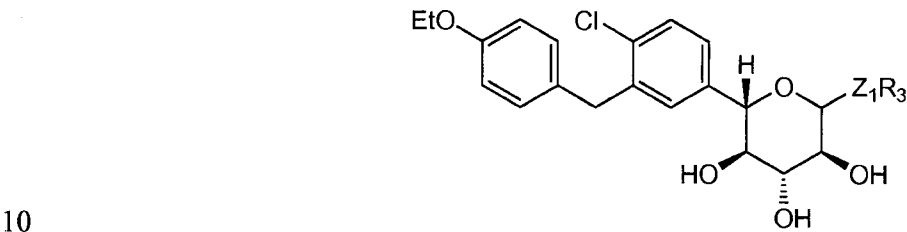
15 are also known in the art, and include alkoxides, hydroxide, carbonates and amines.

Of course, potentially reactive moieties encompassed by the definitions of various moieties (e.g., R_1 - R_3) provided herein may be protected using methods known in the art. Moreover, the final product may undergo further reactions known in the art to afford other compounds encompassed by formula **I**. The final product may also be crystallized. In one

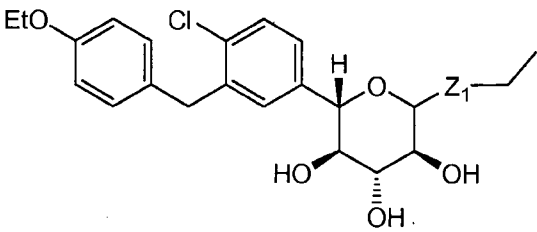
20 method, the product is co-crystallized with an amino acid (e.g., L-phenylalanine, L-phenylglycine, L-arginine).

With regard to all of the generic structures and reactions disclosed herein (e.g., in Schemes 1-3), where applicable, certain embodiments of the invention are such that Y is C(R₄)₂. In others, Z₁ is S, SO or SO₂. In others, each P₁ is independently C(O)R₅, wherein each R₅ is independently alkyl, aryl, alkylaryl, or arylalkyl. Examples of P₁ include acetyl, benzoyl and pivaloyl. In other embodiments, R₁ is OR_{1A} and R_{1A} is, for example, optionally substituted lower alkyl. In others, R₂ is halogen. In others, R₃ is lower alkyl (e.g., methyl or ethyl). In others, R₄ is hydrogen. In others, m is 1. In others, n is 1.

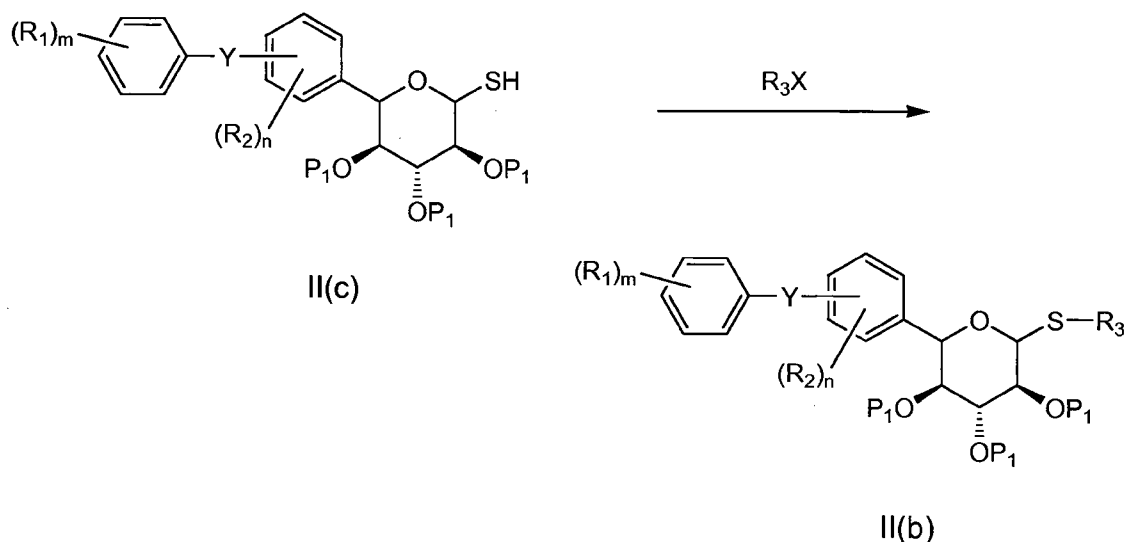
In one embodiment, Y is CH₂, Z₁ is S or SO₂, R₁ is ethoxy, R₂ is chloro, and R₃ is methyl. For example, in a particular method, the compound of formula I is of the formula:



In another embodiment, Y is CH₂, Z₁ is S or SO₂, R₁ is ethoxy, R₂ is chloro, and R₃ is ethyl. For example, in a particular method, the compound of formula I is of the formula:

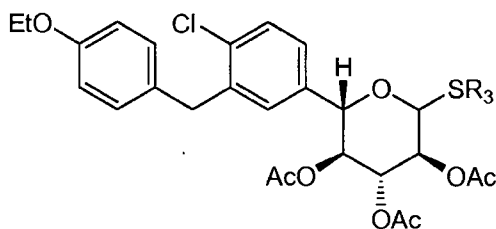


15 In a particular embodiment, the compound of formula II(a) is of formula II(b), which can be prepared as shown below in Scheme 2:

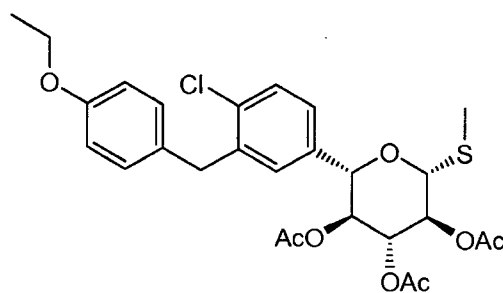


Scheme 2

wherein X is bromine, iodine, alkanesulfoxy, or alkoxysulfoxy. Suitable reaction conditions are known in the art. For example, basic conditions (*e.g.*, the use of a base such as N,N-diisopropyl ethylamine) can be used. In one method, the compound of formula II(b) is of the formula:



A specific compound of formula II(b) is (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(4-chloro-3-(4-ethoxybenzyl)phenyl)-6-(methylthio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate:



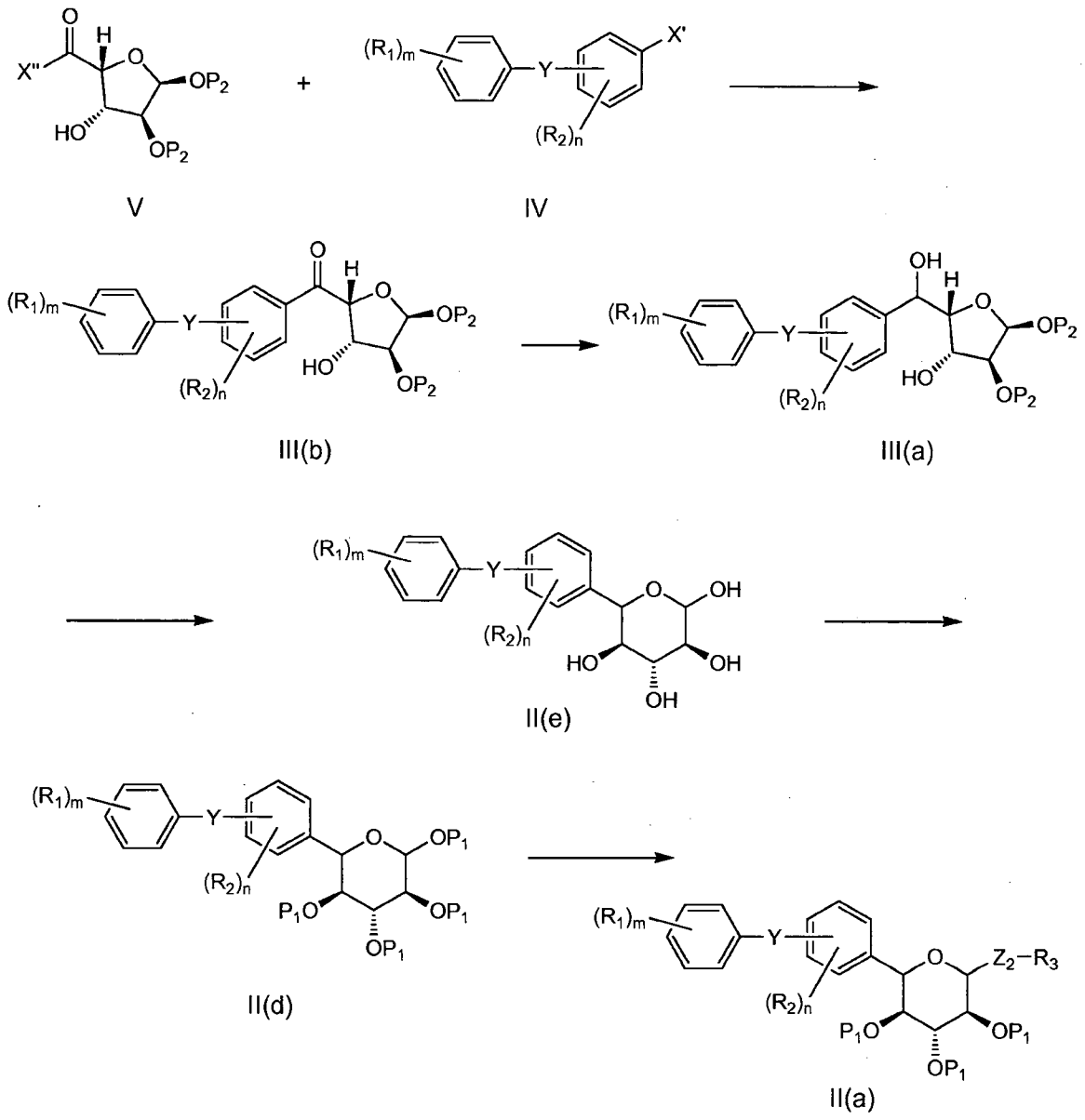
10

A particular crystalline form of this compound has a melting point of about 156°C as measured by differential scanning calorimetry (DSC) (onset temperature). The form provides a X-ray powder diffraction (XRPD) pattern with peaks at one or more of about 7.7, 11.9, 12.4, 16.9, 19.5, 19.9, 21.9, 23.2, 24.1, and/or 27.7 degrees 2θ . As those skilled in the art are well aware, the relative intensities of peaks in a X-ray diffraction pattern of a crystalline form

15

can vary depending on how the sample is prepared and how the data is collected. With this in mind, an example of a XRPD pattern of this crystalline form is provided in Figure 1.

In general, compounds of formula II(a) can be prepared by the approach shown below in Scheme 3:



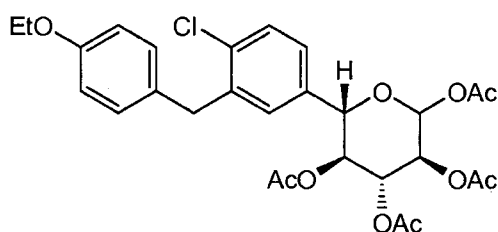
Scheme 3

wherein: each P_2 is independently a hydroxyl protecting group stable under acidic conditions, or both P_2 s are taken together to provide a single protecting group; X' is chlorine, bromine or iodine; and X'' is a leaving group (e.g., amino, alkoxyamino, hydroxy, halogen, alkoxy, phenoxy, carboxy, sulfoxy). In particular methods, each P_2 is independently $C(O)R_6$,

or both P_2 s are taken together to provide $C(R_6)_2$, wherein each R_6 is independently alkyl, aryl, alkylaryl, or arylalkyl.

In this approach, the compound of formula **II(a)** is obtained by contacting a compound of formula **II(d)** with reagents and reaction conditions that will depend on the nature of Z_2 . For example, the compound of formula **II(d)** can be contacted with a Lewis acid (e.g., trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate) and thiourea to obtain a compound wherein Z_2 is S (e.g., of formula **II(c)**, shown above in Scheme 2). The compound of formula **II(d)** can be contacted with a hydroxyl compound under acidic conditions to afford a compound wherein Z_2 is O.

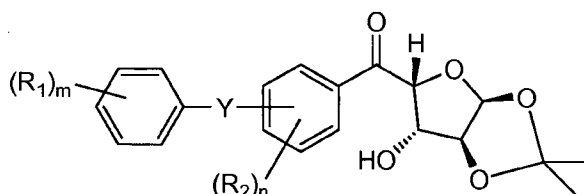
Compounds of formula **II(d)** can be obtained by contacting a compound of formula **II(e)** with P_1-X''' under suitable reaction conditions, wherein X''' is chlorine, bromine, iodine, alkylcarboxy, alkanesulfoxy, or alkoxysulfoxy. Suitable reaction conditions are known in the art. For example, the reaction may be catalyzed by a base, such as pyridine. In a particular embodiment, the compound of formula **II(d)** is of the formula:



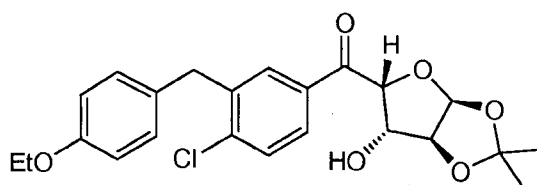
and the salt of P_1 is, for example, acyl chloride or acetic anhydride.

Compounds of formula **II(e)** can be prepared by contacting a compound of formula **III(a)** with an acid under conditions sufficient to provide the compound of formula **II(e)**. Suitable acids are known in the art, and include acetic acid, hydrochloric acid, sulfuric acid, phosphoric acid, methanesulfonic acid, and toluenesulfonic acid.

Compounds of formula **III(a)** can be prepared by reducing a compound of formula **III(b)**. Suitable reducing conditions are known in the art, and include the use of cerium chloride and sodium borohydride, a borane complex, enzymatic reduction, and hydrogenation or transfer hydrogenation. In a particular embodiment, the compound of formula **III(b)** is of the formula:

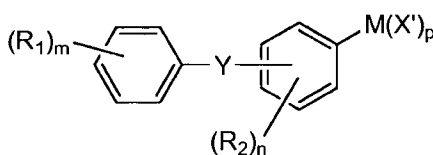


A specific compound of formula **III(b)** is (4-chloro-3-(4-ethoxybenzyl)phenyl)((3a*S*,5*R*,6*S*,6a*S*)-6-hydroxy-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl)methanone:



A particular crystalline form of this compound has a melting point of about 113°C as measured by DSC (onset temperature). The form provides a XRPD pattern with peaks at one or more of about 7.6, 13.2, 17.0, 17.4, 18.6, 19.5, 20.5, 20.8 and/or 23.2 degrees 2θ. An example of a XRPD pattern of this crystalline form is provided in Figure 2.

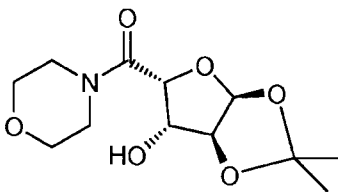
Compounds of formula **III(b)** can be prepared by coupling a compound of formula **IV** with a compound of formula **V**. Suitable coupling conditions are known in the art, and include the use of metalating (*e.g.*, magnesium or lithium) or transmetalating agents such as magnesium reagents (*e.g.*, alkyl magnesium halide, dialkyl magnesium, lithium trialkyl magnesium halide) and organolithium reagents (*e.g.*, *n*-butyl lithium, *sec*-butyl lithium, *t*-butyl lithium). Thus, compounds of formula **III(b)** can be prepared using compounds of formula **IV(a)**:



IV(a)

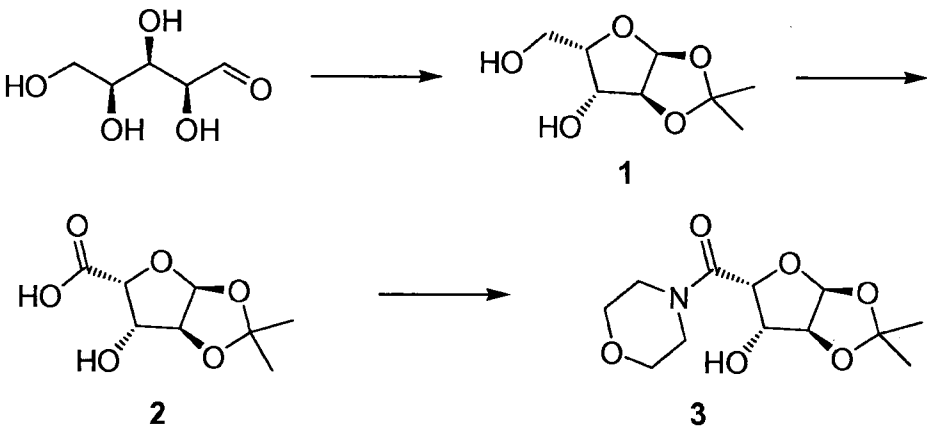
under suitable conditions, wherein M is an appropriate metal, such as Na, K, Li, or Mg, X' is Cl, Br, or I, and p is 0, 1, or 2, depending on the metal.

In a particular method, the compound of formula **V** is such that X'' is amino (*e.g.*, morpholino). A specific compound of formula **V** is ((3a*S*,5*R*,6*S*,6a*S*)-6-hydroxy-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl)(morpholino)methanone:



A particular crystalline form of this compound has a melting point of about 136°C as measured by DSC (onset temperature). The form provides a XRPD pattern with peaks at one or more of about 9.0, 16.9, 17.6, 18.2, 18.4, 18.8 and/or 22.7 degrees 2θ. An example of a XRPD pattern of this crystalline form is provided in Figure 3.

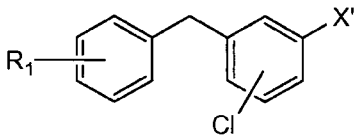
This particular compound of formula V can be prepared by approaches such as that shown below in Scheme 4:



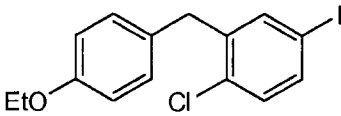
Scheme 4

Suitable reaction conditions are known in the art, and include those described below in the Examples. In general, L-(-)-xylose is cyclized under conditions sufficient to provide compound 1, which is then oxidized to provide compound 2, which is then contacted with morpholine under conditions sufficient to provide ((3aS,5R,6S,6aS)-6-hydroxy-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl)(morpholino)methanone. This invention encompasses compounds of formulae 1 and 2, including crystalline forms thereof.

Returning to Scheme 3, in a particular method of the invention, the compound of formula IV is of the formula:

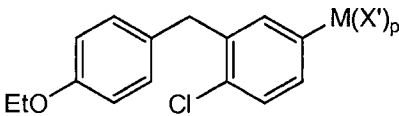


A specific compound of formula **IV** is 1-chloro-2-(4-ethoxybenzyl)-4-iodobenzene:

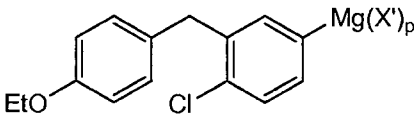


A particular crystalline form of this compound has a melting point of about 65°C (as determined by m.p. apparatus). The form provides a XRPD pattern with peaks at one or more of about 5.1, 13.5, 15.2, 20.3, 22.2 and/or 27.0 degrees 2θ. An example of a XRPD pattern of this crystalline form is provided in Figure 4.

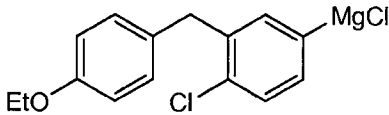
Particular compounds of formula **IV(a)** include those of the formula:



More particular compounds are of the formula:



Specific compounds of formula **IV(a)** are (4-chloro-3-(4-ethoxybenzyl)phenyl)magnesium iodide and (4-chloro-3-(4-ethoxybenzyl)phenyl)magnesium chloride, shown below:

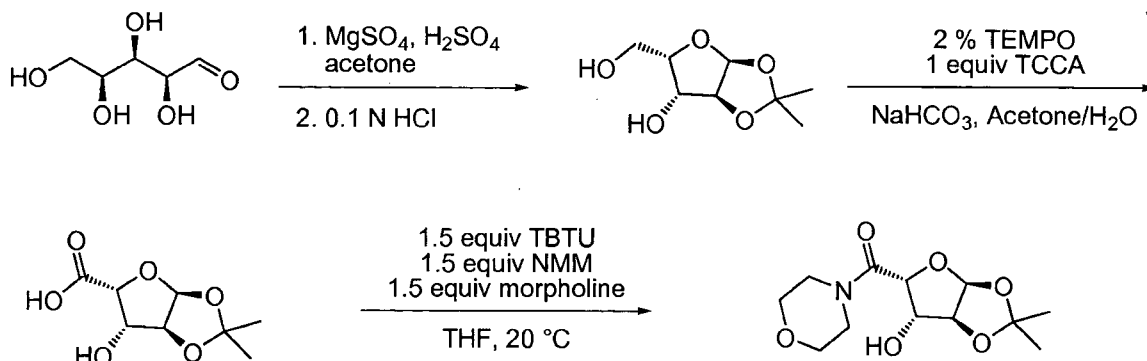


Compounds of formulae **IV** and **V** can be prepared by methods such as those disclosed below, as well as methods known in the art. See, e.g., U.S. patent no. 6,515,117; Davis, N.J., *et al.*, Tetrahedron Letters 34(7):1181-4 (1993).

6. EXAMPLES

Aspects of this invention can be understood from the following examples, which do not limit its scope.

6.1. Synthesis of ((3aS,5R,6S,6aS)-6-hydroxy-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl)(morpholino)methanone



To a 12L three-necked round bottom flask with mechanical stirrer, rubber septum
 5 with temperature probe and gas bubbler was charged L-(-)-xylose (504.40 g, 3.360 mol),
 acetone (5L, reagent grade) and anhydrous MgSO₄ powder (811.23g, 6.740 mol / 2.0 equiv).
 The suspension was set stirring at ambient and then concentrated H₂SO₄ (50 mL, 0.938 mol /
 0.28 equiv) was added. A slow mild exotherm was noticed (temperature rose to 24°C over
 about 1 hr) and the reaction was allowed to stir at ambient overnight. After 16.25 hours, TLC
 10 suggested all L-xylose had been consumed, with the major product being the bis-acetonide
 along with some (3aS,5S,6R,6aS)-5-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-
 d][1,3]dioxol-6-ol. The reaction mixture was filtered and the collected solids were washed
 twice with acetone (500 mL per wash). The stirring yellow filtrate was neutralized with
 concentrated NH₄OH solution (39 mL) to pH = 8.7. After stirring for 10 min, the suspended
 15 solids were removed by filtration. The filtrate was concentrated to afford crude bis-acetonide
 intermediate as a yellow oil (725.23 g). The yellow oil was suspended in 2.5 L water stirring
 in a 5L three-necked round bottom flask with mechanical stirrer, rubber septum with
 temperature probe and gas bubbler. The pH was adjusted from 9 to 2 with 1N aq. HCl (142
 mL) and stirred at room temperature for 6 h until GC showed sufficient conversion of the bis-
 20 acetone intermediate to (3aS,5S,6R,6aS)-5-(hydroxymethyl)-2,2-
 dimethyltetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-ol. The reaction was neutralized by the addition
 of 50% w/w aq. K₂HPO₄ until pH=7. The solvent was then evaporated and ethyl acetate
 (1.25L) was added to give a white suspension which was filtered. The filtrate was
 concentrated in vacuo to afford an orange oil which was dissolved in 1 L methyl tert-butyl
 25 ether. This solution had KF 0.23 wt% water and was concentrated to afford (3aS,5S,6R,6aS)-
 5-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-ol as an orange oil
 (551.23g, 86% yield, 96.7 area% pure by GC). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.22 (s, 3

H) 1.37 (s, 3 H) 3.51 (dd, J=11.12, 5.81 Hz, 1 H) 3.61 (dd, J=11.12, 5.05 Hz, 1 H) 3.93 - 4.00 (m, 1 H) 3.96 (s, 1 H) 4.36 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 4.86 (br. s., 2 H) 5.79 (d, J=3.54 Hz, 1 H).

¹³C NMR (101MHz, DMSO-d₆) δ 26.48, 27.02, 59.30, 73.88, 81.71, 85.48, 104.69, 110.73.

To a solution of (3aS,5S,6R,6aS)-5-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-ol (25.0g, 131 mmol) in acetone (375 mL, 15X) and H₂O (125 mL, 5X) was added NaHCO₃ (33.0g, 3.0 equiv), NaBr (2.8g, 20 mol%) and TEMPO (0.40g, 2 mol%) at 20°C. The mixture was cooled to 0-5°C and solid trichloroisocyanuric acid (TCCA, 30.5 g, 1.0 equiv) was then added in portions. The suspension was stirred at 20°C for 24h. Methanol (20 mL) was added and the mixture was stirred at 20°C for 1h. A white suspension was formed at this point. The mixture was filtered, washed with acetone (50 mL, 2X). The organic solvent was removed under vacuum and the aqueous layer was extracted with EtOAc (300 mL, 12X x3) and the combined organic layers were concentrated to afford an oily mixture with some solid residue. Acetone (125 mL, 5X) was added and the mixture was filtered. The acetone solution was then concentrated to afford the desired acid ((3aS,5R,6S,6aS)-6-hydroxy-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxole-5-carboxylic acid) as a yellow solid (21.0g, 79%). ¹H NMR (methanol-d₄), δ 6.00 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.32 (s, 3H).

To a solution of (3aS,5R,6S,6aS)-6-hydroxy-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxole-5-carboxylic acid (5.0g, 24.5 mmol) in THF (100 mL, 20X) was added TBTU (11.8g, 1.5 equiv), N-methylmorpholine (NMM, 4.1 mL, 1.5 equiv) and the mixture was stirred at 20°C for 30 min. Morpholine (3.2 mL, 1.5 equiv) was then added, and the reaction mixture was stirred at 20°C for an additional 6h. The solid was filtered off by filtration and the cake was washed with THF (10 mL, 2X x2). The organic solution was concentrated under vacuum and the residue was purified by silica gel column chromatography (hexanes:EtOAc, from 1:4 to 4:1) to afford 4.3 g of the desired morpholine amide (64%) as a white solid. ¹H NMR (CDCl₃), δ 6.02 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.11 (br s, 1H), 4.62 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.9-3.5 (m, 8H), 1.51 (s, 3H), 1.35 (s, 3H).

6.2. Alternative synthesis of ((3aS,5R,6S,6aS)-6-hydroxy-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl)(morpholino)methanone

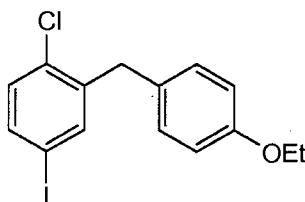
A solution of the diol (3aS,5S,6R,6aS)-5-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-ol in acetonitrile (5.38 kg, 65% w/w, 3.50 kg

active, 18.40 mol), acetonitrile (10.5 L) and TEMPO (28.4 g, 1 mol %) were added to a solution of K_2HPO_4 (0.32 kg, 1.84 mol) and KH_2PO_4 (1.25 kg, 9.20 mol) in water (10.5 L). A solution of $NaClO_2$ (3.12 kg, 80% w/w, 27.6 mole, 1.50 eq) in water (7.0 L) and a solution of K_2HPO_4 (2.89 kg, 0.90 eq) in water (3.0 L) were prepared with cooling. Bleach (3.0L, approximate 6% household grade) was mixed with the K_2HPO_4 solution. Approximately 20% of the $NaClO_2$ solution (1.6 L) and bleach/ K_2HPO_4 solution (400 mL, ~1 mol %) were added. The remainders of the two solutions were added simultaneously. The reaction mixture turned dark red brown and slow exotherm was observed. The addition rate of the $NaClO_2$ solution was about 40 mL/min (3-4 h addition) and the addition rate for the bleach/ K_2HPO_4 solution was about 10-12 mL/min (10 hr addition) while maintaining the batch at 15-25°C. Additional charges of TEMPO (14.3g, 0.5 mol%) were performed every 5-6 hr until the reaction went to completion (usually two charges are sufficient). Nitrogen sweep of the headspace to a scrubber with aqueous was performed to keep the green-yellowish gas from accumulating in the vessel. The reaction mixture was cooled to < 10°C and quenched with Na_2SO_3 (1.4 kg, 0.6 eq) in three portions over 1 hr. The reaction mixture was then acidified with H_3PO_4 until pH reached 2.0-2.1 (2.5-2.7 L) at 5-15°C. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with acetonitrile (10.5 L x 3). The combined organic layer was concentrated under vacuo (~100-120 torr) at < 35°C (28-32°C vapor, 45-50°C bath) to low volume (~ 6-7 L) and then flushed with acetonitrile (40 L) until KF of the solution reached < 1% when diluted to volume of about 12-15L with acetonitrile. Morpholine (1.61 L, 18.4 mol, 1.0 eq) was added over 4-6 h and the slurry was aged overnight under nitrogen. The mixture was cooled to 0-5°C and aged for 3 hours then filtered. The filter cake was washed with acetonitrile (10 L). Drying under flowing nitrogen gave 4.13 kg of the morpholine salt of ((3aS,5R,6S,6aS)-6-hydroxy-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxole-5-carboxylic acid as a white solid (92-94% pure based on ^1H NMR with 1,4-dimethoxybenzene as the internal standard), 72-75% yield corrected for purity. ^1H NMR (D_2O) δ 5.96 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 1.40 (s, 1H), 1.25 (s, 1H). ^{13}C NMR (D_2O) δ 174.5, 112.5, 104.6, 84.2, 81.7, 75.0, 63.6, 43.1, 25.6, 25.1.

The morpholine salt of ((3aS,5R,6S,6aS)-6-hydroxy-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxole-5-carboxylic acid (7.85 kg, 26.9 mol), morpholine (2.40 L, 27.5 mol) and boric acid (340 g, 5.49 mol, 0.2 eq) were added to toluene (31 L). The resulting slurry was degassed and heated at reflux with a Dean-Stark trap under nitrogen for 12 h and then cooled

to room temperature. The mixture was filtered to remove insolubles and the filter cake washed with toluene (5 L). The filtrate was concentrated to about 14 L and flushed with toluene (~80 L) to remove excess morpholine. When final volume reached ~12 L, heptane (14 L) was added slowly at 60-70°C. The resulting slurry was cooled gradually to room temperature and aged for 3 h. It was then filtered and washed with heptane (12 L) and dry under nitrogen gave a slightly pink solid (6.26 kg, 97% pure, 98% yield). m.p.: 136°C (DSC). ¹H NMR (CDCl₃), δ 6.02 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.11 (br s, 1H), 4.62 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.9-3.5 (m, 8H), 1.51 (s, 3H), 1.35 (s, 3H). ¹³C NMR (methanol-d₄) δ 26.84, 27.61, 44.24, 47.45, 68.16, 77.14, 81.14, 86.80, 106.87, 113.68, 169.05.

6.3. Synthesis of 1-chloro-2-(4-ethoxybenzyl)-4-iodobenzene



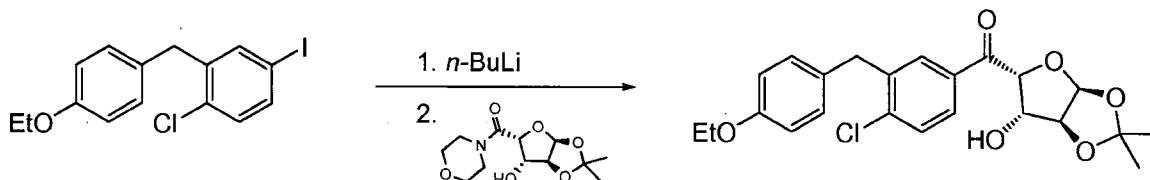
A 2L three-necked round bottom flask with mechanical stirrer, rubber septum with temperature probe and pressure-equalized addition funnel with gas bubbler was charged with 2-chloro-5-iodobenzoic acid (199.41 g, 0.706 mol), dichloromethane (1.2L, KF = 0.003 wt% water) and the suspension was set stirring at ambient temperature. Then N,N-dimethylformamide (0.6 mL, 1.1 mol %) was added followed by oxalyl chloride (63 mL, 0.722 mol, 1.02 equiv) which was added over 11 min. The reaction was allowed to stir at ambient overnight and became a solution. After 18.75 hours, additional oxalyl chloride (6 mL, 0.069 mol, 0.10 equiv) was added to consume unreacted starting material. After 2 hours, the reaction mixture was concentrated in vacuo to afford crude 2-chloro-5-iodobenzoyl chloride as a pale yellow foam which will be carried forward to the next step.

A jacketed 2L three-necked round bottom flask with mechanical stirrer, rubber septum with temperature probe and pressure-equalized addition funnel with gas bubbler was charged with aluminum chloride (97.68 g, 0.733 mol, 1.04 equiv), dichloromethane (0.65 L, KF = 0.003 wt% water) and the suspension was set stirring under nitrogen and was cooled to about 6°C. Then ethoxybenzene (90 mL, 0.712 mol, 1.01 equiv) was added over 7 minutes keeping internal temperature below 9°C. The resulting orange solution was diluted with dichloromethane (75mL) and was cooled to -7°C. Then a solution of 2-chloro-5-

iodobenzoyl chloride (≤ 0.706 mol) in 350 mL dichloromethane was added over 13 minutes keeping the internal temperature below $+3^{\circ}\text{C}$. The reaction mixture was warmed slightly and held at $+5^{\circ}\text{C}$ for 2 hours. HPLC analysis suggested the reaction was complete and the reaction was quenched into 450mL pre-cooled ($\sim 5^{\circ}\text{C}$) 2N aq. HCl with stirring in a jacketed
5 round bottom flask. This quench was done in portions over 10min with internal temperature remaining below 28°C . The quenched biphasic mixture was stirred at 20°C for 45min and the lower organic phase was washed with 1N aq. HCl (200mL), twice with saturated aq. sodium bicarbonate (200mL per wash), and with saturated aq. sodium chloride (200mL). The washed extract was concentrated on a rotary evaporator to afford crude (2-chloro-5-
10 iodophenyl)(4-ethoxyphenyl)methanone as an off-white solid (268.93g, 99.0 area% by HPLC at 220nm, 1.0 area% regioisomer at 200nm, 98.5 % "as-is" yield).

A jacketed 1 L three-necked round bottom flask with mechanical stirrer, rubber septum with temperature probe and gas bubbler was charged with crude (2-chloro-5-iodophenyl)(4-ethoxyphenyl)methanone (30.13 g, 77.93 mmol), acetonitrile (300mL, KF =
15 0.004 wt% water) and the suspension was set stirring under nitrogen and was cooled to about 5°C . Then triethylsilane (28mL, 175.30 mmol, 2.25 equiv) was added followed by boron trifluoride-diethyletherate (24mL, 194.46mmol, 2.50 equiv) which was added over about 30 seconds. The reaction was warmed to ambient over 30min and was stirred for 17 hours. The reaction was diluted with methyl *tert*-butyl ether (150mL) followed by saturated aq sodium
20 bicarbonate (150mL) which was added over about 1 minutes. Mild gas evolution was noticed and the biphasic solution was stirred at ambient for 45 minutes. The upper organic phase was washed with saturated aq. sodium bicarbonate (100 mL), and with saturated aq. sodium chloride (50mL). The washed extract was concentrated on a rotary evaporator to about one half of its original volume and was diluted with water (70 mL). Further concentration *in*
25 *vacuo* at 45°C was done until white prills formed which were allowed to cool to ambient while stirring. After about 30 minutes at ambient, the suspended solids were isolated by filtration, washed with water (30 mL), and were dried *in vacuo* at 45°C . After about 2.5 hours, this afforded 1-chloro-2-(4-ethoxybenzyl)-4-iodobenzene as a slightly waxy white granular powder (28.28 g, 98.2 area % by HPLC at 220nm, 97.4 % "as-is" yield).

6.4. Synthesis of (4-chloro-3-(4-ethoxybenzyl)phenyl)((3aS,5R,6S,6aS)-6-hydroxy-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl)methanone



To a solution of 1-chloro-2-(4-ethoxybenzyl)-4-iodobenzene (500mg, 1.34 mmol) in THF (5.0 mL) was added *i*-PrMgCl (2.0M in THF, 1.0 mL, 2.00 mmol) at 0-5°C, and the mixture was stirred for 1.5 h at 0-5°C. A solution of (3aS,5R,6S,6aS)-6-hydroxy-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl(morpholino)methanone (146.5 mg, 0.536 mmol) in THF (1.0 mL) was added dropwise at 0-5°C and the mixture was kept stirring for 1h, warmed to 20°C and stirred at 20°C for 2 hours. The reaction was quenched with saturated aq NH₄Cl, extracted with MTBE, washed with brine. The organic layer was concentrated and the residue was purified by silica gel column chromatography to afford the desired ketone (178 mg, 76%) as a white solid. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.88 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.07 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.21 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.03 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.37 (s, 3H).

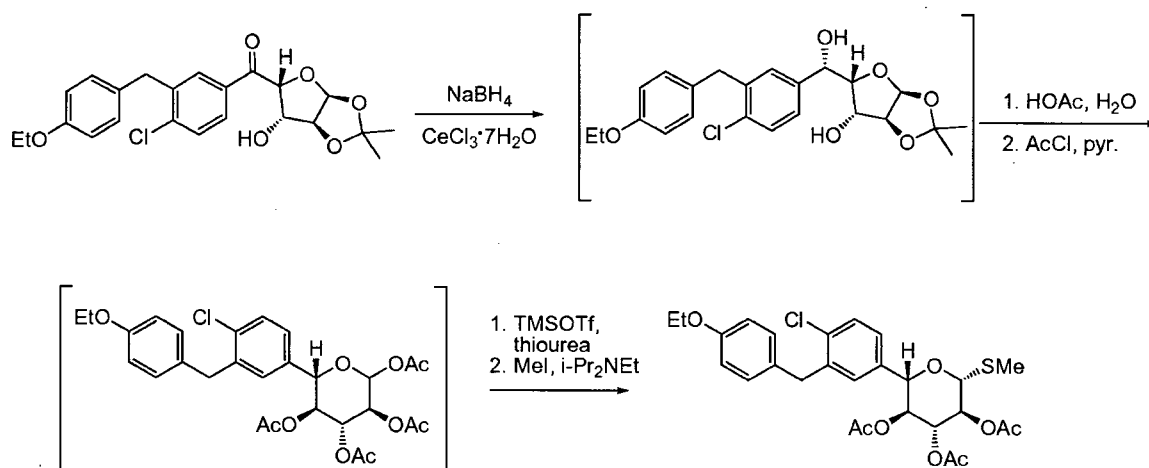
6.5. Alternative synthesis of (4-chloro-3-(4-ethoxybenzyl)phenyl)((3aS,5R,6S,6aS)-6-hydroxy-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl)methanone

To a 20 L reactor equipped with a mechanical stirrer, a temperature controller and a nitrogen inlet was charged with the iodide (3.00 kg, 8.05 mol) and THF (8 L, 4X to the morpholinoamide) at room temperature and cooled to -5°C. To the above solution was added dropwise a solution of *i*-PrMgCl in THF (Aldrich 2 M, 4.39 L, 8.82 mol) at -5°C over 3 hours. This Grignard solution was used in the ketone formation below.

To a 50 L reactor equipped with a mechanical stirrer, a temperature controller, and a nitrogen inlet was charged the morpholinoamide (HPLC purity = 97 wt%, 2.01 kg, 7.34 mol) and THF (11 L, 5.5X) at room temperature and stirred for 45 minutes at room temperature and for 15 minutes at 30°C. The homogeneous solution was then cooled to -25°C. To this solution was added a solution of *t*-BuMgCl in THF (Aldrich 1 M, 7.32 L, 7.91 mol) at -25°C over 3 hours. Then the above Grignard solution was added to this solution at -20 over 41

minutes. The resulting solution was further stirred at -20°C before quench. The reaction mixture was added to 10 wt% aqueous NH₄Cl (10 L, 5X) at 0°C with vigorous stirring, and stirred for 30 minutes at 0°C. To this mixture was added slowly 6 N HCl (4 L, 2X) at 0°C to obtain a clear solution and stirred for 30 minutes at 10°C. After phase split, the organic layer was washed with 25 wt% aq NaCl (5 L, 2.5X). Then the organic layer was concentrated to a 3X solution under the conditions (200 mbar, bath temp 50°C). EtOAc (24 L, 12X) was added, and evaporated to a 3X solution under the conditions (150 mbar, bath temp 50°C). After removed solids by a polish filtration, EtOAc (4 L, 2X) was added and concentrated to dryness (150 mbar, bath temp 50°C). The wet cake was then transferred to a 50 L reactor equipped with a mechanical stirrer, a temperature controller and a nitrogen inlet. After EtOAc was added, the suspension was heated at 70°C to obtain a 2.5X homogeneous solution. To the resulting homogeneous solution was added slowly heptane (5 L, 2.5X) at the same temperature. A homogeneous solution was seeded and heptane (15 L, 7.5X) was added slowly to a little cloudy solution at 70°C. After stirred for 0.5 h at 70°C, the suspension was slowly cooled to 60°C and stirred for 1 h at 60°C. The suspension was then slowly cool to room temperature and stirred for 14 h at the same temperature. The crystals were collected and washed with heptane (8 L, 4X), dried under vacuum at 45°C to give the desired ketone as fluffy solids (2.57 kg, 100 wt% by HPLC, purity-adjusted yield: 81%).

20 6.6. Synthesis of (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(4-chloro-3-(4-ethoxybenzyl)phenyl)-6-(methylthio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate



To a solution of the ketone (4-chloro-3-(4-ethoxybenzyl)phenyl)((3aS,5R,6S,6aS)-6-hydroxy-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl)methanone (114.7 g, 0.265 mol)

in MeOH (2 L, 17X) was added $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (118.5g, 1.2 equiv) and the mixture was stirred at 20°C until all solids were dissolved. The mixture was then cooled to -78°C and NaBH_4 (12.03g, 1.2 equiv) was added in portions so that the temperature of the reaction did not exceed -70°C. The mixture was stirred at -78°C for 1 hour, slowly warmed to 0°C and quenched with saturated aq NH_4Cl (550 mL, 5X). The mixture was concentrated under vacuum to remove MeOH and then extracted with EtOAc (1.1L, 10X x2) and washed with brine (550 mL, 5X). The combined organics were concentrated under vacuum to afford the desired alcohol as a colorless oil (crude, 115g). To this colorless oil was added AcOH (650 mL) and H_2O (450 mL) and the mixture was heated to 100°C and stirred for 15 hours. The mixture was then cooled to room temperature (20°C) and concentrated under vacuum to give a yellow oil (crude, ~118 g). To this crude oil was added pyridine (500 mL) and the mixture was cooled to 0°C. Then, Ac_2O (195 mL, ~8.0 equiv) was added and the mixture was warmed to 20°C and stirred at 20°C for 2h. The reaction was quenched with H_2O (500 mL) and diluted with EtOAc (1000 mL). The organic layer was separated and concentrated under vacuum to remove EtOAc and pyridine. The residue was diluted with EtOAc (1000 mL) and washed with aq NaHSO_4 (1N, 500 mL, x2) and brine (300 mL). The organic layer was concentrated to afford the desired tetraacetate intermediate as a yellow foam (~133g).

To a solution of tetraacetate (133 g, 0.237 mol assuming pure) and thiourea (36.1, 2.0 equiv) in dioxane (530 mL, 4X) was added trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (TMSOTf) (64.5 mL, 1.5 equiv) and the reaction mixture was heated to 80°C for 3.5 hours. The mixture was cooled to 20°C and MeI (37 mL, 2.5 equiv) and N,N-diisopropylethylamine (DiPEA) (207 mL, 5.0 equiv) was added and the mixture was stirred at 20°C for 3h. The mixture was then diluted with methyl tertiary-butyl ether (MTBE) (1.3 L, 10X) and washed with H_2O (650 mL, 5X x2). The organic layer was separated and concentrated under vacuum to give a yellow solid. To this yellow solid was added MeOH (650 mL, 5X) and the mixture was reslurried at 60°C for 2h and then cooled to 0°C and stirred at 0°C for 1 hour. The mixture was filtered and the cake was washed with MeOH (0°C, 70 mL, x3). The cake was dried under vacuum at 45°C overnight to afford the desired triacetate (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(4-chloro-3-(4-ethoxybenzyl)phenyl)-6-(methylthio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate (88 g, 60% over 4 steps) as a pale yellow solid. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.07 (m, 2H), 6.85 (m, 2H), 5.32 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 5.20 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 5.05 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.04 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

6.7. Alternative synthesis of (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(4-chloro-3-(4-ethoxybenzyl)phenyl)-6-(methylthio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate

To a 50 L reactor under nitrogen atmosphere, 40 L MeOH was charged, followed with
5 the ketone (2.50 kg, 5.78 mol) and $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (2.16 kg, 1.0 equiv). Methanol (7.5 L) was
added as rinse (totally 47.5 L, 19X). A freshly prepared solution of NaBH_4 (87.5 g, 0.4
equiv) in aqueous 1 N NaOH (250 mL) was added slowly (35 min) at 15-25°C. The mixture
was then stirred for 15 min. HPLC analysis of the reaction mixture showed approximately
90:10 diastereomeric ratio. The reaction was quenched with 10 wt% aq NH_4Cl (2.5 L, 1X)
10 and the mixture was concentrated under vacuum to 5X, diluted with water (10 L, 4X) and
MTBE (12.5L, 5X). The mixture was cooled to 10°C and 6 N aq HCl was added until the pH
of the mixture reached 2.0. Stirring was continued for 10 minutes and the layers were
separated. The organic layer was washed with H_2O (5L, 2X). The combined aqueous layer
was extracted with MTBE (12.5 L, 5X). The combined organic layers were washed with
15 brine (2.5 L, 1X) and concentrated under vacuum to 3X. MeCN (15 L, 6X) was added. The
mixture was concentrated again to 10 L (4X) and any solid residue was removed by a polish
filtration. The cake was washed with minimal amount of MeCN.

The organic filtrate was transferred to 50 L reactor, and a pre-prepared 20 mol%
aqueous H_2SO_4 solution (61.8 mL 98% concentrated H_2SO_4 and 5 L H_2O) was added. The
20 mixture was heated to 80°C for 2 hours and then cooled to 20°C. The reaction was quenched
with a solution of saturated aqueous K_2CO_3 (5 L, 2X) and diluted with MTBE (15 L, 6X).
The organic layer was separated, washed with brine (5 L, 2X) and concentrated under
vacuum to 5 L (2X). MeCN (12.5 L, 5X) was added and the mixture was concentrated to 7.5
L (3X).

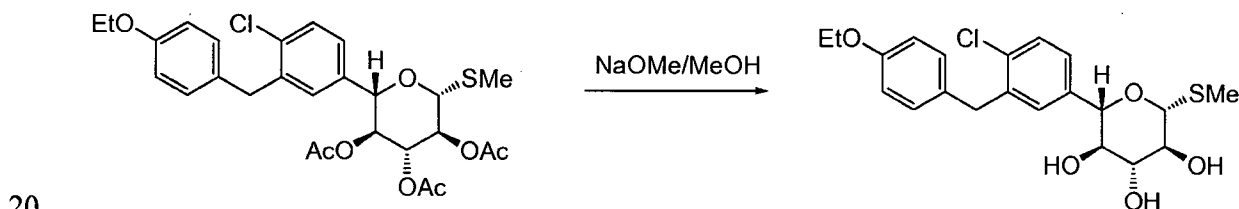
25 The above MeCN solution of (3S,4R,5R,6S)-6-(4-chloro-3-(4-ethoxybenzyl)phenyl)tetrahydro-2H-pyran-2,3,4,5-tetraol was cooled to 10°C, added with
dimethylaminopyridine (17.53 g, 2.5 mol%), followed by slow addition of acetic anhydride
(3.23 L, 6.0 equiv) and triethylamine (5 L, 2X, 6.0 equiv) so that the temperature of the
mixture was kept below 20°C. The reaction was then warmed to 20°C and stirred for 1 hour
30 and diluted with MTBE (15 L, 6X). The mixture was slowly quenched with water (7.5 L,
3X). The organic layer was separated and washed with saturated aqueous KHCO_3 (5L, 2X),
1 N NaHSO_4 (5 L, 2X), and brine (5 L, 2X) in sequence.

37

The organic layer was then concentrated under vacuum to 5 L (2X). MeCN (12.5 L, 5X) was added and the solution was concentrated to 7.5 L (3X) (KF = 0.08%). Dioxane (12.5 L, 5X) was added and the solution was concentrated to 7.50 L (3X) (KF = 0.02%). Any residual solid was removed by a polish filtration and the cake was washed with minimal amount of dioxane (500 mL).

To the above filtrate was added thiourea (880 g, 2.0 equiv) and TMSOTf (1.57 L, 1.5 equiv). The reaction mixture was heated to 80°C for 3 hours (>97% conversion). The mixture was cooled to 20°C and methyl iodide (541 mL, 1.5 equiv) and diethylisopropylamine (3.02 L, 3.0 equiv) were added and the mixture was stirred at 20°C for 18 hours. An extra methyl iodide charge (90 mL, 0.25 equiv) was added and the mixture was stirred at 20°C for 1 hours. The mixture was then diluted with MTBE (25 L, 10X) and washed with water (12.5 L, 5X x2). The organic layer was separated and concentrated under vacuum to ~5 L (2X). MeOH (12.5 L, 5X) was added and the mixture was concentrated to 5X to afford a slurry. The mixture was then heated at 60°C for 1 hour and cooled to 0°C and stirred at 0°C for 1 hour. The mixture was filtered and the cake was washed with MeOH (0°C, 2.5 L, 1X x2, 1.0 L, 0.4X). The cake was dried under vacuum at 45°C overnight to afford the desired triacetate (1.49 kg, 47% over 4 steps) as a pale yellow/off-white solid.

6.8. Synthesis of (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-chloro-3-(4-ethoxybenzyl)phenyl)-6-(methylthio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol



To a slurry of (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(4-chloro-3-(4-ethoxybenzyl)phenyl)-6-(methylthio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate (90.0 g, 0.164mol) in MeOH (900 mL, 10X) was added NaOMe in MeOH (25 wt%, 18 mL, 0.2X) at 20°C and the mixture was stirred at 20°C for 2 hours until all solids disappeared. The mixture was then concentrated to 300 mL, added to H₂O (1L) and stirred for 1 hour. The solid was filtered and washed with H₂O (100 mL, x3) and the cake was dried under vacuum at 45°C overnight to afford the desired methyl thiolate (67.0g, 95%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.35 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.15 (d, J =

9.6 Hz, 1H), 4.10-3.95 (m, 3H), 3.64 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.50 (m, 2H), 2.73 (br s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

5 **6.9. Preparation of Crystalline Anhydrous (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-chloro-3-(4-ethoxybenzyl)phenyl)-6-(methylthio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol Form 1**

Under slightly positive nitrogen pressure, to a 50 L reactor was charged MeOH (12 L) and the triacetate (1.70 Kg, 3.09 mol). Methanol (5L) was added as a rinse. The slurry was then added NaOMe in MeOH (25 wt%, 340 mL, 0.2X) in 15 minutes at 20°C and the mixture was stirred at 20°C for 2 hours until all solids disappeared. To the mixture was added slowly
10 water (25.5 L, 15X) in 45 minutes with 5 g seeding (DSC 123°C). Solids crashed out and the mixture was stirred at 20°C for 1 hour, cooled to 0°C and stirred for 30 minutes. The solid was filtered and washed with water (1.7 L, 1X, x2) and the cake was dried under vacuum at 45°C overnight to afford the title compound (m.p. ≈ 123 °C by DSC peak; 1.28 Kg, 97.7% yield).

15 **6.10. Preparation of Crystalline Anhydrous (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-chloro-3-(4-ethoxybenzyl)phenyl)-6-(methylthio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol Form 2**

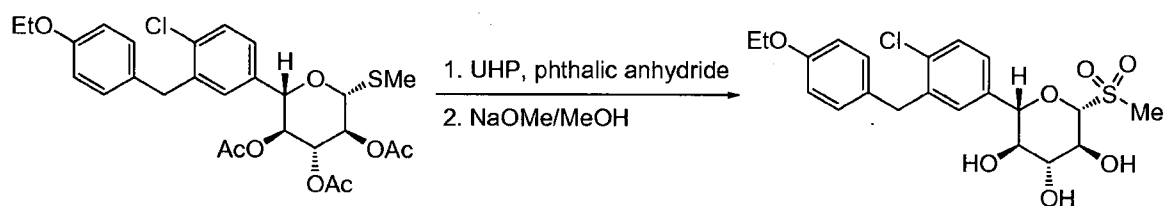
Under slightly positive nitrogen pressure, to a 50 L reactor was charged MEK (2-butanone, 4 L) and (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-chloro-3-(4-ethoxybenzyl)phenyl)-6-(methylthio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol Form 1 (1.49 Kg). MEK (3.45 L) was added as a rinse. The mixture was heated to 80°C and heptane (14.9 L, 10X) was slowly added in 1.5
20 hours. Solids started to crash out and the mixture was charged heptane (14.9 L, 10X) in 6 h. The mixture was stirred at 80°C for 15 hours. The mixture was cooled to 20°C in 3 hours and stirred at 20°C for 1 hour. The solids were filtered and the cake was washed with
25 MEK/heptane (2.5:7.5, v/v, 1.49 L, 1X x2), dried under nitrogen for 12 hours and under vacuum at 50°C for 24 hours to afford the title compound as a white solid (m.p. ≈ 134 °C by DSC peak; 1.48 Kg, 98% recovery).

30 **6.11. Alternative Preparation of Crystalline Anhydrous (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-chloro-3-(4-ethoxybenzyl)phenyl)-6-(methylthio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol Form 2**

To a 250 L reactor was charged the triacetate (10 kg) and methanol (75 kg). Sodium methoxide (1.6 kg, 30% solution) was added with 5 kg methanol rinse. The mixture was

stirred at room temperature for at least 2 hours or until the reaction was complete. Charcoal (Darco G-60, 1 kg) was added with 5 kg methanol rinse. This mixture was heated at 40°C for 1 h, cooled to room temperature, and filtered through celite. The cake was washed with methanol (10 kg). Water (100 kg) was added and the mixture was concentrated under vacuum. MTBE (200 kg) and water (50 kg) were added and phases were split. The organic layer was washed with water (100 kg) and concentrated under vacuum. MEK (100 kg) was added and the same amount of solvent was distilled under vacuum. This MEK addition and distillation was repeated to dry the solution. Enough MEK was added to produce a solution of (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-chloro-3-(4-ethoxybenzyl)phenyl)-6-(methylthio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol in 50 L MEK. This solution was polished and heptane (100 L) was added at about 80°C. Form 2 seeds (0.1 kg) were added followed by slow addition of heptane (100 L) at 80°C. Heating was continued for 8 h more at 80°C, cooled to 20°C over at least 3 hours, held at this temperature for at least 2 hours, filtered, and washed with MEK/heptane. The cake was dried at 50°C under vacuum to afford the title compound as a white solid (6.6 kg, 86% yield).

6.12. Synthesis of (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-chloro-3-(4-ethoxybenzyl)phenyl)-6-(methylsulfonyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol



To a mixture of urea hydrogen peroxide (UHP, 92.34g, 6.0 equiv) and phthalic anhydride (72.70g, 3.0 equiv) was added MeCN (720 mL) and MeOH (180 mL). The mixture was stirred at 20°C until all solids were dissolved. Then a solution of (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(4-chloro-3-(4-ethoxybenzyl)phenyl)-6-(methylthio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate (90.00g, 0.163 mol) in MeCN (540 mL, 6X) was added and the mixture was stirred at 20°C for 7 hours. The mixture was diluted with EtOAc (900 mL, 10X) and washed with saturated aq NaHCO₃ (900 mL, 450 mL) and H₂O (450 mL). The organic layer was then concentrated under vacuum to give a white solid (~95g). To the above white solid was added MeOH (900 mL) and then NaOMe in MeOH (25 wt%, 18 mL, 0.2X) and the mixture was stirred at 20°C for 3h until all the solids disappeared. The mixture was concentrated to 300 mL and slowly added to H₂O (1350 mL) with stirring. The stirring was

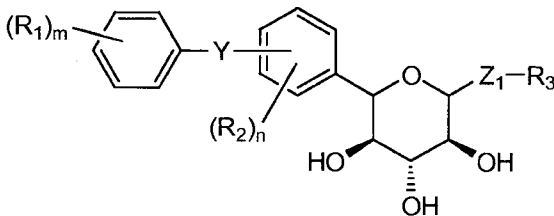
continued for 1 hour. The solid was filtered and the cake was washed with H₂O (90 mL, x2) and dried under vacuum at 45°C overnight to afford the desired sulfone (71.4g, 96%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.081 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.58 (br s, 1H), 4.51 (br s, 1H), 4.42 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.10-3.90 (m, 4H), 3.74 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.36 (br s, 1H), 2.81 (s, 3H), 1.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

All publications (*e.g.*, patents and patent applications) cited above are incorporated
10 herein by reference in their entireties.

CLAIMS

What is claimed is:

1. A co-crystal of a compound of formula I:

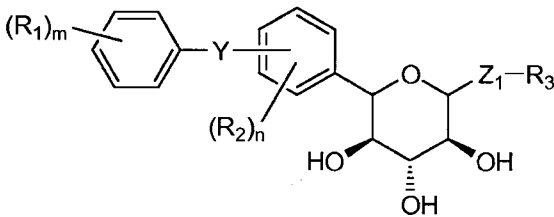


I

and a pharmaceutically acceptable amino acid.

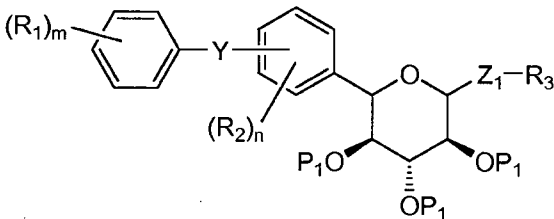
2. The co-crystal of claim 1, wherein the pharmaceutically acceptable amino acid is L-phenylalanine, L-phenylglycine, or L-arginine.

3. A method of preparing a compound of formula I:



I

or a salt thereof, which comprises contacting a compound of formula II:



II

with a base under conditions sufficient to provide the compound of formula I, wherein:

Y is O, S, NR₄, or C(R₄)₂;

Z₁ is O, S, SO, or SO₂;

each P₁ is independently a hydroxyl protecting group stable under acidic conditions;

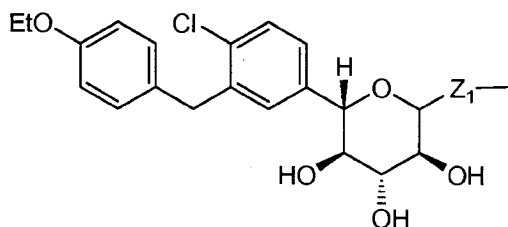
each R₁ is independently hydrogen, halogen, cyano, OR_{1A}, SR_{1A}, or optionally

substituted alkyl;

each R_{1A} is independently hydrogen or optionally substituted alkyl or aryl;
 each R_2 is independently hydrogen, halogen, cyano, OR_{2A} , SR_{2A} , or optionally substituted alkyl;

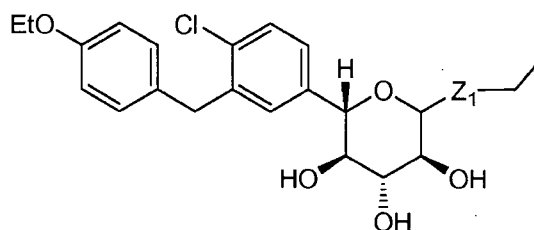
- 5 each R_{2A} is independently hydrogen or optionally substituted alkyl or aryl;
 R_3 is optionally substituted alkyl, aryl or heterocycle;
 each R_4 is independently hydrogen or optionally substituted alkyl or aryl;
 n is 1-3; and
 m is 1-3.

4. The method of claim 3, wherein Y is $C(R_4)_2$.
- 10 5. The method of claim 3, wherein Z_1 is S, SO or SO_2 .
6. The method of claim 3, wherein P_1 is $C(O)R_5$, wherein R_5 is alkyl, aryl, alkylaryl, or arylalkyl.
7. The method of claim 6, wherein P_1 is acetyl, benzoyl, or pivaloyl.
8. The method of claim 3, wherein R_1 is OR_{1A} .
- 15 9. The method of claim 8, wherein R_{1A} is optionally substituted lower alkyl.
10. The method of claim 3, wherein R_2 is halogen.
11. The method of claim 3, wherein R_3 is lower alkyl (e.g., methyl or ethyl).
12. The method of claim 3, wherein R_4 is hydrogen.
13. The method of claim 3, wherein m is 1.
- 20 14. The method of claim 3, wherein n is 1.
15. The method of claim 3, wherein Y is CH_2 , Z_1 is S or SO_2 , R_1 is ethoxy, R_2 is chloro, and R_3 is methyl.
16. The method of claim 15, wherein the compound of formula I is of the formula:



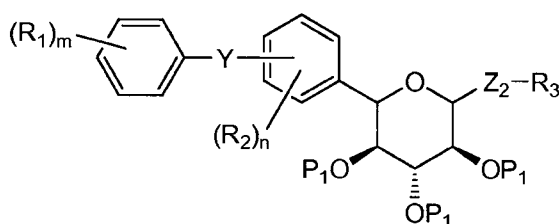
17. The method of claim 3, wherein Y is CH₂, Z₁ is S or SO₂, R₁ is ethoxy, R₂ is chloro, and R₃ is ethyl.

18. The method of claim 17, wherein the compound of formula I is of the formula:



19. The method of claim 3, wherein the base is alkoxide, hydroxide, carbonate, or amine.

20. The method of claim 3, wherein the compound of formula II is prepared by oxidizing a compound of formula II(a):



II(a)

wherein Z₂ is S or SO.

21. The method of claim 20, wherein the oxidation is achieved using a peroxy compound.

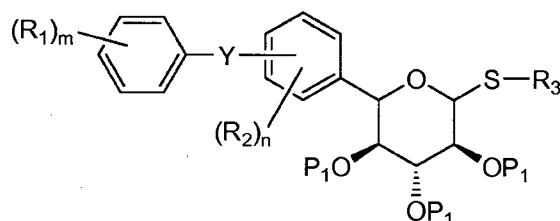
22. The method of claim 21, wherein the peroxy compound is m-chlorophenylperacid, peracetic acid, oxone, or a mixture of hydrogen peroxide or hydrogen peroxide complex (*e.g.*, urea hydrogen peroxide) and acid anhydride (*e.g.*, phthalic anhydride).

23. The method of claim 3, which further comprises crystallizing the compound of formula I.

24. The method of claim 23, wherein the crystallization forms a co-crystal.

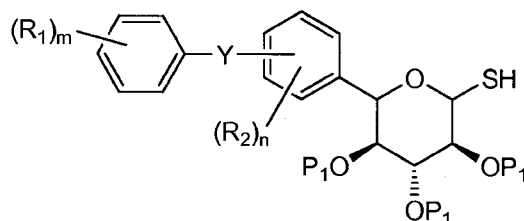
25. The method of claim 24, wherein the co-crystal is with an amino acid (*e.g.*, L-phenylalanine, L-phenylglycine, L-arginine).

26. A method of preparing a compound of formula **II(b)**:



II(b)

or a salt thereof, which comprises contacting a compound of formula **II(c)**:



II(c)

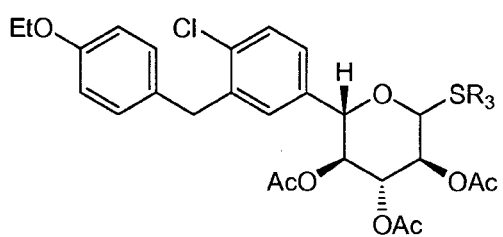
with a compound of the formula R_3X under conditions sufficient to provide the compound of formula **II(b)**, wherein:

- X is bromine, iodine, alkanesulfoxy, or alkoxysulfoxy;
- Y is O, S, NR_4 , or $C(R_4)_2$;
- each P_1 is independently a hydroxyl protecting group stable under acidic conditions;
- each R_1 is independently hydrogen, halogen, cyano, OR_4 , SR_4 , or optionally substituted alkyl;
- each R_2 is independently hydrogen, halogen, cyano, OR_4 , SR_4 , or optionally substituted alkyl;
- R_3 is optionally substituted alkyl, aryl or heterocycle;
- each R_4 is independently hydrogen or optionally substituted alkyl;
- n is 1-2; and
- m is 1-2.

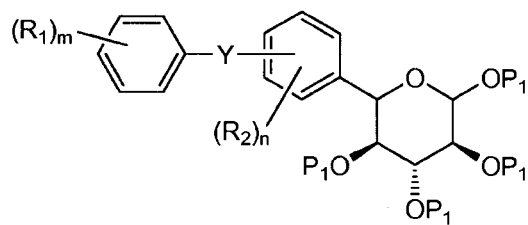
27. The method of claim 26, wherein X is bromine.
28. The method of claim 26, wherein X is iodine.
29. The method of claim 26, wherein X is sulfoxy.
30. The method of claim 26, wherein Y is $C(R_4)_2$.

42

- 31. The method of claim 26, wherein P₁ is C(O)R₅, wherein R₅ is alkyl, aryl, alkylaryl, or arylalkyl.
- 32. The method of claim 31, wherein P₁ is acetyl, benzoyl, or pivaloyl.
- 33. The method of claim 26, wherein R₁ is OR_{1A}.
- 5 34. The method of claim 33, wherein R_{1A} is optionally substituted lower alkyl.
- 35. The method of claim 26, wherein R₂ is halogen.
- 36. The method of claim 26, wherein R₃ is lower alkyl (e.g., methyl, ethyl).
- 37. The method of claim 26, wherein R₄ is hydrogen.
- 38. The method of claim 26, wherein m is 1.
- 10 39. The method of claim 26, wherein n is 1.
- 40. The method of claim 26, wherein Y is CH₂, Z₁ is S or SO₂, R₁ is ethoxy, R₂ is chloro, and R₃ is methyl.
- 41. The method of claim 26, wherein Y is CH₂, Z₁ is S or SO₂, R₁ is ethoxy, R₂ is chloro, and R₃ is ethyl.
- 15 42. The method of claim 26, wherein the compound of formula II(b) is of the formula:



- 43. The method of claim 26, wherein the compound of formula II(c) is prepared by contacting a compound of formula II(d):

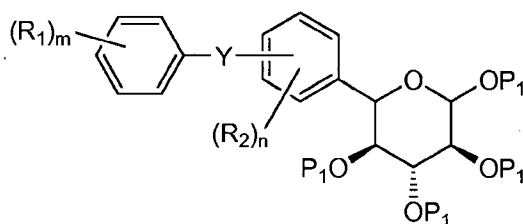


II(d)

with a Lewis acid and thiourea under conditions sufficient to provide the compound of formula **II(c)**.

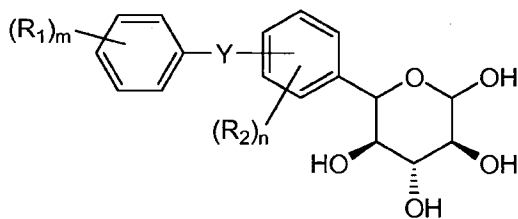
44. The method of claim 43, wherein the Lewis acid is trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate.

5 45. A method of preparing a compound of formula **II(d)**:



II(d)

or a salt thereof, which comprises contacting a compound of formula **II(e)**:



II(e)

10 with a salt of P_1X''' under conditions sufficient for the formation of the compound of formula **II(d)**, wherein:

X''' is chlorine, bromine, iodine, alkylcarboxy, alkanesulfoxy, or alkoxysulfoxy;

Y is O, S, NR_4 , or $C(R_4)_2$;

15 each P_1 is independently a hydroxyl protecting group stable under acidic conditions;

each R_1 is independently hydrogen, halogen, cyano, OR_4 , SR_4 , or optionally substituted alkyl;

each R_2 is independently hydrogen, halogen, cyano, OR_4 , SR_4 , or optionally substituted alkyl;

20 each R_4 is independently hydrogen or optionally substituted alkyl;

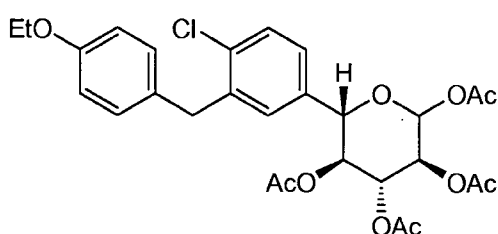
n is 1-2; and

m is 1-2.

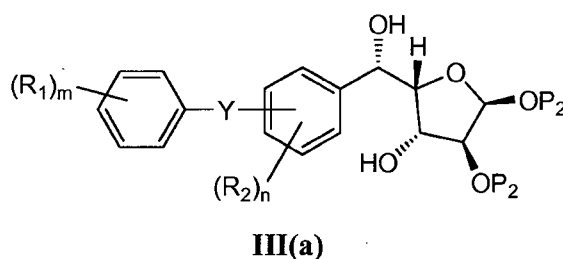
46. The method of claim 45, wherein Y is $C(R_4)_2$.

47. The method of claim 45, wherein P_1 is $C(O)R_5$, wherein R_5 is alkyl, aryl, alkylaryl, or arylalkyl.

48. The method of claim 45, wherein P_1 is acetyl, benzoyl, or pivaloyl.
49. The method of claim 45, wherein X''' is chlorine or acetoxy.
50. The method of claim 45, wherein R_1 is OR_{1A} .
51. The method of claim 50, wherein R_{1A} is optionally substituted lower alkyl.
52. The method of claim 45, wherein R_2 is halogen.
53. The method of claim 45, wherein the compound of formula **II(d)** is of the formula:

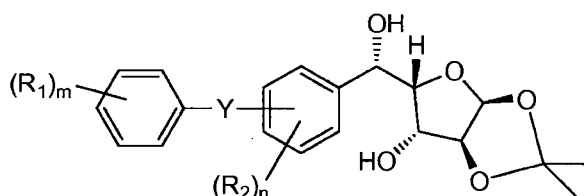


54. The method of claim 45, wherein the compound of formula **II(e)** is prepared by contacting a compound of formula **III(a)**:



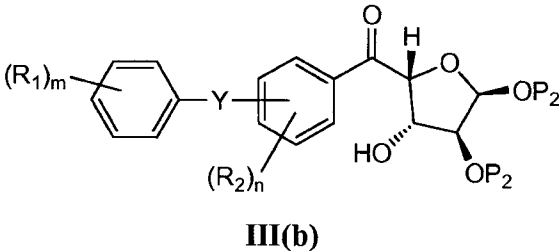
- with an acid under conditions sufficient to provide the compound of formula **II(e)**, wherein each P_2 is independently $C(O)R_6$, or both P_2 s are taken together to provide $C(R_6)_2$, wherein each R_6 is independently alkyl, aryl, alkylaryl, or arylalkyl.

55. The method of claim 54, wherein the compound of formula **III(a)** is of the formula:

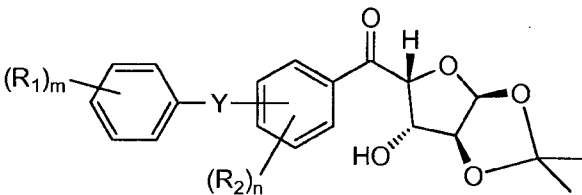


56. The method of claim 54, wherein the acid is acetic acid, hydrochloric acid, sulfuric acid, phosphoric acid, methanesulfonic acid, or toluenesulfonic acid.

57. The method of claim 54, wherein the compound of formula **III(a)** is prepared by reducing a compound of formula **III(b)**:

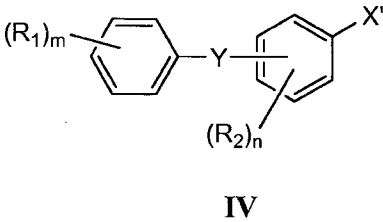


58. The method of claim 57, wherein the compound of formula **III(b)** is of the formula:

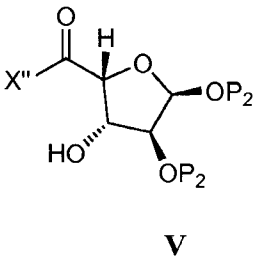


59. The method of claim 57, wherein the reduction is achieved using cerium chloride and sodium borohydride, a borane complex, enzymatic reduction, hydrogenation, or transfer hydrogenation.

60. The method of claim 57, wherein the compound of formula **III(b)** is prepared by contacting a compound of formula **IV**:



with a compound of formula **V**:



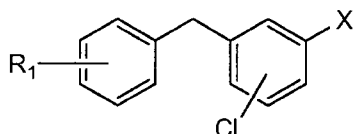
under conditions sufficient to provide the compound of formula **III(b)**, wherein: X' is bromine or iodine; and X'' is a leaving group (e.g., amino, alkoxyamino, hydroxy, halogen, alkoxy, phenoxy, carboxy, sulfoxy).

61. The method of claim 60, wherein the conditions sufficient to provide the compound of formula **III(b)** comprise the use of a metalating or transmetalating agent.

62. The method of claim 61, wherein the metalating agent is magnesium or lithium.

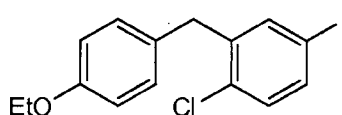
5 63. The method of claim 61, wherein the transmetalating agent is a magnesium reagent (*e.g.*, alkyl magnesium halide, dialkyl magnesium, lithium trialkyl magnesium halide) or an organolithium reagent (*e.g.*, *n*-butyl lithium, *sec*-butyl lithium, *t*-butyl lithium).

64. The method of claim 60, wherein the compound of formula **IV** is of the formula:



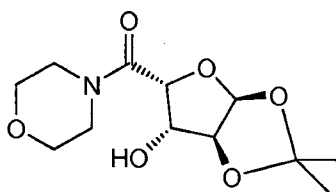
10

65. The method of claim 64, wherein the compound of formula **IV** is of the formula:

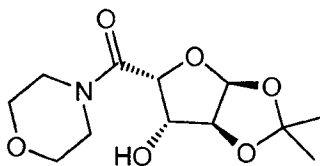


66. The method of claim 60, wherein X" is amino (*e.g.*, morpholino).

15 67. The method of claim 66, wherein the compound of formula **V** is of the formula:



68. A method of preparing ((3aS,5R,6S,6aS)-6-hydroxy-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl)(morpholino)methanone:

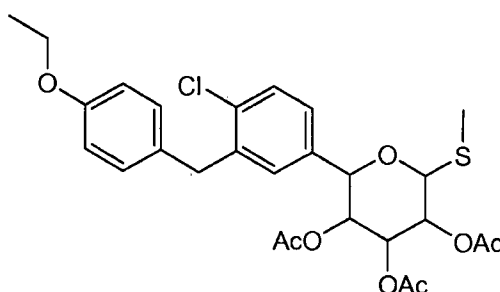


5 which comprises contacting (3aS,5R,6S,6aS)-6-hydroxy-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxole-5-carboxylic acid with morpholine under conditions sufficient to provide ((3aS,5R,6S,6aS)-6-hydroxy-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl)(morpholino)methanone.

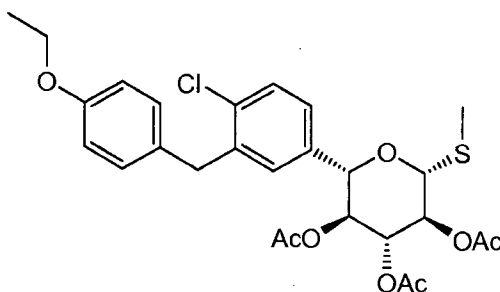
69. The method of claim 68, wherein (3aS,5R,6S,6aS)-6-hydroxy-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxole-5-carboxylic acid is prepared by oxidizing (3aS,5S,6R,6aS)-5-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-ol under conditions sufficient to provide (3aS,5R,6S,6aS)-6-hydroxy-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxole-5-carboxylic acid.

70. The method of claim 69, wherein the (3aS,5S,6R,6aS)-5-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-ol is prepared by cyclizing L-(-)-xylose in the presence of acetone under conditions sufficient to provide (3aS,5S,6R,6aS)-5-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-ol.

71. A crystalline compound of the formula:



72. The compound of claim 71, which is of the formula:

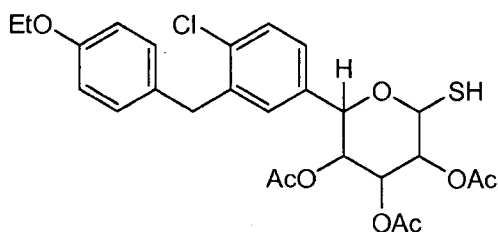


73. The compound of claim 72, which has an X-ray powder diffraction pattern with peaks at one or more of about 7.7, 11.9, 12.4, 16.9, 19.5, 19.9, 21.9, 23.2, 24.1, and/or 27.7 degrees 2θ.

74. The compound of claim 72, which has a melting point of about 156°C.

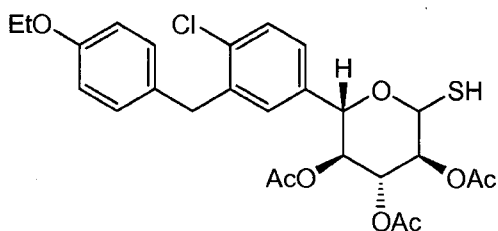
52

75. A compound of the formula:



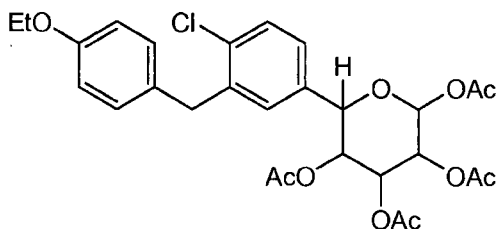
or a salt thereof.

76. The compound of claim 75, which is of the formula:



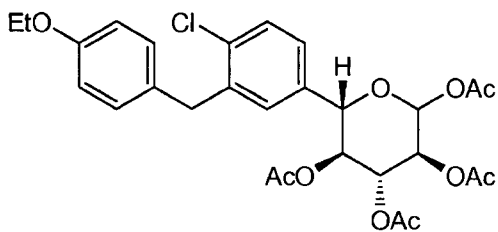
5

77. A compound of the formula:



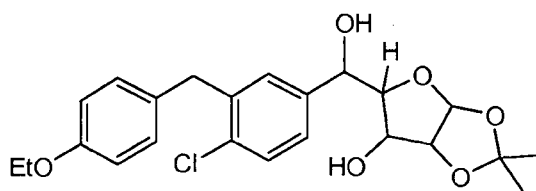
or a salt thereof.

78. The compound of claim 77, which is of the formula:



10

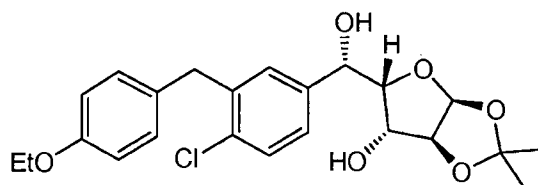
79. A compound of the formula:



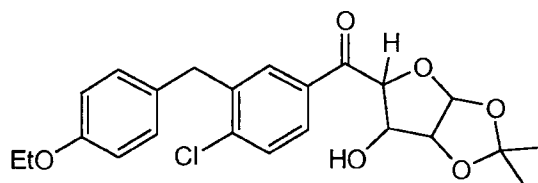
or a salt thereof.

S3

80. The compound of claim 79, which is of the formula:

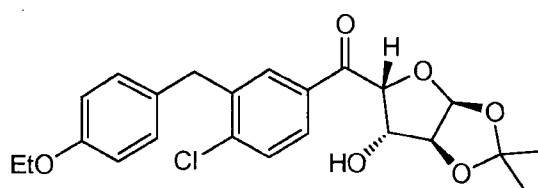


81. A compound of the formula:



5 or a salt thereof.

82. The compound of claim 81, which is of the formula:

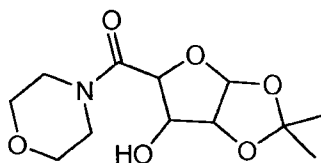


83. The compound of claim 82, which is crystalline.

84. The compound of claim 83, which has an X-ray powder diffraction pattern
10 with peaks at one or more of about 7.6, 13.2, 17.0, 17.4, 18.6, 19.5, 20.5, 20.8 and/or 23.2 degrees 2θ.

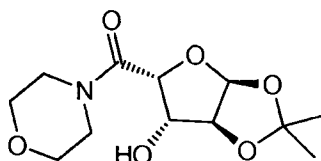
85. The compound of claim 83, which has a melting point of about 113°C.

86. A compound of the formula:



15 or a salt thereof.

87. The compound of claim 86, which is of the formula:



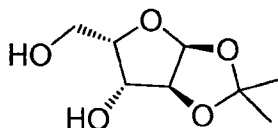
SA

88. The compound of claim 87, which is crystalline.

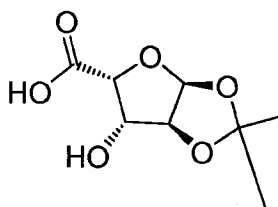
89. The compound of claim 88, which has an X-ray powder diffraction pattern with peaks at one or more of about 9.0, 16.9, 17.6, 18.2, 18.4, 18.8 and/or 22.7 degrees 2 θ .

90. The compound of claim 88, which has a melting point of about 136°C.

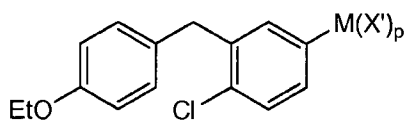
5 91. A compound of the formula:



92. A compound of the formula:



93. A compound of the formula:

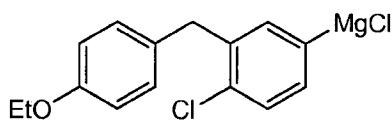


10

wherein M is Na, K, Li, or Mg, X' is chlorine, bromine or iodine, and p is 0 - 2.

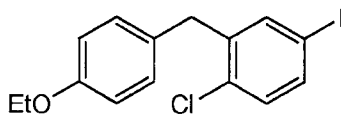
94. The compound of claim 93, wherein M is Mg.

95. A compound of the formula:



15

96. A compound of the formula:



or a salt thereof.

97. The compound of claim 96, which is crystalline.

1/4

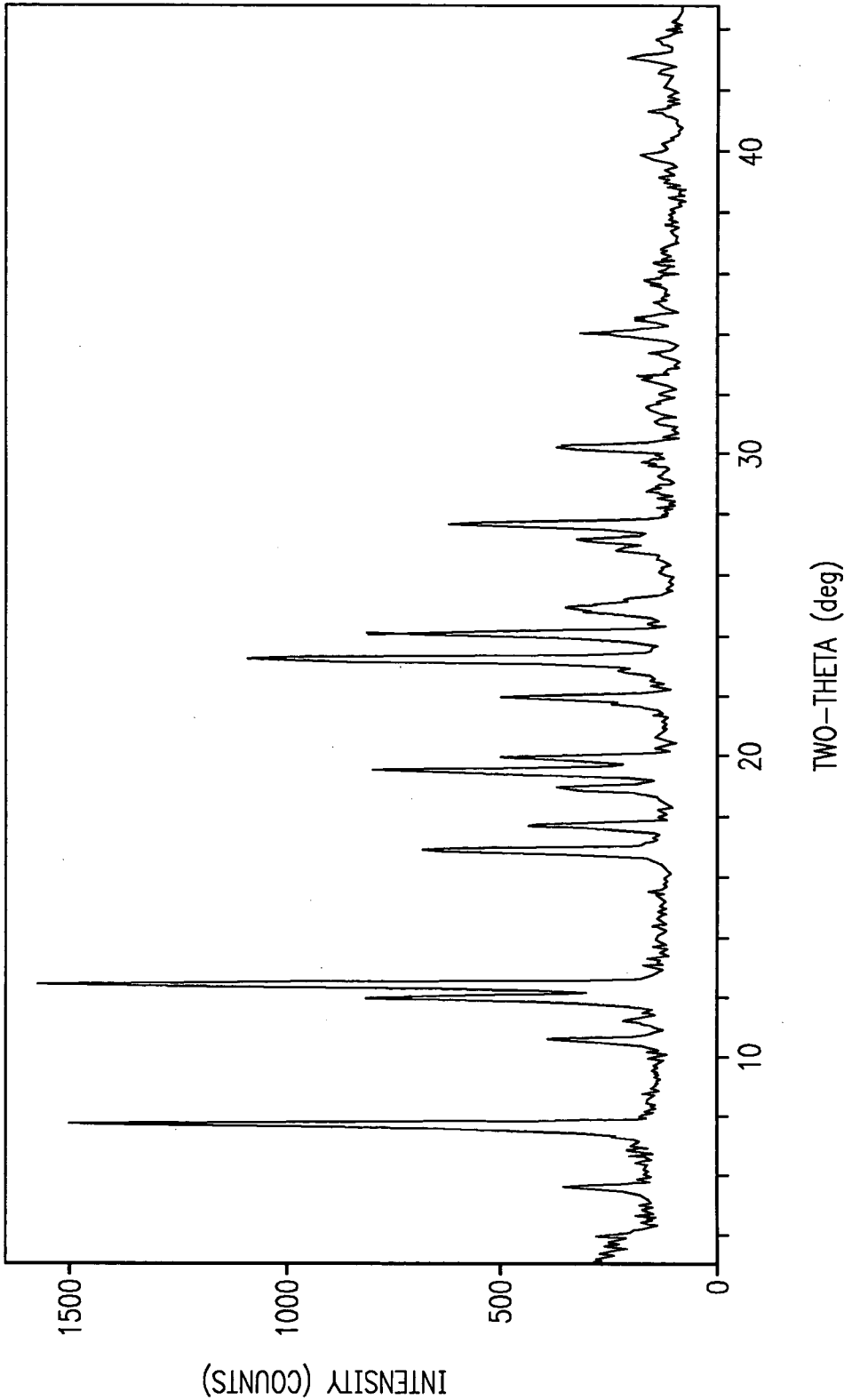


FIG. 1

86.

Sf

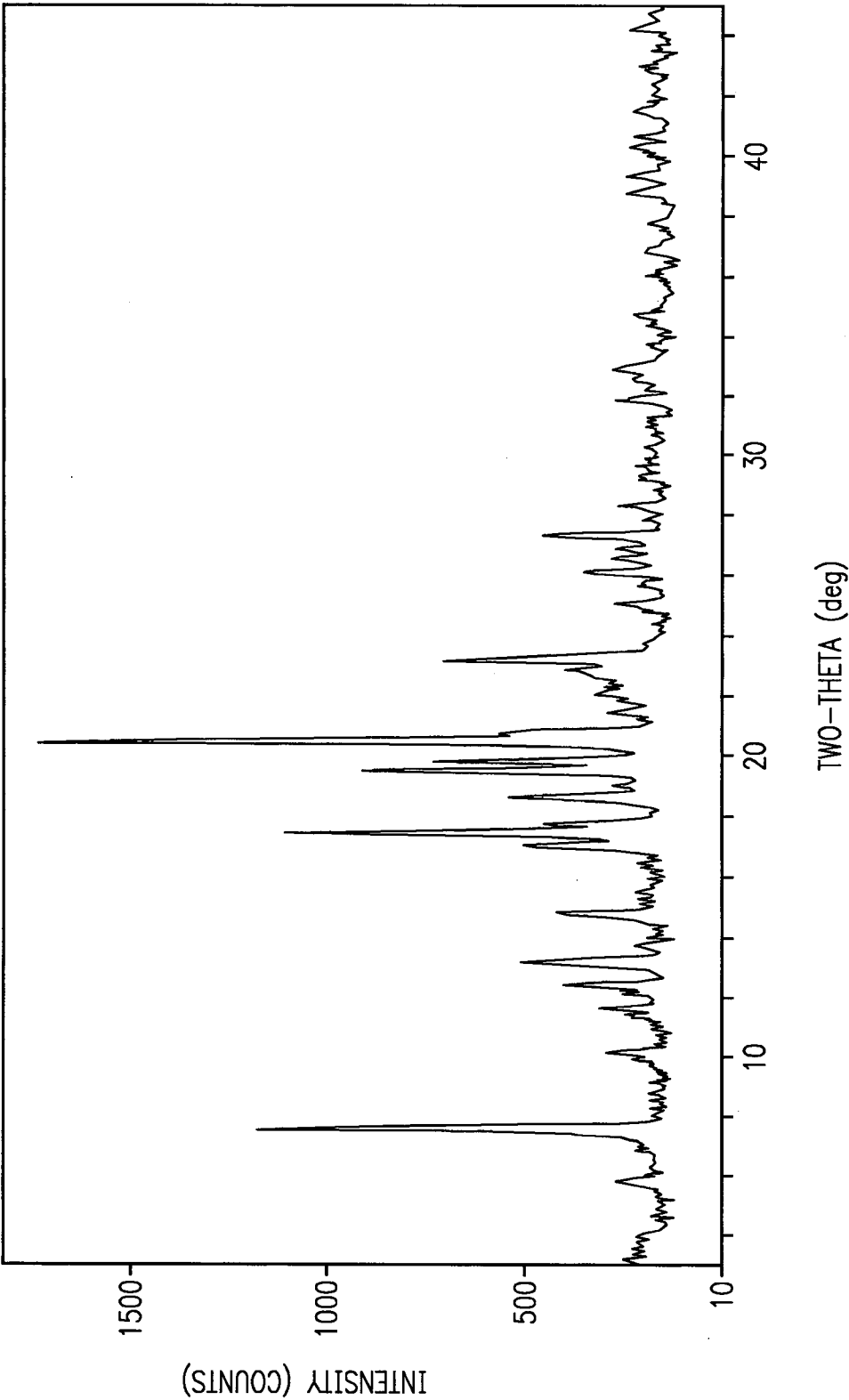


FIG. 2

58

3/4

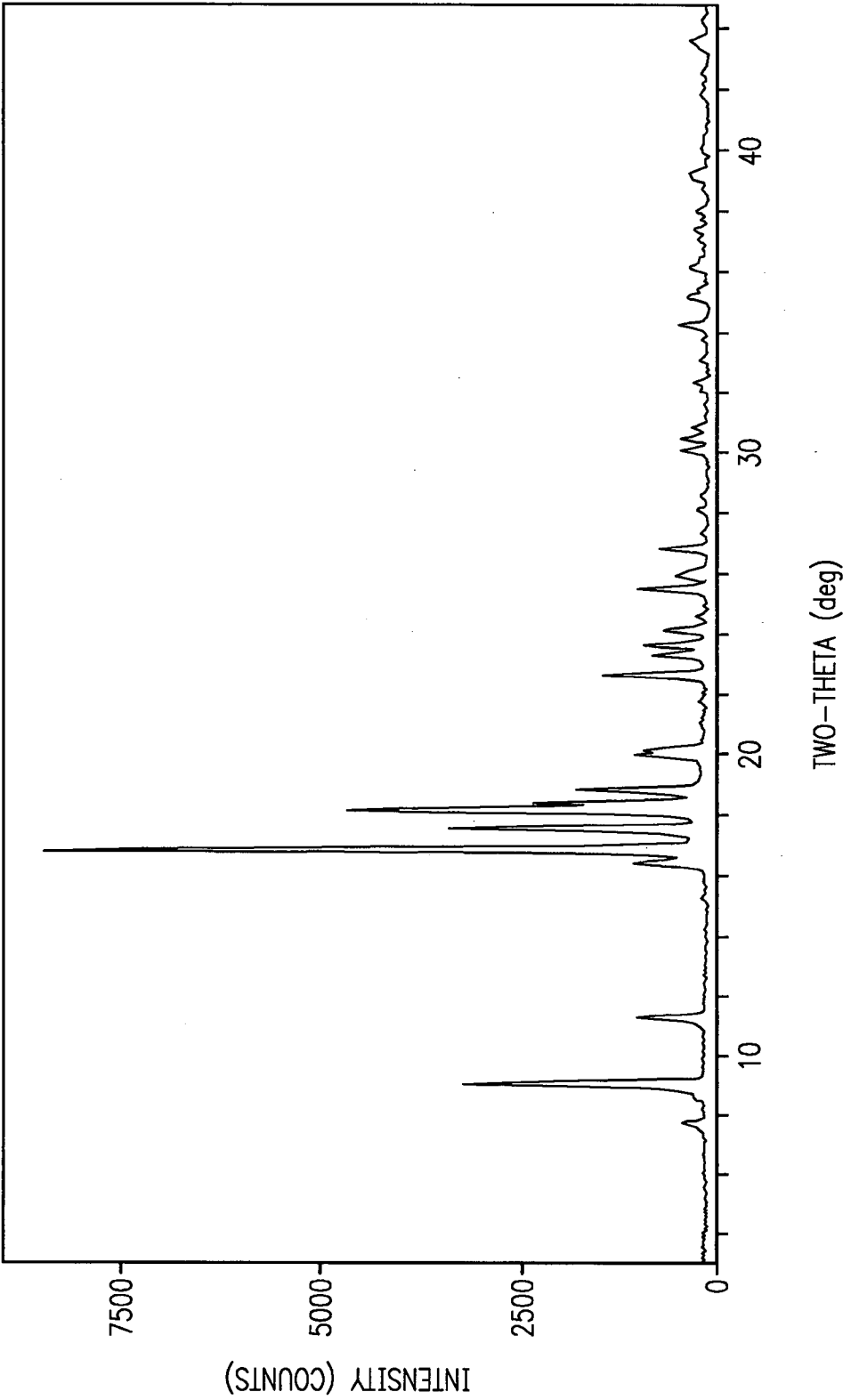


FIG. 3

Sg

4/4

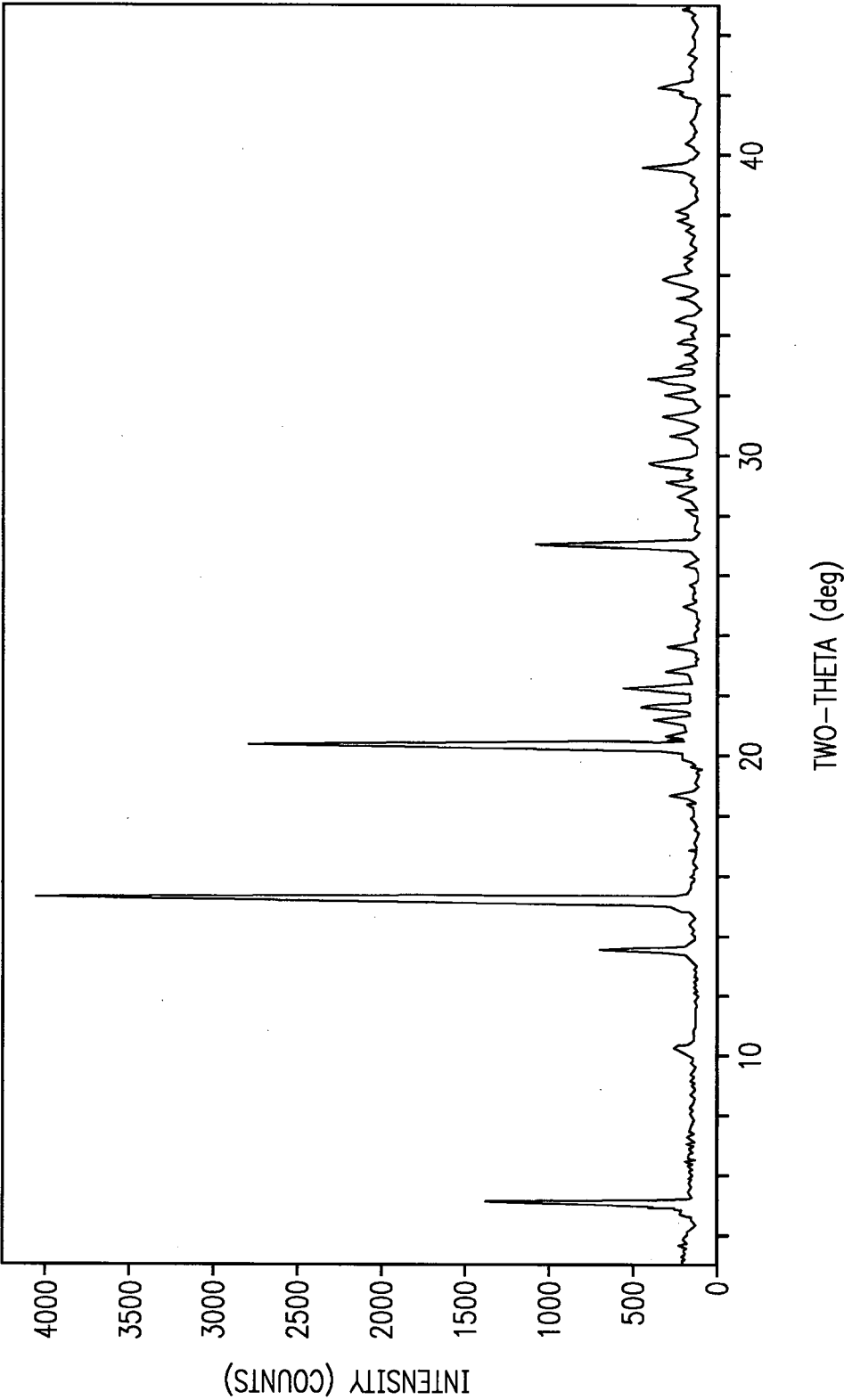
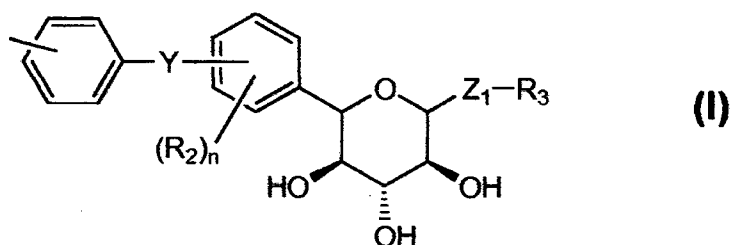


FIG. 4

(54) **Título:** MÉTODOS Y COMPUESTOS ÚTILES PARA PREPARAR
INHIBIDORES DEL CO-TRANSPORTADOR 2 SODIO GLUCOSA



(57) **Resumen:** Se divulgan métodos de síntesis de inhibidores
5 del co-transportador 2 sodio glucosa, así como también
compuestos útiles para esto. Los compuestos de la fórmula (I)
son inhibidores particulares.

MÉTODOS Y COMPUESTOS ÚTILES PARA PREPARAR INHIBIDORES DEL CO-TRANSPORTADOR 2 SODIO GLUCOSA

Esta solicitud reivindica prioridad sobre la solicitud provisional de los EE. UU. no. 60/952,122, radicada en Julio 26, 2008, la cual se incorpora a ésta en su totalidad como referencia.

1. CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a métodos para preparar inhibidores del co-transportador 2 sodio glucosa.

2. ANTECEDENTES

El co-transportador 2 sodio glucosa (SGLT2) es un transportador que reabsorbe glucosa del filtrado renal e impide la pérdida de glucosa en la orina. Puesto que los inhibidores competitivos del SGLT2 ocasionan la excreción renal de glucosa, pueden emplearse para normalizar niveles altos de glucosa en sangre asociados a enfermedades tales como la diabetes. Handlon, A.L., Expert Opin. Ther. Patents 15(11):1531-1540 (2005).

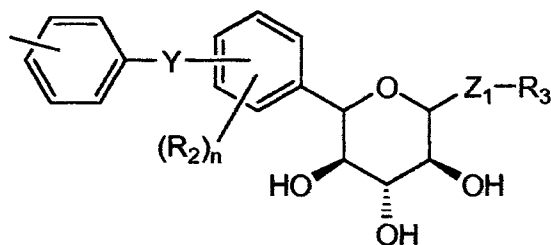
En la búsqueda de nuevos medicamentos que puedan emplearse para tratar la diabetes, se ha divulgado una cantidad de inhibidores SGLT2. Ver, e.g., Handlon, *supra*; patente de los EE. UU. no. 6,515,117; Publicación de solicitudes de patente de los EE. UU. nos. US 2006/0035841, US 2004/0138439. Por lo menos un inhibidor está en desarrollo clínico como tratamiento para diabetes mellitus Tipo 2. Ver, e.g., Komoroski, B., *et al*, "Dapagliflozin (BMS-512148), un Inhibidor Selectivo de la captación por el Transportador 2 Sodio-Glucosa (SGLT2), Reduce la Glucosa Sérica en Ayunas y la Excursión de la Glucosa en

pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 durante 14 Días"
American Diabetes Assn. 67th Scientific Sessions. Abstract 0188-
 OR (2007).

3. RESUMEN DE LA INVENCION

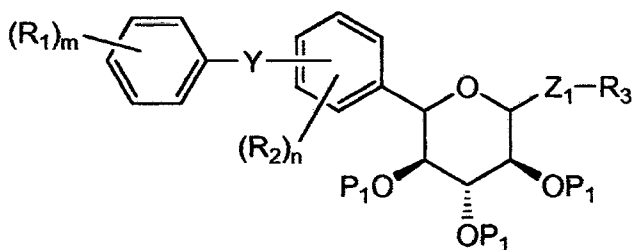
5 Esta invención abarca métodos de preparación de ciertos
 inhibidores SGLT2, así como también compuestos útiles para
 esto.

Una modalidad de la invención abarca un método para preparar
 compuestos de fórmula I:



I

los sustitutos de los cuales se definen en ésta, y las sales
 de los mismos, lo cual comprende el contacto con un compuesto
 de fórmula II:



II

15 con una base en condiciones apropiadas.

La invención abarca también varios intermedios útiles en la
 preparación de inhibidores SGLT2, incluyendo compuestos de
 fórmula I.

4. BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS GRÁFICAS

Ciertos aspectos de la invención pueden entenderse con referencia a las gráficas anexas.

La gráfica 1 es un patrón de difracción por rayos-X de una
5 forma sólida cristalina de (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibenzil)fenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triil triacetato. El espectro se obtuvo empleando un difractómetro Rigaku MiniFlex (radiación Cu (1.54060 Å)).

La gráfica 2 es un patrón de difracción por rayos-X de una
10 forma sólida cristalina de (4-cloro-3-(4-etoxibenzil)fenil)((3aS,5R,6S,6aS)-6-hidroxi-2,2-dimetil tetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-il)metanona. El espectro se obtuvo empleando un difractómetro Rigaku MiniFlex (radiación Cu (1.54060 Å)).

15 La gráfica 3 es un patrón de difracción por rayos-X de una forma sólida cristalina de ((3aS,5R,6S,6aS)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-il)(morfolin) metanona. El espectro se obtuvo empleando un difractómetro Rigaku MiniFlex (radiación Cu (1.54060 Å)).

20 La gráfica 4 es un patrón de difracción por rayos-X de una forma sólida cristalina de 1-cloro-2-(4-etoxibenzil)-4-yodobenceno. El espectro se obtuvo empleando un difractómetro Rigaku MiniFlex (radiación Cu (1.54060 Å)).

5. DESCRIPCIÓN DETALLADA

25 Recientemente se divulgaron nuevos compuestos que inhiben el co-transportador 2 sodio glucosa (SGLT2). Ver solicitudes provisionales de los EE. UU. nos. 60/848,156, presentada en

Septiembre 29, 2006, y 60/905,714, presentada en Marzo 8, 2007.

Esta invención se basa, en parte, en el descubrimiento de nuevos métodos de preparación de estos compuestos. Métodos particulares de la invención permiten la fabricación de los

5 compuestos en gran escala.

5.1. Definiciones

A menos que se indique de otro modo, el término "alquenilo" significa un hidrocarburo de cadena recta, un hidrocarburo ramificado y/o un hidrocarburo cíclico que tiene de 2 a 20

10 (e.g., 2 a 10 o 2 a 6) átomos de carbono, e incluye por lo menos un doble enlace carbono-carbono. Partes alquenilo representativas incluyen vinilo, alilo, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutilenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-metil-1-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 1-heptenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 1-octenilo, 2-octenilo, 3-octenilo, 1-nonenilo, 2-nonenilo, 3-nonenilo, 1-decenilo, 2-decenilo y 3-decenilo.

A menos que se indique de otro modo, el término "alcoxi" significa un grupo -O-alquilo. Ejemplos de grupos alcoxi
20 incluyen, pero no se limitan a, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -O(CH₂)₂CH₃, O(CH₂)₃CH₃, -O(CH₂)₄CH₃, y -O(CH₂)₅CH₃.

A menos que se indique de otro modo, el término "alquilo" significa un hidrocarburo de cadena recta, un hidrocarburo ramificado y/o un hidrocarburo cíclico ("cicloalquilo") que
25 tiene de 1 a 20 (e.g., 1 a 10 o 1 a 4) átomos de carbono. A las partes alquilo que tienen de 1 a 4 carbonos se hace referencia como "alquilos inferiores". Ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no están limitados a, metilo, etilo, propilo,

isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo y dodecilo. Las partes cicloalquilo pueden ser monocíclicas o multicíclicas, y
5 ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y adamantilo. Ejemplos adicionales de partes alquilo tienen porciones lineales, ramificadas y/o cíclicas (e.g., 1-etil-4-metil-ciclohexilo). El término "alquilo" incluye hidrocarburos saturados así como también partes
10 alquenilo y alquinilo.

A menos que se indique de otro modo, el término "alquilarilo" o "alquil-arilo" significa una parte alquilo unida a una parte arilo.

A menos que se indique de otro modo, el término
15 "alquilheteroarilo" o "alquil-heteroarilo" significa una parte alquilo unida a una parte heteroarilo.

A menos que se indique de otro modo, el término "alquilheterociclo" o "alquil-heterociclo" significa una parte alquilo unida a una parte heterociclo.

20 A menos que se indique de otro modo, el término "alquinilo" significa un hidrocarburo de cadena recta, un hidrocarburo ramificado o un hidrocarburo cíclico que tiene de 2 a 20 (e.g., 2 a 20 o 2 a 6) átomos de carbono, y que incluye al menos un triple enlace carbono-carbono. Partes alquinilo
25 representativas incluyen acetilenilo, propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-metil-1-butinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 5-hexinilo, 1-heptinilo, 2-heptinilo, 6-heptinilo, 1-octinilo, 2-octinilo, 7-octinilo, 1-

noninilo, 2-noninilo, 8-noninilo, 1-decinilo, 2-decinilo y 9-decinilo.

A menos que se indique de otro modo, el término "arilo" significa una anillo aromático o un sistema anillado aromático o parcialmente aromático compuesto de átomos de carbono e hidrógeno. Una parte arilo puede comprender múltiples anillos enlazados o fusionados. Ejemplos de partes arilo incluyen, pero no están limitados a, antracenilo, azulenilo, bifenilo, fluorenilo, indan, indenilo, naftilo, fenantrenilo, fenilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno, y tolilo.

A menos que se indique de otro modo, el término "arilalquilo" o "aril-alquilo" significa una parte arilo enlazada a una parte alquilo.

A menos que se indique de otro modo, los términos "halógeno" y "halo" abarcan flúor, cloro, bromo, y yodo.

A menos que se indique de otro modo, el término "heteroalquilo" se refiere a una parte alquilo (e.g., lineal, ramificada o cíclica) en la cual por lo menos uno de sus átomos de carbono se ha reemplazado con un heteroátomo (e.g., N, O ó S).

A menos que se indique de otro modo, el término "heteroarilo" significa una parte arilo en la cual por lo menos uno de sus átomos de carbono se ha reemplazado con un heteroátomo (e.g., N, O ó S). Ejemplos incluyen, pero no están limitados a, acridinilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoquinazolinilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, furilo, imidazolilo, indolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, ftalazinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirimidilo,

pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, tetrazolilo, tiazolilo, y triazinilo.

A menos que se indique de otro modo, el término "heteroarilalquilo" o "heteroaril-alquilo" significa una parte
5 heteroarilo enlazada a una parte alquilo.

A menos que se indique de otro modo, el término "heterociclo" se refiere a un anillo o sistema anillado aromático, parcialmente aromático o no-aromático monocíclico o policíclico compuesto de carbono, hidrógeno y por lo menos un heteroátomo
10 (e.g., N, O ó S). Un heterociclo puede contener múltiples (i.e., dos o más) anillos fusionados o enlazados. Los heterociclos incluyen los heteroarilos. Ejemplos incluyen, pero no están limitados a, benzo[1,3]dioxolilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, cinnolinilo, furanilo, hidantoinilo,
15 morfolinilo, oxetanilo, oxiranilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo y valerolactamilo.

20 A menos que se indique de otro modo, el término "heterocicloalquilo" o "heterociclo-alquilo" se refiere a una parte heterociclo ligada a una parte alquilo.

A menos que se indique de otro modo, el término "heterocicloalquilo" se refiere a heterociclo no-aromático.

25 A menos que se indique de otro modo, el término "heterocicloalquilalquilo" o "heterocicloalquil-alquilo" se refiere a una parte heterocicloalquilo enlazada a una parte alquilo.

A menos que se indique de otro modo, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales obtenidas a partir de ácidos o bases no-tóxicos farmacéuticamente aceptables incluyendo ácidos y bases inorgánicos y ácidos y bases orgánicos. Sales apropiadas, aceptables farmacéuticamente, obtenidas por adición de bases incluyen, pero no están limitadas a, sales metálicas obtenidas a partir de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc o sales orgánicas obtenidas a partir de lisina, N,N'-dibenziletildiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etildiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaina. Ácidos no-tóxicos apropiados incluyen, pero no están limitados a, ácidos inorgánicos y orgánicos tales como ácidos acético, algínico, antranílico, bencenosulfónico, benzoico, camforsulfónico, cítrico, etenosulfónico, fórmico, fumárico, furoico, galacturónico, glucónico, glucurónico, glutámico, glicólico, bromhídrico, clorhídrico, isetionico, láctico, maleico, málico, mandélico, metansulfónico, mucico, nítrico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, propionico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, ácido tartárico, y ácido p-toluenesulfónico. Ácidos específicos no-tóxicos incluyen los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, y metansulfónico. Ejemplos de sales específicas de éstos incluyen clorhidratos y sales de mesilato. Otras son bien conocidas en la técnica. Ver, e.g., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th ed. (Mack Publishing, Easton PA: 1990) and *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 19th ed. (Mack Publishing, Easton PA: 1995).

A menos que se indique de otro modo, el término "mezcla estereoisomérica" abarca mezclas racémicas así como también mezclas enriquecidas estereoméricamente (e.g., R/S = 30/70, 35/65, 40/60, 45/55, 55/45, 60/40, 65/35 and 70/30).

5 A menos que se indique de otro modo, el término "estereoméricamente puro" significa una composición que contiene un estereoisómero de un compuesto y es sustancialmente libre de otros estereoisómeros de ése compuesto. Por ejemplo, una composición estereoméricamente pura de un compuesto que
10 tiene un estereocentro estará sustancialmente libre del estereoisómero opuesto del compuesto. Una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene dos estereocentros estará sustancialmente libre de otros diastereómeros del compuesto. Un compuesto estereoméricamente
15 puro típico contiene más de alrededor del 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de alrededor del 20% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más de alrededor del 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de alrededor del 10% en peso de otros estereoisómeros del
20 compuesto, más de alrededor de 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de al redor del 5% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, más de alrededor de 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de alrededor de 3% en peso de los otros estereoisómeros
25 del compuesto, o más de alrededor del 99% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de alrededor del 1% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto.

A menos que se indique de otro modo, el término "sustituido,"

cuando se usa para describir una estructura química o una parte, se refiere a un derivado de esa estructura o parte en donde uno o más de sus átomos de hidrógeno está sustituido con una parte química o grupo funcional tal como, pero no limitado a, alcohol, aldehído, alcoxi, alcanoiloxi, alcoxycarbonilo, alquenilo, alquilo (e.g., metilo, etilo, propilo, t-butilo), alquinilo, alquilcarboniloxi ($-\text{OC}(\text{O})\text{alquilo}$), amida ($-\text{C}(\text{O})\text{NH-alquilo}$ - o $-\text{alquilNHC}(\text{O})\text{alquilo}$), amidinilo ($-\text{C}(\text{NH})\text{NH-alquil}$ - o $-\text{C}(\text{NR})\text{NH}_2$), amina (primaria, secundaria y terciaria tal como alquilamino, arilamino, arilalquilamino), aroilo, arilo, ariloxi, azo, carbamoilo ($-\text{NHC}(\text{O})\text{O-alquil}$ - o $-\text{OC}(\text{O})\text{NH-alquilo}$), carbamilo (e.g., CONH_2 , así como también CONH-alquilo , CONH-arilo , y CONH-arilalquilo), carbonilo, carboxilo, ácido carboxílico, anhídrido de ácido carboxílico, cloruro de ácido carboxílico, ciano, éster, epóxido, éter (e.g., metoxi, etoxi), guanidino, halo, haloalquilo (e.g., $-\text{CCl}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{CF}_3)_3$), heteroalquilo, hemiacetal, imina (primaria y secundaria), isocianato, isotiocianato, cetona, nitrilo, nitro, oxo, fosfodiéster, sulfuro, sulfonamido (e.g., SO_2NH_2), sulfona, sulfonilo (incluyendo alquilsulfonilo, arilsulfonilo y arilalquilsulfonilo), sulfóxido, tiol (e.g., sulfidrilo, tioéter) y urea ($-\text{NHCONH-alquil}$ -).

A menos que se indique de otro modo, el término "incluyen" tiene el mismo significado que "incluyen, pero no están limitados a" y el término "incluye" tiene el mismo significado que "incluye, pero no está limitado a". Similarmente, el término "tal como" tiene el mismo significado que el término "tal como, pero no limitado a."

A menos que se indique de otro modo, uno o más adjetivos que inmediatamente preceden a una serie de nombres se interpretan como aplicables a cada uno de los nombres. Por ejemplo, la frase "alquilo, arilo, o heteroarilo opcionalmente sustituido" tiene el mismo significado que "alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido."

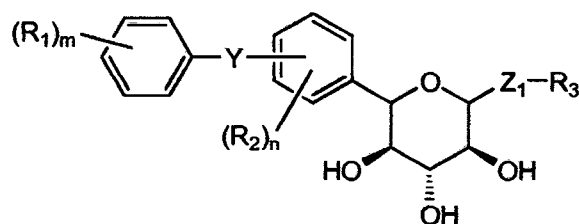
Deberá tenerse en cuenta que una parte química que forma parte de un compuesto más grande puede describirse en ésta empleando un nombre de uso común para ella cuando está como molécula sola o un nombre de uso común para su radical. Por ejemplo, para los términos "piridina" y "piridilo" se ha acordado el mismo significado cuando se usan para describir una parte unida a otras partes químicas. Así, se ha acordado que las dos frases "XOH, en donde X es piridilo" y "XOH, en donde X es piridina" tienen el mismo significado, y abarcan los compuestos piridin-2-ol, piridin-3-ol y piridin-4-ol.

También deberá tenerse en cuenta que si la estereoquímica de una estructura o una porción de una estructura no está señalada con, por ejemplo, líneas gruesas o punteadas, se interpretará que la estructura o la porción de la estructura abarca todos sus estereoisómeros. Además, para cualquier átomo que se muestre en un dibujo sin las valencias suficientes, se asume que está unido a suficientes átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias. Adicionalmente, los enlaces químicos descritos con una línea sólida paralela a una línea punteada abarcan tanto los enlaces sencillos como los enlaces dobles (e.g., enlaces aromáticos), si las valencias lo permiten.

5.2. Métodos

Esta invención abarca métodos de obtención de compuestos de

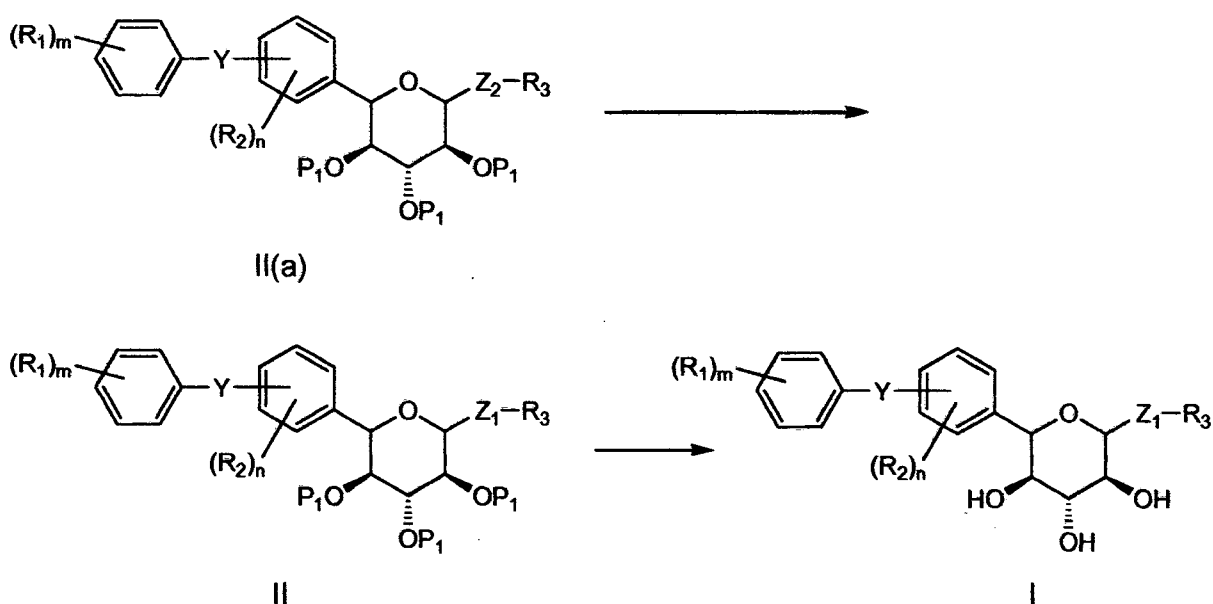
Fórmula I



I

5 y sales y co-cristales de los mismos, en donde: Y es O, S, NR_4 ,
o $C(R_4)_2$; Z_1 es O, S, SO, o SO_2 ; cada R_1 es independientemente
hidrógeno, halógeno, ciano, OR_{1A} , SR_{1A} , o alquilo opcionalmente
sustituido; cada R_{1A} es independientemente hidrógeno o alquilo o
arilo opcionalmente sustituido; cada R_2 es independientemente
10 hidrógeno, halógeno, ciano, OR_{2A} , SR_{2A} , o alquilo opcionalmente
sustituido; cada R_{2A} es independientemente hidrógeno o alquilo
o arilo opcionalmente sustituido; R_3 es alquilo, arilo o
heterociclo opcionalmente sustituido; cada R_4 es
independientemente hidrógeno o alquilo o arilo opcionalmente
15 sustituido; n es 1-3; y m es 1-3.

Una aproximación particular se muestra adelante en el esquema
1:



Esquema I

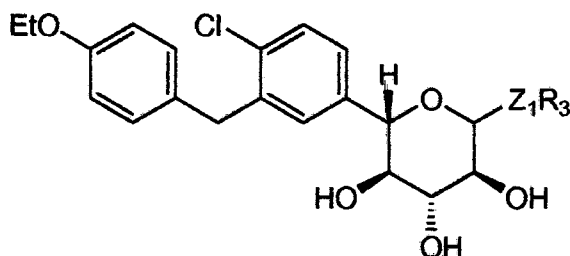
en donde cada P_1 es independientemente un grupo protector hidroxilo estable en condiciones ácidas. En esta aproximación, un compuesto de fórmula II(a) se oxida para proporcionar un compuesto de fórmula II, el cual se pone luego en contacto con una base para dar el compuesto de fórmula I. Las condiciones apropiadas para la oxidación son conocidas en la técnica, e incluyen el empleo de compuestos peroxi, tal como m-clorofenilperácido, ácido peracético, oxona, una mezcla de peróxido de hidrógeno o su complejo (e.g., urea peróxido de hidrógeno) y anhídrido de ácido (e.g., anhídrido ftálico). Las bases apropiadas también son conocidas en la técnica, e incluyen alcóxidos, hidróxidos, carbonatos y aminas.

Naturalmente, las partes potencialmente reactivas abarcadas por las definiciones de varias partes (e.g., R1-R3) suministradas en ésta, pueden protegerse empleando métodos conocidos en la técnica. Además, el producto final puede someterse a reacciones adicionales conocidas en la técnica para dar otros compuestos abarcados por la fórmula I. El producto final

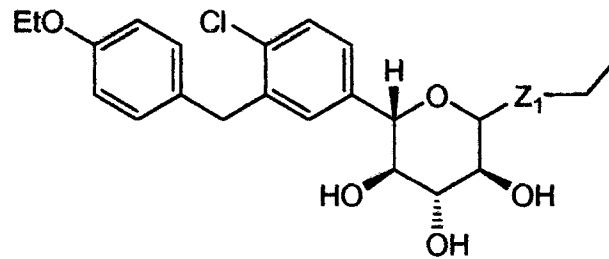
también puede cristalizarse. En un método, el producto se co-cristaliza con un amino ácido (e.g., L-fenilalanina, L-fenilglicina, L-arginina).

Con respecto a todas las estructuras y reacciones genéricas divulgadas en ésta (e.g., en los esquemas 1-3), cuando es aplicable, ciertas modalidades de la invención son tales que Y es $C(R_4)_2$. En otras, Z_1 es S, SO o SO_2 . En otras, cada P_1 es independientemente $C(0)R_5$, en donde cada R_5 es independientemente alquilo, arilo, alquilarilo, o arilalquilo. Ejemplos de P_1 incluyen acetilo, benzoilo y pivaloilo. En otras modalidades, R_1 es OR_{1A} y R_{1A} es, por ejemplo, alquilo inferior opcionalmente sustituido. En otras, R_2 es halógeno. En otras, R_3 es alquilo inferior (e.g., metilo o etilo). En otras, R_4 es hidrógeno. En otras, m es 1. En otras, n es 1.

En una modalidad, Y es CH_2 , Z_1 es S o SO_2 , R_1 es etoxi, R_2 es cloro, y R_3 es metilo. Por ejemplo, en un método particular, el compuesto de fórmula I es de la fórmula:

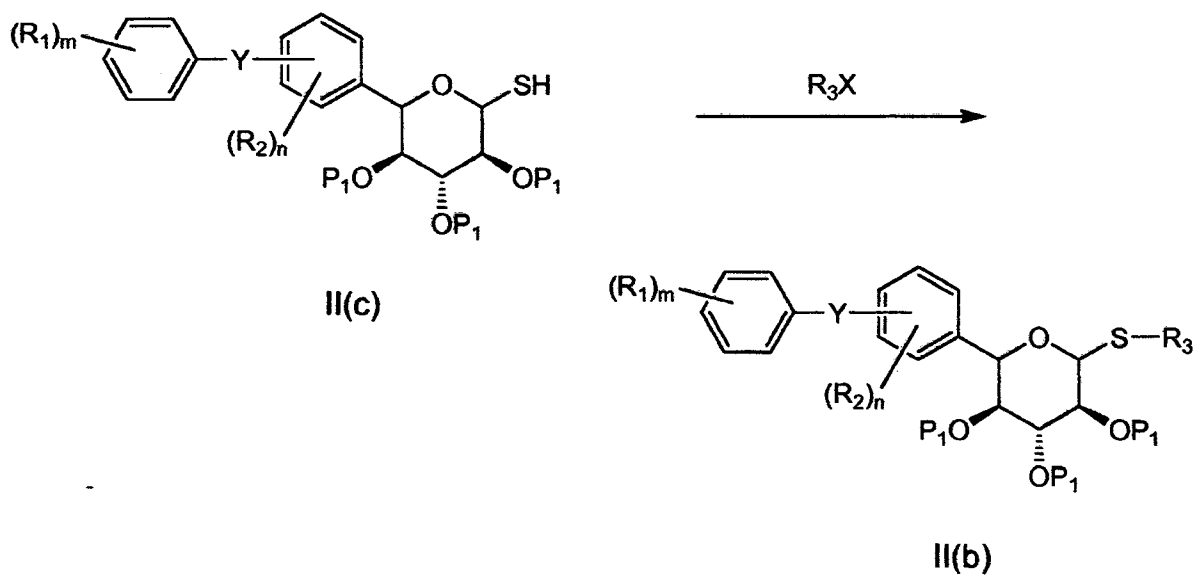


En otra modalidad, Y es CH_2 , Z_1 es S o SO_2 , R_1 es etoxi, R_2 es cloro, y R_3 es etilo. Por ejemplo, en un método particular, el compuesto de fórmula I es de la fórmula:



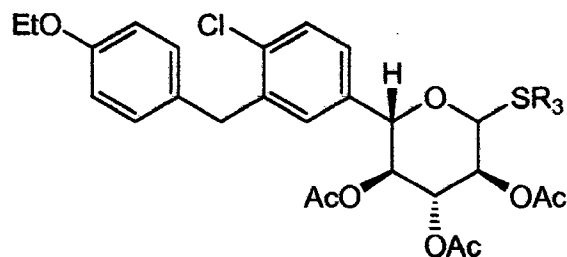
En una modalidad particular, el compuesto de fórmula **II(a)** es de fórmula **II(b)**, la cual puede obtenerse como se muestra adelante en el Esquema 2:

5



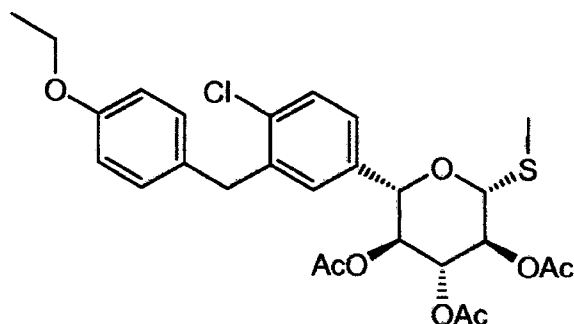
Esquema 2

En donde X es bromo, yodo, alcanosulfoxi, o alcoxisulfoxi. Las condiciones de reacción apropiadas son conocidas en la técnica. Por ejemplo, pueden emplearse condiciones básicas (e.g., el uso de una base tal como N,N-diisopropil etilamina). En un método, el compuesto de fórmula **II(b)** es de la fórmula:



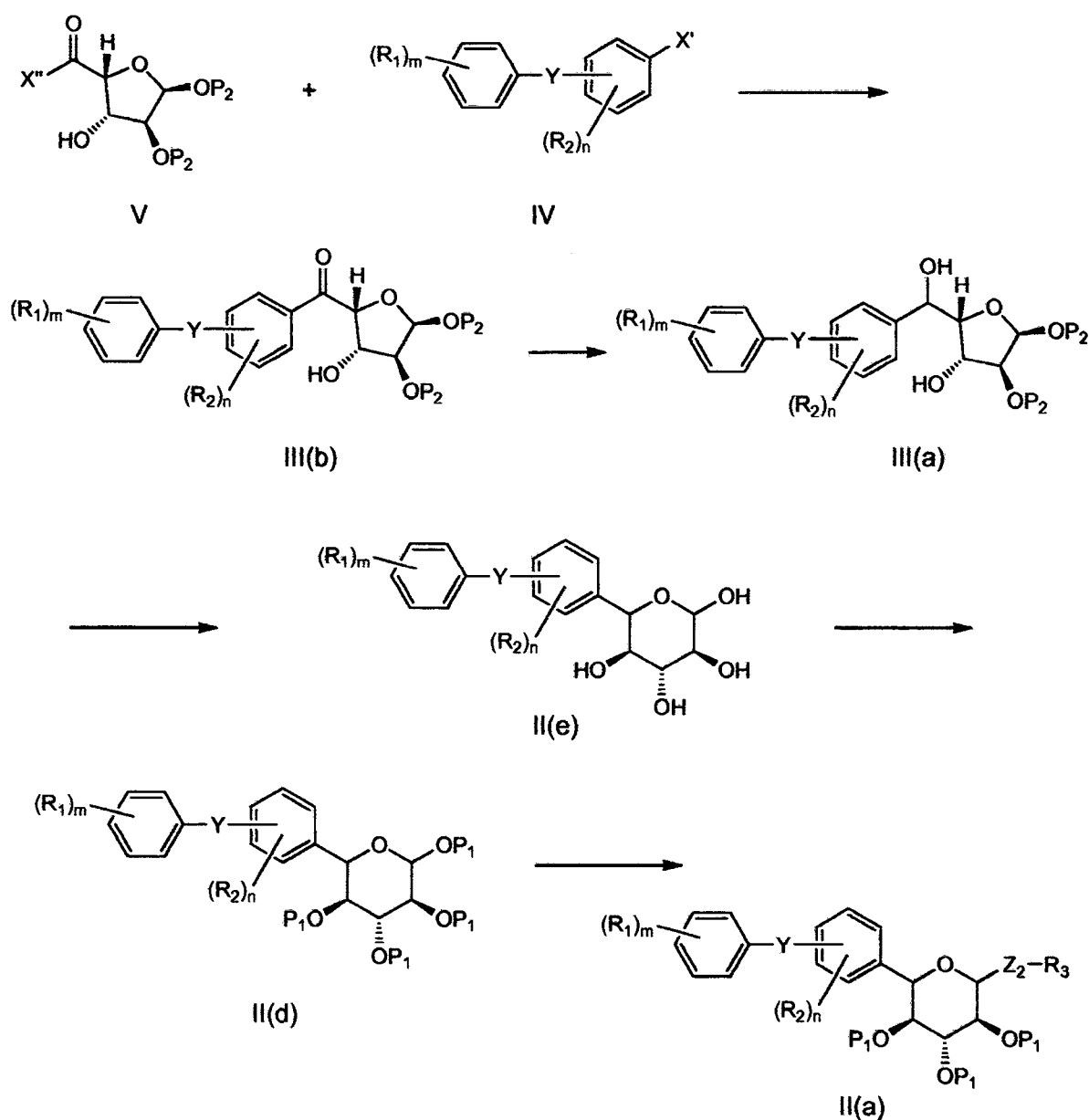
Un compuesto específico de fórmula **II(b)** es (2S,3S,4R,5S,6R)-

2-(4-cloro-3-(4-etoxibenzil)fenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-
piran-3,4,5-triil triacetato:



Una forma cristalina particular de este compuesto tiene un
5 punto de fusión de alrededor de los 156°C según medición hecha
por calorimetría de barrido diferencial (DSC) (temperatura de
acceso). La forma proporciona un patrón de difracción de sus
polvos con rayos-X (XRPD) con picos en uno o más alrededor de
7,7; 11,9; 12,4; 16,9; 19,5; 19,9; 21,9; 23,2; 24,1; y/o 27,7
10 grados de 2θ. Como es bien sabido para aquellos con experiencia
en la técnica, las intensidades relativas de los picos en un
patrón de difracción por rayos-X de una forma cristalina pueden
variar dependiendo de cómo se ha preparado la muestra y cómo se
han recolectado los datos. Teniendo esto en cuenta, se
15 proporciona un ejemplo de un patrón de XRPD de ésta forma
cristalina en la Gráfica 1.

En general, los compuestos de fórmula 11(a) pueden obtenerse
según la propuesta que se muestra adelante en el Esquema 3:



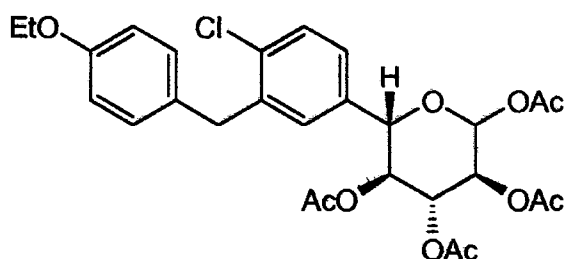
Esquema 3

En donde: cada P_2 es independientemente un grupo hidroxilo protector, estable en condiciones ácidas, o ambos P_2 s se toman conjuntamente para proporcionar un solo grupo protector; X' es
 5 cloro, bromo o yodo; y X'' es un grupo saliente (e.g., amino, alcoxiamino, hidroxilo, halógeno, alcoxi, fenoxi, carboxi, sulfoxi). En métodos particulares, cada P_2 es independientemente $C(O)R_6$, o ambos P_2 s se toman conjuntamente para proporcionar $C(R_6)_2$, en donde cada R_6 es independientemente alquilo, arilo,
 10 alquilarilo, o arilalquilo.

En esta aproximación, el compuesto de fórmula **II(a)** se obtiene

por contacto de un compuesto de fórmula **II(d)** con reactivos y en condiciones de reacción que dependerán de la naturaleza de Z_2 . Por ejemplo, el compuesto de fórmula **II(d)** puede entrar en contacto con un ácido de Lewis (e.g., trimetilsilil trifluorometansulfonato) y tiourea para obtener un compuesto en donde Z_2 es S (e.g., de fórmula **II(c)**, mostrado anteriormente en Esquema 2). El compuesto de fórmula **II(d)** puede entrar en contacto con un compuesto hidroxilo bajo condiciones ácidas para dar un compuesto en donde Z_2 es O.

Los compuestos de fórmula **II(d)** por contacto de un compuesto de fórmula **II(e)** con P_1-X''' en condiciones apropiadas de reacción, en donde X''' es cloro, bromo, yodo, alquilcarboxi, alcanosulfoxi, o alcoxisulfoxi. Las condiciones apropiadas para la reacción son conocidas en la técnica. Por ejemplo, la reacción puede ser catalizada por una base, tal como piridina. En una modalidad particular, el compuesto de fórmula **II(d)** es de la fórmula:

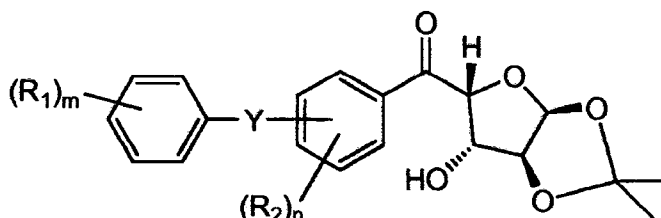


y la sal de P_1 es, por ejemplo, cloruro de acilo o anhídrido acético.

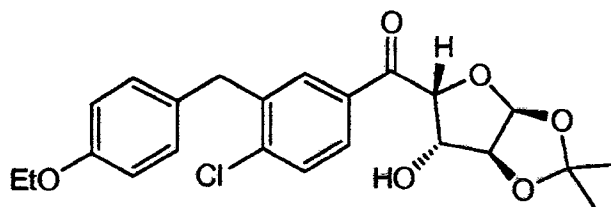
Compuestos de fórmula **II(e)** pueden obtenerse por contacto de un compuesto de fórmula **III(a)** con un ácido bajo condiciones suficientes para proporcionar el compuesto de fórmula **II(e)**. Los ácidos apropiados son conocidos en la técnica, e incluyen ácido

acético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, y ácido toluensulfónico.

Compuestos de fórmula **III(a)** pueden obtenerse por reducción de un compuesto de fórmula **III(b)**. Las condiciones de reducción apropiadas son conocidas en la técnica, e incluyen el uso de 5 cloruro de cerio y borohidruro de sodio, un complejo de borano, reducción enzimática, e hidrogenación o hidrogenación por transferencia. En una modalidad particular, el compuesto de fórmula **III(b)** es de la fórmula:



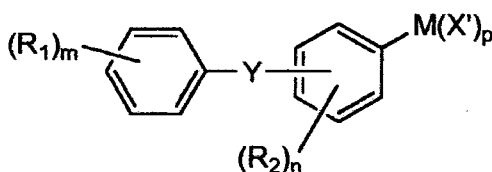
Un compuesto específico de fórmula **III(b)** es (4-cloro-3-(4-etoxibenzil)fenil)((3aS,5R,6S,6aS)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-il)metanona:



Una forma cristalina particular de éste compuesto tiene un punto de fusión de alrededor de los 113°C según medición por DSC (temperatura de acceso). La forma proporciona un patrón de XRPD con picos en uno o más alrededor de 7,6; 13,2; 17,0; 17,4; 18,6, 19,5; 20,5; 20,8 y/o 23,2 grados de 2θ. Un ejemplo de un patrón de XRPD de esta forma cristalina se suministra en la Gráfica 2.

Los compuestos de fórmula **III(b)** pueden obtenerse por

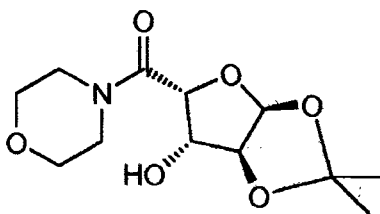
acoplamiento de un compuesto de fórmula **IV** con un compuesto de fórmula **V**. Las condiciones adecuadas para el acoplamiento son conocidas en la técnica, e incluyen el uso de agentes para metalación (e.g., magnesio o litio) o transmetalación tales como reactivos de magnesio (e.g., haluro de alquil magnesio, dialquil magnesio, haluro de litio trialquil magnesio) y reactivos de organolitio (e.g., n-butil litio, sec-butil litio, t-butil litio). Así, compuestos de fórmula **III(b)** pueden obtenerse empleando compuestos de fórmula **IV(a)**:



IV(a)

bajo condiciones adecuadas, en donde M es un metal apropiado, tal como Na, K, Li, o Mg, X' es Cl, Br, o I, y p es 0, 1, o 2, dependiendo del metal.

En un método particular, el compuesto de fórmula **V** es tal que X'' es amino (e.g., morfolino). Un compuesto específico de fórmula **V** es ((3aS,5R,6S,6aS)-6-hidroxi-2,2-dimetil tetrahidrofuro[2,3 -d] [1,3] dioxol-5 -il)(morfolin) metanona:

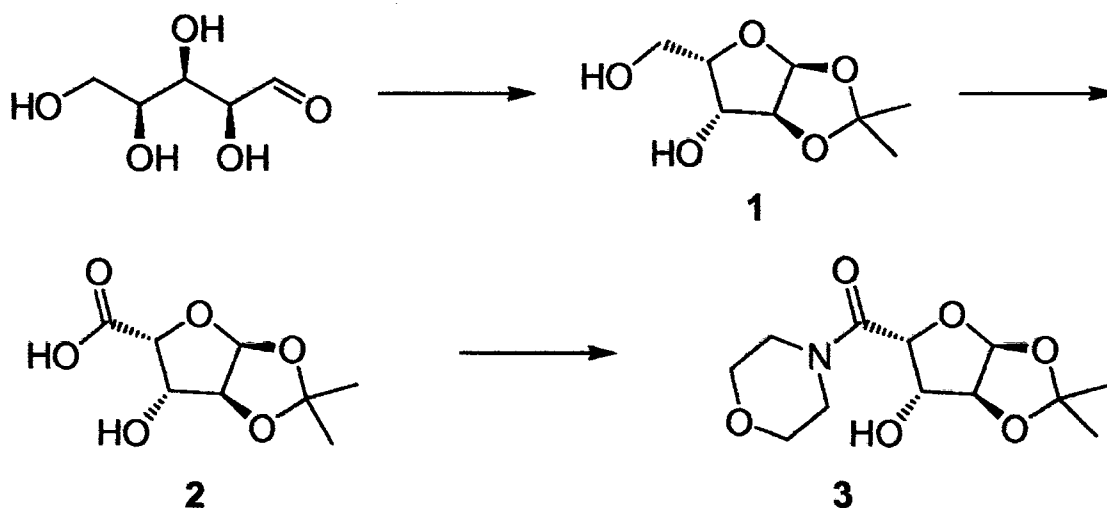


A forma cristalina particular de este compuesto tiene un punto de fusión de alrededor de los 136°C medido por DSC (temperatura de acceso). La forma proporciona un patrón de XRPD con picos en uno a más cerca de 9,0; 16,9; 17,6; 18,2;

18,4; 18,8 y/o 22,7 grados 2θ . Un ejemplo del patrón XRPD de esta forma cristalina se proporciona en la Gráfica 3.

Este compuesto particular de fórmula **V** puede prepararse por aproximaciones tales como la que se muestra adelante en el

5 Esquema 4:



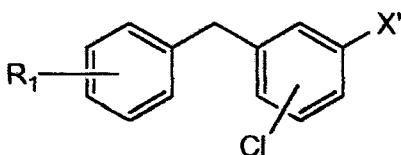
Esquema 4

Las condiciones adecuadas para la reacción son conocidas en la técnica, e incluyen las descritas adelante en los Ejemplos. En general, la L-(-)-xilosa se somete a ciclización bajo

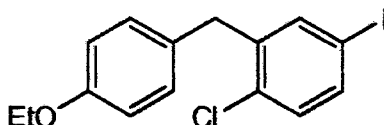
10 condiciones suficientes para proporcionar el compuesto **1**, el cual se oxida luego para proporcionar el compuesto **2**, el cual entra en contacto con la morfolina bajo condiciones suficientes para proporcionar ((3aS,5R,6S,6aS)-6-hidroxi-2,2-dimetil tetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-ilo)(morfolin)metanona. Esta

15 invención abarca compuestos de las fórmulas **1** y **2**, incluyendo sus formas cristalinas.

Retornando al Esquema 3, en un método particular de la invención, el compuesto de fórmula **IV** es de la fórmula:

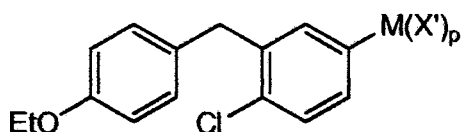


Un compuesto específico de fórmula **IV** es 1-cloro-2-(4-etoxibenzil)-4-yodobenceno:

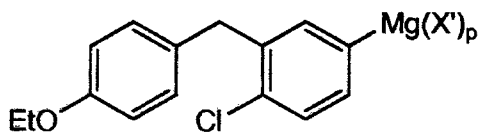


Una forma cristalina particular de éste compuesto tiene un punto de fusión de alrededor de 65°C (determinado con aparato para punto de fusión). La forma proporciona un patrón de XRPD con picos en uno o más entre 5,1; 13,5; 15,2; 20,3; 22,2 y/o 27,0 grados de 2θ. Un ejemplo de patrón XRPD de ésta forma cristalina se proporciona en la gráfica 4.

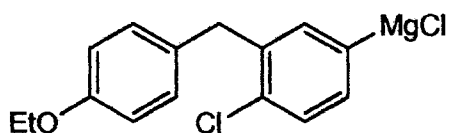
Compuestos particulares de fórmula **IV(a)** incluyen aquellos de fórmula:



Compuestos más particulares son de la fórmula:



Compuestos específicos de of fórmula **IV(a)** son yoduro de (4-cloro-3-(4-etoxibenzil)fenil)magnesio y cloruro de (4-cloro-3-(4-etoxibenzil)fenil)magnesio, que se muestran adelante:

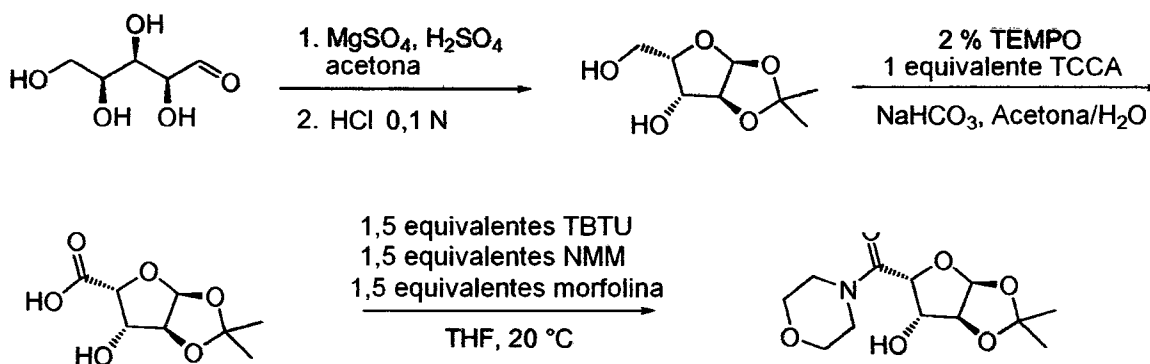


Los compuestos de fórmulas **IV** y **V** pueden prepararse por métodos tales como los divulgados adelante, así como también por métodos conocidos en la técnica. Ver, e.g., Patente de los EE. UU. no. 6,515,117; Davis, N.J.. et al. Tetrahedron Letters 34(7):1181-4 (1993).

6. EJEMPLOS

Los aspectos de ésta invención pueden comprenderse a partir de los siguientes ejemplos, que no limitan su alcance.

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



Un matraz de 12 l de tres cuellos y fondo redondo, con agitador mecánico, tapón de caucho con termómetro sonda y burbujeador para gas se carga con L-(-)-xilosa (504,40 g, 3,360 mol), acetona (5 l, grado reactivo) y MgSO₄ anhidro en polvo (811,23g, 6,740 moles / 2,0 equivalentes). La suspensión se pone en

agitación al ambiente y luego se agrega H_2SO_4 concentrado (50 ml, 0,938 mol / 0,28 equivalentes). Se observa una isoterma moderada retardada (la temperatura subió a 24°C en cerca de 1 h) y se deja la reacción en agitación al ambiente durante la noche. Después de 16,25 horas, la cromatografía de capa delgada, TLC, indica que toda la L-xilosa se ha consumido, siendo el producto principal la bis-acetonida junto con algo de (3aS,5S,6R,6aS)-5-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-ol. La mezcla de la reacción se filtra y los sólidos recogidos se lavan dos veces con acetona (500 ml por lavado). El filtrado amarillo en agitación se neutraliza con solución concentrada de NH_4OH (39 ml) hasta $\text{pH} = 8,7$. Después de agitar por 10 min, se retiran los sólidos suspendidos por filtración. El filtrado se concentra para dar el intermedio de bis-acetonida cruda como un aceite amarillo (725,23 g). El aceite Amarillo se suspende en 2,5 l de agua en agitación en un matraz de fondo redondo de 5 l con tres cuellos, con un agitador mecánico, tapón de caucho con termómetro sonda y burbujeador de gas. El pH se ajusta de 9 a 2 con HCl acuoso 1N (142 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 6 h hasta que la cromatografía de gases, GC, muestre suficiente conversión del intermedio de bis-acetonida a (3aS,5S,6R,6aS)-5-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-ol. La reacción se neutraliza por adición de K_2HPO_4 acuoso al 50% peso/peso hasta $\text{pH}=7$. Luego se evapora el solvente y se agrega acetato de etilo (1,25l) para dar una suspensión blanca que se filtra. El filtrado se concentra al vacío para dar un aceite de color naranja que se disuelve en 1 l de metil tert-butil éter. Esta solución tiene KF 0,23% en

peso en agua y se concentra para dar (3aS,5S,6R,6aS)-5-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-ol como aceite color naranja (551,23g, 86% rendimiento, 96,7% en área, pureza por GC). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,22 (s, 3H) 1,37 (s, 3 H) 3,51 (dd, $J=11,12$, 5,81 Hz, 1 H) 3,61 (dd, $J=11,12$, 5,05 Hz, 1 H) 3,93 - 4,00 (m, 1 H) 3,96 (s, 1 H) 4,36 (d, $J=3,79$ Hz, 1 H) 4,86 (br. s., 2 H) 5,79 (d, $J=3,54$ Hz, 1 H). ^{13}C NMR (101MHz, DMSO- d_6) δ 26,48, 27,02, 59,30, 73,88, 81,71, 85,48, 104,69, 110,73.

- 10 A una solución de (3aS,5S,6R,6aS)-5-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-ol (25.0g, 131 mmol) en acetona (375 ml, 15X) y H_2O (125 ml, 5X) se agrega NaHCO_3 (33,0g, 3,0 equivalentes), NaBr (2,8g, 20% en moles) y TEMPO (0,40g, 2% en moles) a 20°C. La mezcla se enfrió a 0-5°C y
- 15 luego se agrega ácido tricloroisocianúrico sólido (TCCA, 30,5 g, 1,0 equivalentes) en porciones. La suspensión se agita a 20°C durante 24 h. Se agrega metanol (20 ml) y la mezcla se agita a 20°C durante 1 h. En este punto se forma una suspensión blanca. La mezcla se filtra, se lava con acetona (50 ml, 2X).
- 20 El solvente orgánico se retiró al vacío y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (300 ml, 12X x3) y las capas orgánicas combinadas se concentraron para dar una mezcla oleosa con algo de residuo sólido. Se agrega acetona (125 ml, 5X) y la mezcla se filtra. Entonces se concentra la solución en acetona para
- 25 dar el ácido deseado (ácido(3aS,5R,6S,6aS)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-carboxílico) como un sólido de color amarillo (21,0g, 79%). ^1H NMR (metanol- d_4), δ 6,00 (d, $J=3,2$ Hz, 1H), 4,72 d, $J=3,2\text{Hz}$, 1H), 4,53(d, $J=3,2\text{Hz}$,

1H), 4,38 (d, $J=3,2$ Hz, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,32 (s, 3H).

A una solución de ácido (3aS,5R,6S,6aS)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-carboxílico (5,0g, 24,5 mmol) en THF (100 ml, 20X) se agrega TBTU (11,8g, 1,5 equivalentes), A/-metilmorfolina (NMM, 4,1 ml, 1,5 equivalentes) y la mezcla se agita a 20°C por 30 min. Luego se agrega Morfolina (3,2 ml, 1,5 equivalentes), y la mezcla de reacción se agita a 20°C por 6h adicionales. El sólido se separa por filtración y la torta se lava con THF (10 ml, 2X x2). La solución orgánica se concentra al vacío y el residuo se purifica por cromatografía de columna con silica gel (hexanos:EtOAc, de 1:4 a 4:1) para dar 4,3 g de la amida de morfolina (64%) como un sólido blanco. ^1H NMR (CDCl_3), δ 6,02 (d, $J=3,2$ Hz, 1H), 5,11 (br s, 1H), 4,62 (d, $J=3,2$ Hz, 1H), 4,58 (d, $J=3,2$ Hz, 1H), 3,9-3,5 (m, 8H), 1,51 (s, 3H), 1,35 (s, 3H).

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

Una solución del diol (3aS,5S,6R,6aS)-5-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-ol en acetonitrilo (5,38 kg, 65% peso/peso, 3,50 kg activo, 18,40 moles), acetonitrilo (10,5 l) y TEMPO (28,4 g, 1% en moles) se agregan a una de solución de K_2HPO_4 (0,32 kg, 1,84 moles) y KH_2PO_4 (1,25 kg, 9,20 moles) en agua (10,5 l). Se preparan, con enfriamiento, una solución de NaClO_2 (3,12 kg, 80% peso/peso, 27,6 moles, 1,50 equivalentes) en agua (7,0 l) y una solución de K_2HPO_4 (2,89 kg, 0,90 equivalentes) en agua (3,0 l). Se

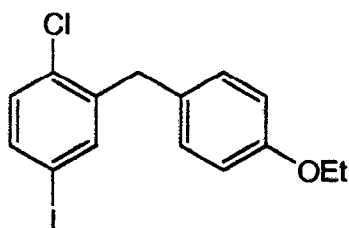
mezcla blanqueador (3,0 l, aproximadamente al 6%, para uso doméstico) con la solución de K_2HPO_4 . Se agregan aproximadamente el 20% de la solución de $NaClO_2$ (1,6 l) y de la solución de blanqueador/ K_2HPO_4 n (400 ml, ~1 mol %). Los remanentes de las dos soluciones se agregan simultáneamente. La mezcla de reacción se torna de color castaño rojizo oscuro y se observa una exoterma retardada. La tasa de adición de la solución de $NaClO_2$ es de 40 ml/min (adición en 3-4 h) y la tasa de adición para la solución de blanqueador/ K_2HPO_4 es de 10-12 ml/min (adición en 10 h) mientras se mantiene la cocheda a 15-25°C. Se efectúan cargas adicionales de TEMPO (14.3g, 0.5% en moles) cada 5-6 h hasta que la reacción se completa (usualmente son suficientes dos cargas). Se efectúa un arrastre con nitrógeno desde el espacio de separación hasta un lavador con agua para evitar la acumulación del gas verde-amarillento en el recipiente. La mezcla de reacción se enfría a < 10°C y se extingue (la reacción) con Na_2SO_3 (1,4 kg, 0,6 equivalentes) en tres porciones durante 1 h. Luego, la mezcla de reacción se acidula con H_3PO_4 hasta que el pH llega a 2,0-2,1 (2,5-2,7 l) a 5-15°C. Se separan las capas y la capa acuosa se extrae con acetonitrilo (10,5 l x3). La capa orgánica combinada se concentra al vacío (-100-120 mm Hg) a < 35°C (vapor a 28-32°C, baño a 45-50°C) a bajo volumen (~ 6-7 l) y luego se lava con rápidos flujos de acetonitrilo (40 l) hasta que el KF de la solución sea < 1% cuando se le diluye a un volumen de cerca de 12-15 l con acetonitrilo. Se agrega morfolina (1,61 l, 18,4 moles, 1,0 equivalentes) en 4-6 h y la suspensión se madura durante la noche bajo nitrógeno. La mezcla se enfría a 0-5°C y se madura por 3 horas, luego se filtra. La

torta de filtrado se lava con acetonitrilo (10 l). El secado bajo flujo de nitrógeno da 4,13 kg de la sal de morfolina del ácido ((3aS,5R,6S,6aS)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxole-5-carboxílico como un sólido blanco (92-94% pura con base en ^1H NMR con 1,4-dimetoxibenceno como estándar interno), 72-75% de rendimiento corregido para pureza. ^1H NMR (D_2O) δ 5,96 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 4,58 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 4,53 (d, $J=3,2$ Hz, 1H), 4,30 (d, $J=3,2$ Hz, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 1,40 (s, 1H), 1,25 (s, 1H). ^{13}H NMR(D_2O) δ 174,5, 112,5, 104,6, 84,2, 81,7, 75,0, 63,6, 43,1, 25,6, 25,1.

La sal de morfolina del ácido ((3aS,5R,6S,6aS)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-carboxílico (7,85 kg, 2,9 mol), morfolina (2,40 l, 27,5 mol) y ácido bórico (340 g, 5,49 mol, 0,2 equivalentes) se adicionan a tolueno (31 l). La suspensión resultante se desgasifica y se calienta a reflujo con una trampa de Dean-Stark bajo nitrógeno por 12 h y luego se enfría a temperatura ambiente. La mezcla se filtra para remover los insolubles y la torta de filtrado se lava con tolueno (5 l). El filtrado se concentra a aproximadamente 14 l y se lava con flujos rápidos de tolueno (~80 l) para retirar el exceso de morfolina. Cuando se alcanza el volumen final, ~12 l, se agrega lentamente heptano (14 l) a 60-70°C. La suspensión resultante se enfría gradualmente a temperatura ambiente y se madura por 3 h. Luego se filtra y se lava con heptano (12 l) y el secado bajo nitrógeno da un sólido ligeramente rosado, 6,26 kg, 97% puro, 98% rendimiento), p.f.: 136°C (DSC). ^1H NMR (CDCl_3), δ 6,02 (d, $J=3,2$ Hz, 1H), 5,11 (br s, 1H), 4,62 (d, $J=3,2$ Hz, 1H), 4,58 (d, $J=3,2$ Hz, 1H), 3,9-3,5 (m, 8H), 1,51 (s, 3H), 1,35

(s, 3H). ^{13}C NMR (metanol- d_4) δ 26,84, 27,61, 44,24, 47,45, 68,16, 77,14, 81,14, 86,80, 106,87, 113,68, 169,05.

6.3. Síntesis del 1-cloro-2-(4-etoxibenzil)-4-yodobenceno



5

Un matraz de 2 l, de tres cuellos y fondo redondo con agitador mecánico, tapón de caucho con termómetro sonda y embudo para adición a presión ecualizada con burbujeador de gas se carga con ácido 2-cloro-5-yodobenzoico (199,41 g, 0,706 moles),
 10 diclorometano (1,2 l, KF = 0,003% en peso del agua) y la suspensión se pone en agitación a temperatura ambiente. Luego se agrega N,N-dimetilformamida (0,6 ml, 1,1% en moles) seguida por cloruro de oxalilo (63 ml, 0,722 moles, 1,02 equivalentes) el cual se agrega durante 11 min. La reacción se deja en
 15 agitación al ambiente durante la noche y se convierte en solución. Después de 18,75 horas, se agrega cloruro de oxalilo (6 ml, 0,069 moles, 0,10 equivalentes) adicional para consumir la materia prima que no haya reaccionado. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se concentra al vacío para dar cloruro de
 20 2-cloro-5-yodobenzoilo crudo como una espuma de color amarillo pálido que pasa a la siguiente etapa.

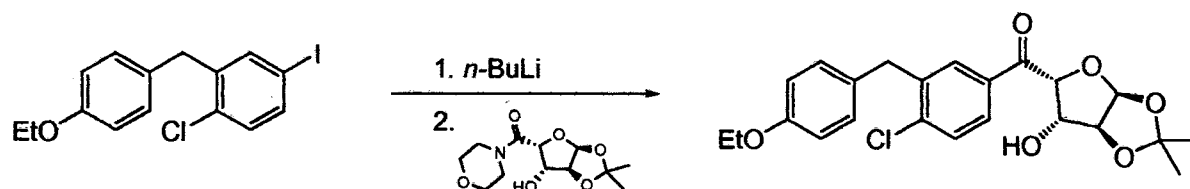
Un matraz encamisado de 2 l, de tres cuellos y fondo redondo, con agitador mecánico, tapón de caucho con termómetro sonda, embudo para adición a presión ecualizada con burbujeador de
 25 gases, se carga con cloruro de aluminio (97,68 g, 0,733 moles,

1,04 equivalentes), diclorometano (0,65 l, KF = 0,003% en peso del agua) y la suspensión se pone a agitar bajo nitrógeno y se enfría aproximadamente a 6°C. Luego se agrega etoxibenceno (90 ml, 0,712 mol, 1,01 equivalentes) durante 7 minutos manteniendo la temperatura interna por debajo de 9°C. La solución naranja resultante se diluye con diclorometano (75 ml) y se enfría a -7°C. Luego se agrega una solución de cloruro de 2-cloro-5-yodobenzoilo ($\leq 0,706$ moles) en 350 ml de diclorometano durante 13 minutos manteniendo la temperatura interna por debajo de +3°C. La mezcla de reacción se calienta levemente y se mantiene a +5°C por 2 horas. El análisis por HPLC indica que la reacción esta completa y la reacción se extingue en 450ml de HCl acuoso 2N pre-enfriado (~5°C) con agitación en un matraz encamisado de fondo redondo. Esta extinción se hizo en porciones durante 10 min con la temperatura interna conservada por debajo de 28°C. La mezcla bifásica de la extinción se agita a 20°C por 45min y la fase orgánica inferior se lava con HCl acuoso 1N (200ml), dos veces con bicarbonato de sodio acuoso saturado (200ml por lavada), y con cloruro de sodio acuoso saturado (200ml). El extracto lavado se concentra en un evaporador rotatorio para dar (2-cloro-5-yodofenil)(4-etoxifenil)metanona cruda como un sólido color marfil (268,93g, 99,0% en área por HPLC a 220nm, 1.0% área regioisómero a 200nm, 98.5% rendimiento "tal cual es").

Un matraz encamisado de 1 l, de tres cuellos y fondo redondo, con agitador mecánico, tapón de caucho con termómetro sonda y burbujeador de gas se carga con (2-cloro-5-yodofenil)(4-etoxifenil)metanona cruda (30,13 g, 77,93 milimoles),

acetonitrilo (300ml, KF = 0,004% en peso del agua) y la suspensión se pone en agitación bajo nitrógeno y se enfría a aproximadamente 5°C. Luego se agrega trietilsilano (28ml, 175,30 mmol, 2,25 equivalentes) seguido por trifluoruro-dietileterato de boro (24ml, 194,46 milimoles, 2,50 equivalentes) el cual se agrega durante cerca de 30 segundos. La reacción se calienta a temperatura ambiente por 30 min y se agita por 17 horas. La reacción se diluye con metil *tert*-butil éter (150ml) seguido por bicarbonato de sodio acuoso saturado (150ml) el cual se agrega durante aproximadamente 1 minuto. Se nota evolución moderada de gas y la solución bifásica se agita al ambiente por 45 minutos. La fase orgánica superior se lava con bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml), y con cloruro de sodio acuoso saturado (50ml). El extracto lavado se concentra en un evaporador rotatorio hasta cerca de la mitad de su volumen original y se diluye con agua (70 ml). Se hace una concentración adicional al vacío a 45 °C hasta que se forman píldoras blancas las cuales se dejan enfriar al ambiente mientras se agitan. Después de aproximadamente 30 minutos al ambiente, los sólidos suspendidos se separan por filtración, se lavan con agua (30 ml), y se secan al vacío a 45°C. Después de cerca de 2,5 horas, esto da 1-cloro-2-(4-etoxibenzil)-4-yodobenceno como un polvo granulado blanco ligeramente ceroso (28,28 g, 98,2% en área por HPLC a 220nm, 97,4 % rendimiento "tal cual es").

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



A una solución de 1-cloro-2-(4-etoxibenzil)-4-yodobenceno (500mg, 1,34mmol) en THF (50ml) se añade *i*-PrMgCl (2,0M n THF, 1,0 ml, 2,00mmol) a 0-5°C, y la mezcla se agita por 1,5 h a 0-5°C. Una solución de ((3aS,5R,6S,6aS)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-il)(morfolin)metanona (146,5 mg; 0,536 mmol) en THF (1,0 ml) se añade gota a gota a 0-5°C y la mezcla se mantiene en agitación por 1 h, se calienta a 20 °C por dos horas. La reacción se extingue con solución acuosa de NH₄Cl, se extrae con MTBE, se lava con salmuera. Se concentra la capa orgánica y el residuo se purifica por cromatografía de columna de silica gel para dar la cetona que se desea (178 mg, 76%) como sólido blanco.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,88 (dd, *J*= 8,4; 2,0 Hz, 1H), 7,82 (d, *J*= 2,0 Hz, 1H), 7,50 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,12 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,86 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,07 (d, *J*= 3,2 Hz, 1H), 5,21 (d, *J*= 3,2 Hz, 1H), 4,58 (d, *J*= 3,2 Hz, 1H), 4,56 (d, *J*= 3,2 Hz, 1H), 4,16 (d, *J*= 12 Hz, 2H), 4,03 (q, *J*= 12 Hz, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,42 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,37 (s, 3H).

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

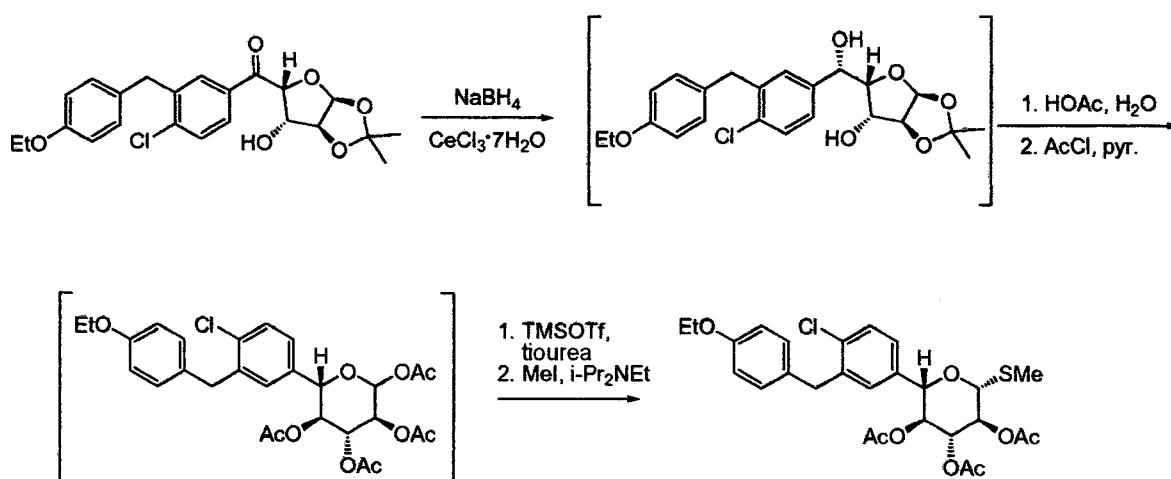
A un reactor de 20 l equipado con agitador mecánico, un control de temperatura y una entrada de nitrógeno, se le carga el yoduro (3,00 kg; 8,05 mol) y THF (8l, 4X con respecto a la morfolinamida) a temperatura ambiente y se enfría a -5°C. A la anterior solución se le agrega gota a gota una solución de i-PrMgCl en THF (Aldrich 2 M; 4,39 l; 8,82 moles) a -5°C durante 3 horas. Esta solución de Grignard se usa en la formación de la siguiente cetona.

A un reactor de 50 l equipado con agitador mecánico, control de temperatura y una entrada de nitrógeno se le carga la morfolinamida (pureza por HPLC = 97% en peso; 2,01 kg; 7,34 moles) y THF (11 l; 5,5X) a temperatura ambiente y se agita por 45 minutos a temperatura ambiente y por 15 minutos a 30°C. La solución homogénea se enfría después a -25°C. A esta solución se le añade, durante 3 horas, una solución de *t*-BuMgCl en THF (Aldrich 1 M; 7,32 l; 7,91 moles) a -25°C. Entonces la anterior solución de Grignard se añade a esta solución a -20°C durante 41 minutos. La solución resultante se somete a agitación adicional a -20°C antes de la extinción de la reacción. La mezcla de reacción se añade a una solución acuosa al 10% en peso de NH₄Cl (10 l, 5X) a 0°C con agitación vigorosa, y se agita por 30 minutos a 0°C. A esta mezcla se añade lentamente HCl 6N (4 l, 2X) a 0°C para obtener una solución clara y agitarla por 30 minutos a 10°C. Después de la separación de las fases se lava la capa orgánica con solución acuosa de NaCl al 25% en peso (5 l, 2,5X). Entonces se concentra la capa orgánica hasta una solución 3X en condiciones (200 mbar, temperatura del baño 50°C). Se añade EtOAc (24 l, 12X) y se evapora hasta una

gs

solución 3X en las condiciones (150 mbar, temperatura del baño 50°C). Después de remover los sólidos por filtración para pulir, se añade EtOAc (4 l, 2X) y se concentra hasta sequedad (150 mbar, temperatura del baño 50°C). La torta húmeda se transfiere entonces a un reactor de 50 l equipado con agitador mecánico, control de temperatura y entrada de nitrógeno. Después de añadir el EtOAc la suspensión se calienta a 70°C para obtener una solución homogénea 2,5X. A la solución homogénea resultante se añade lentamente heptano (5 l; 2,5X) a la misma temperatura. Se siembra una solución homogénea y se añade heptano (15 l, 7,5X) lentamente hasta una solución un poco turbia a 70°C. Después de agitar por 0,5 h a 70°C, la suspensión se enfría lentamente a 60°C y se agita por 1 h a 60°C. Después la suspensión se enfría lentamente hasta temperatura ambiente y se agita por 14 h a la misma temperatura. Los cristales se recolectan y se lavan con heptano (8 l, 4X), se secan al vacío a 45°C para dar la cetona que se desea como sólidos esponjosos (2,57 kg; 100% en peso por HPLC, rendimiento con ajuste de pureza: 81%).

20 **6.6. Síntesis del (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibenzil)fenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-tril triacetato**



A una solución de la cetona (4-cloro-3-(4-etoxibenzil)fenil)((3aS,5R,6S,6aS)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-il)metanona (114,7 g, 0,265 moles) en MeOH (2 l, 17X) se añade $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (118,5g; 1,2 equivalentes) y la mezcla se agita a 20°C hasta que todos los sólidos se disuelven. Después se enfría la mezcla -78°C y se añade NaBH_4 (12,03g; 1,2 equivalentes) en porciones de manera que la temperatura de la reacción no exceda los -70°C . Se agita la mezcla a -78°C por 1 hora, se calienta lentamente a 0°C y se extingue la reacción con solución acuosa saturada de NH_4Cl (550 ml, 5X). La mezcla se concentra al vacío para remover el MeOH y luego y luego se extrae con EtOAc (1,1 l; 10X x2) y se lava con salmuera (550 ml, 5X). Los orgánicos combinados se concentran al vacío para producir el alcohol que se espera como un aceite incoloro (crudo, 115g). A este aceite incoloro se añade AcOH (650 ml) y H_2O (450 ml) y la mezcla se calienta a 100°C y se agita por 15 horas. Después se enfría la mezcla a temperatura ambiente (20°C) y se concentra al vacío para dar un aceite amarillo (crudo ~118g). A este aceite crudo se añade piridina (500 ml) y la mezcla se enfría a 0°C . Entonces se añade Ac_2O (195 ml, ~ 8,0 equivalentes) y la mezcla se calienta a 20°C y

se agita a 20°C por 2h. La reacción se extingue con H₂O (500 ml) y se diluye con EtOAc (1000 ml). Se separa la capa orgánica y se concentra al vacío para remover el EtOAc y la piridina. Los residuos se diluyen con EtOAc (1000 ml) y se lavan con
5 solución acuosa de NaHSO₄ (1N, 500 ml, x2) y salmuera (300 ml). La capa orgánica se concentra para producir el tetracetato intermedio que se espera como una espuma amarilla. (~133g).

A una solución de tetracetato (133g; 0,237 moles asumido como puro) y tiourea (36,1; 2,0 equivalentes) en dioxano (530 ml,
10 4X) se añade trimetilsilil trifluorometansulfonato (TMSOTf) (64,5 ml; 1,5 equivalentes) y la mezcla de reacción se calienta a 80°C por 3,5 horas. La mezcla se enfría a 20°C y se añaden MeI (37 ml; 2,5 equivalentes) y N,N-diisopropiletilamina (DiPEA) (207 ml; 5,0 equivalentes) y la mezcla se agita a 20°C
15 por 3h. La mezcla se diluye entonces con metil tert-butil éter (MTBE) (1,3 l; 10X) y se lava con H₂O (650 ml, 5X x2). La capa orgánica se separa y se concentra al vacío para dar un sólido amarillo. A este sólido amarillo se le añade MeOH (650 ml, 5X) y la mezcla suspende nuevamente a 60°C por 2h y luego se
20 enfría a 0°C y se agita a 0°C por 1 hora. La mezcla se filtra y la torta se lava con MeOH (0°C, 70 ml, 3x). La torta se seca al vacío a 45°C durante la noche para producir el triacetato que se desea (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibenzil)fenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triil triacetato (88 g, 60%
25 en 4 etapas) como un sólido amarillo claro. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,37 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,20 (dd, J= 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,07 (m, 2H), 6,85 (m, 2H), 5,32 (t, J= 9,6 Hz, 1H), 5,20 (t, J= 9,6 Hz, 1H), 5,05 (t, J= 9,6 Hz, 1H), 4,51 (d, J=9,6 Hz, 1H),

98

4,38 (d, $J = 9,6$ Hz, 1h), 4.04 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,73 (s, 3H), 1,42 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

6.7. Síntesis Alternativa del (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibenzil)fenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triil triacetato

A un reactor de 50 l en atmósfera de nitrógeno se le cargan 40 l de MeOH, seguido por cetona (2,50 kg; 5,78 moles) y $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (2,16 kg; 1,0 equivalente). Se añade metanol (7,5 l) como enjuague (total 47,5 l; 19X). Una solución recientemente preparada de NaBH_4 (85,5 g; 0,4 equivalentes) en NaOH acuoso 1N (250 ml) se añade lentamente (35 min) a 15-25°C. Entonces se agita la mezcla por 15 min. El análisis por HPLC de la mezcla de reacción muestra una relación diastereomérica de 90:10, aproximadamente. La reacción se extingue con solución acuosa al 10% de NH_4Cl (2,5 l; 4X) y MTBE (12,5; 5X). Se enfría la muestra a 10°C y se añade una solución acuosa de HCl 6N hasta que el pH de la mezcla alcanza 2,0. Se continúa la agitación por 10 minutos y se separan las capas. La capa orgánica se lava con H_2O (5 l, 2X). La capa acuosa combinada se extrae con MTBE (12,5 l; 5X). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (2,5 l; 1X) y se concentran al vacío a 3X. Se añade MeCN (15 l, 6X). La mezcla se concentra de nuevo a 10 l (4X) y cualquier residuo sólido se remueve por filtración para pulir. La torta se lava con cantidad mínima de MeCN.

La materia orgánica filtrada se transfiere a un reactor de 50 l, y se añade solución acuosa de H_2SO_4 20% molar (61,8 ml;

H₂SO concentrado al 98% y 5l de H₂O). La mezcla se calienta a 80°C por 2 horas y luego se enfría a 20°C. La reacción se extingue con solución acuosa saturada fría de K₂CO₃ (5 L, 2X) y se diluye con MTBE (15 l, 6X). La capa orgánica se separa, se lava con salmuera y se concentra al vacío a 5 l (2X). Se añade MeCN (12,5; 5X) y la mezcla se concentra a 7,5 l (3X).

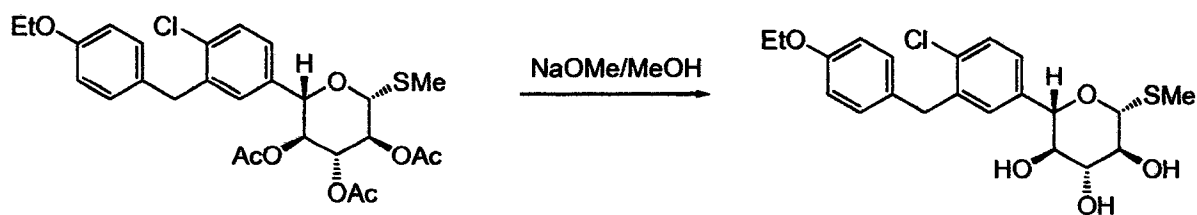
La anterior solución en MeCN de (3S, 4R, 5R, 6S)-6-(4-cloro-3-(4-etoxibenzil)fenil)tetrahidro-2H-piran-2,3,4,5-tetraol se enfría a 10°C, y se añade dimetilaminopiridina (17,53 g; 2,5 moles%) seguida por adición lenta de anhídrido acético (3,23 l; 6,0 equivalentes) y trietilamina (5 l, 2X; 6,0 equivalentes) de manera que la temperatura de la mezcla se mantenga por debajo de 20°C. La reacción se calienta después a 20°C y se agita por 1 hora y se diluye con MTBE (15 l, 6X). La mezcla (de reacción) se extingue lentamente con agua (7,5 l, 3X). Se separa la capa orgánica y secuencialmente se lava con KHCO₃ (5 l, 2X), NaHSO₄ (5 l, 2X), y salmuera (5 l, 2X).

Después se concentra la capa orgánica al vacío hasta 5 l (2X). Se añade MeCN (12,5 l, 5X) y la solución se concentra a 7,5 l (3X) (KF = 0,08%). Se añade Dioxano (12,5 l, 5X) y la solución se concentra a 7,5 l (3X) (KF= 0,02%). Cualquier residuo sólido se remueve por filtración para pulir y se lava la torta con una cantidad mínima de Dioxano (500 ml).

Al filtrado anterior se añade tiourea (880 g, 2,0 equivalentes) y TMSOTf (1,57 l; 1,5 equivalentes). La mezcla de reacción se calienta a 80°C por 3 horas (conversión > 97%). La mezcla se enfría a 20°C, se añaden yoduro de metilo (541 ml; 1,5 equivalentes) y dietilisopropilamina (3,02 ml; 3,0

equivalentes) y la mezcla se agita a 20°C por 18 horas. Se añade una carga extra de yoduro de metilo (90ml, 0,25 equivalentes) y la mezcla se agita a 20°C por 1 hora. Se diluye, luego, la mezcla con METB (25 l, 10X) y se lava con
 5 agua (12,5; 5X x2). Se separa la capa orgánica y se concentra al vacío hasta ~5 (2X). Se agrega MeOH (12,5 l, 5X) y la mezcla se concentra a 5X para producir una suspensión. Luego se calienta la mezcla a 60°C por 1 hora y se enfría a 0°C y se agita a 0°C por 1 hora. La mezcla se filtra y la torta se lava
 10 con MeOH (0°C; 2,5 l; 1X x2; 1,0 l; 0,4X). la torta se seca al vacío a 45°C durante la noche para producir el triacetato que se desea (1,49 kg; 47% en 4 etapas) como un sólido amarillo pálido/blanco-crema.

15 **6.8. Síntesis de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibenzil)fenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol**



20 A una suspensión de (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibenzil)fenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triil triacetato (90,0 g; 0,164mol) en MeOH (900 ml, 10X) se añade NaOMe en MeOH (25% en peso; 18 ml; 0,2X) a 20°C y la mezcla se agita a 20°C por 2 horas hasta que los sólidos desaparecen. Se

concentra la mezcla hasta 300 ml, se añade al H₂O (1 l) y se agita por 1 hora. Los sólidos se filtran y se lavan con H₂O (100 ml, x3) y la torta se seca al vacío a 45°C durante la noche para producir el tiolato de metilo que se desea (67 g, 95%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,38 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,11 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 6,83 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 4,35 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 4,15 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,10-3,95 (m, 3H), 3,64 (t, J= 8,8 Hz, 1H), 3,50 (m, 2H), 2,73 (br s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,40 (t, J= 7,2 Hz, 3H).

10 **6.9. Preparación del (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibenzil)fenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol Cristalino Anhidro Forma 1**

A ligera presión positiva de nitrógeno se le cargan, a un reactor de 50 l, MEOH (12 l) y el triacetato (1,70 kg; 3,09 moles). Como enjuague se añade metanol (5 l). Después se añade a la suspensión NaOMe en MeOH (25% en peso; 340 ml; 0,2X) a 20°C en 15 minutos y la mezcla se agita a 20°C por 2 horas hasta que todos los sólidos desaparecen. A la mezcla se añade lentamente agua (25,5 l; 15X) en 45 minutos con siembras de 5 g (DSC 123°C). Los sólidos descienden y la mezcla se agita a 20°C por 1 hora, se enfría a 0°C y se agita por 30 minutos. Se filtran los sólidos y se lavan con agua (1,7 l; 1X; x2) y la torta se seca al vacío a 45°C durante la noche para producir el compuesto del título (m.p.≈123°C por pico de DSC; 1,28 kg; 97,7% de rendimiento).

25 **6.10. Preparación del (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibenzil)fenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-**

piran-3,4,5-triol Cristalino Anhidro Forma 2

En ligera presión positiva de nitrógeno, a un reactor de 50 l se le carga MEK (2-butanona, 4 l) y (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibenzil)fenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol Forma 1 (1,49 kg). Se añade como enjuague MEK (3,45 l). Se calienta la mezcla a 80°C y se añade lentamente heptano (14,9 l; 10X) en 1,5 horas. Los sólidos comienzan a moverse y la mezcla se carga con heptano (14,9 l; 10X) en 6 h. La mezcla se agita a 80°C por 15 horas. La mezcla se enfría a 20°C en 3 horas y se agita a 20°C por 1 hora. Los sólidos se filtran y la torta se lava con MEK/heptano (2,5:7,5; v/v; 1,49 l; 1X x2), se secan en nitrógeno por 12 horas y al vacío a 50°C por 24 horas para producir el compuesto del título como un sólido blanco (m.p.≈134°C por pico de DSC; 1,48 kg; 98% de recuperación)

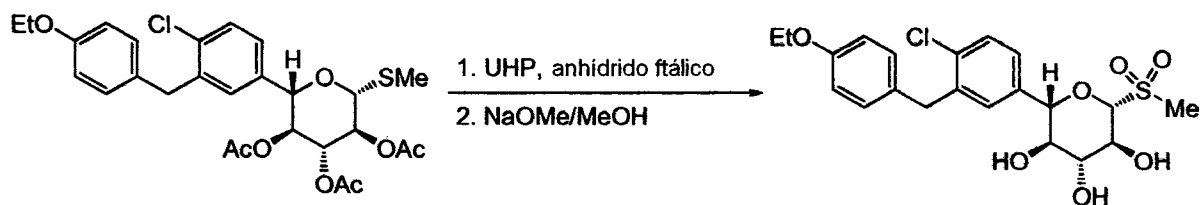
15

6.11. Preparación Alternativa del (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibenzil)fenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol Cristalino Anhidro Forma 2

Se carga en un reactor de 250 l el triacetato (10 kg) y metanol (75 kg). Se añade metóxido de Sodio (1,6 kg, solución al 30%) con 5 kg de enjuague de metanol. Se agita la mezcla a temperatura ambiente por lo menos por 2 horas o hasta que la reacción esté completa. Se añade carbón activado (Darco G-60, 1 kg) con 5 kg de enjuague de metanol. La mezcla se calienta a 40°C por 1 hora, se enfría a temperatura ambiente y se filtra a través de Celita. La torta se lava con metanol (10 kg). Se

añade agua (100 kg) y la mezcla se concentra al vacío. Se añaden MTBE (200 kg) y agua (50 kg) y se separan las fases. La capa orgánica se lava con agua (100 kg) y se concentra al vacío. Se agrega MEK (100 kg) y se destila una cantidad
 5 semejante de solvente al vacío. Esta adición de MEK y la destilación se repiten para secar la solución. Se añade suficiente MEK para producir una solución de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibenzil)fenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-
 piran-3,4,5-triol en 50 l de MEK. A esta solución se hace
 10 filtración polaca y se añade heptano (100 l) a 80°C aproximadamente. Se añaden siembras de la Forma 2 (0,1 kg) seguidas de adición lenta de heptano (100 l) a aproximadamente 80°C. Se continúa el calentamiento por 8 h más a 80°C, se enfría a 20°C por lo menos durante 3 horas, se mantiene a esta
 15 temperatura por lo menos por 2 horas, se filtra y se lava con MEK/heptano. La torta se seca a 50°C al vacío para producir el compuesto del título como un sólido blanco (6,6 kg; 86% de rendimiento).

6.12. Síntesis del (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibenzil)fenil)-6-(metilsulfonil)tetrahidro-2H-
 20 piran-3,4,5-triol



A una mezcla de urea peróxido de hidrógeno (UHP; 92,34g; 6,0 equivalentes) y anhidro ftálico (72,70 g; 3,0 equivalentes) se
 25 añade MeCN (720 ml) y MeOH (180 ml). La mezcla se agita at 20°C

hasta que todos los sólidos se disuelven. Luego se añade una solución de (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibenzilfenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triil triacetato (90,00 g, 0,163 moles) en MeCN (540 ml, 6X) y la solución se agita a 20°C por 7 horas. Se diluye la mezcla con EtOAc (900 ml, 10X) y se lava con solución acuosa saturada de NaHCO_3 (900 ml, 450 ml) y H_2O (450 ml). Entonces se concentra la capa orgánica al vacío para dar un sólido blanco (~95 g). Al anterior sólido blanco se le añade MeOH (900 ml) y luego NaOMe en MeOH (25% en peso, 18 ml; 0,2X) y la mezcla se agita a 20°C por 3h hasta que todos los sólidos desaparecen. La mezcla se concentra hasta 300 ml y lentamente se le añade H_2O (1350 ml) con agitación. Se continúa por 1 hora la agitación. Se filtra el sólido y la torta se lava con H_2O (90 ml, x2) y se seca al vacío a 45°C durante la noche para producir la sulfona se desea (71,4 g; 96%). ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,35 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,081 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,78 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,58 (br s, 1H), 4,51 (br s, 1H), 4,42 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 4,24 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 4,10-3,90 (m, 4H), 3,74 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,36 (br s, 1H), 2,81 (s, 3H), 1,37 (t, $J = 12$ Hz, 3H).

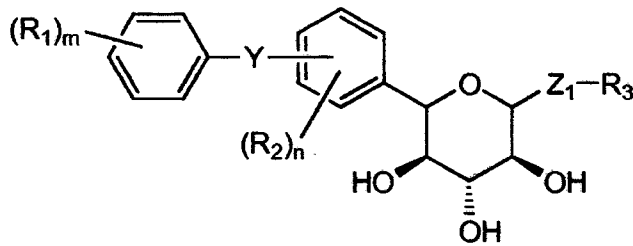
Todas las publicaciones (e.g. patentes y aplicaciones de patentes) citadas anteriormente se incorporan en su totalidad por referencia, en la presente.

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es:

1. Un co-cristal de un compuesto de fórmula **I**:

5

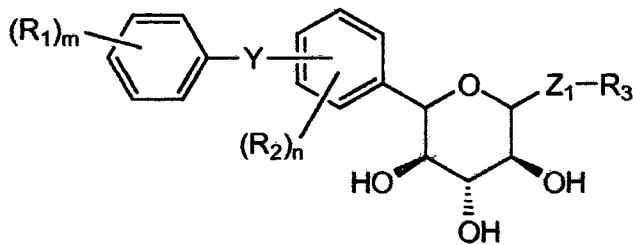


I

y un amino ácido farmacéuticamente aceptable.

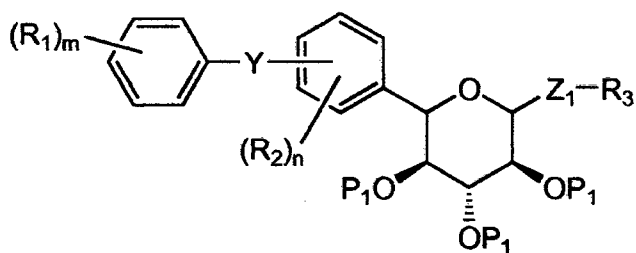
2. El co-cristal de la reivindicación 1, en donde el amino
ácido farmacéuticamente aceptable es L-fenilalanina, L-
10 fenilglicina o L-arginina.

3. Un método de preparación de un compuesto de la fórmula **I**:



I

o una sal del mismo; el cual comprende el contacto de un
compuesto de la fórmula **II**:



II

con una base en condiciones suficientes para proporcionar el compuesto de la fórmula I, en donde:

Y es O, S, NR_4 , o $\text{C}(\text{R}_4)_2$

5 Z_1 es O, S, SO , o SO_2

cada P_1 es independientemente un grupo protector hidroxilo estable en condiciones de acidez:

cada R_1 es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, OR_{1A} , SR_{1A} , o un alquilo opcionalmente sustituido;

10 cada R_{1A} es independientemente hidrógeno o, un alquilo o un arilo opcionalmente sustituido;

cada R_2 es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, OR_{2A} , SR_{2A} , o un alquilo opcionalmente sustituido;

15 cada R_{2A} es independientemente hidrógeno o, un alquilo o un arilo opcionalmente sustituido;

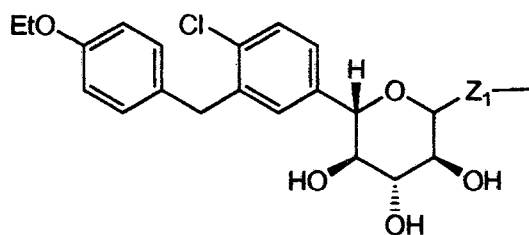
R_3 es un alquilo, un arilo o un heterociclo opcionalmente sustituido;

cada R_4 es independientemente hidrógeno o, un alquilo o arilo opcionalmente sustituido;

20 n es 1-3; y

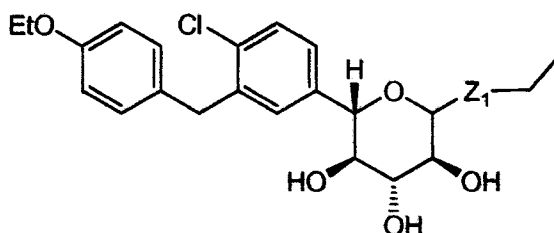
m es 1-3.

4. El método de la reivindicación 3, en donde Y es $C(R_4)_2$.
5. El método de la reivindicación 3, en donde Z_1 es S, SO o SO_2 .
6. El método de la reivindicación 3, en donde P_1 es $C(O)R_5$, en
5 donde R_5 es alquilo, arilo, alquilarilo o arilalquilo.
7. El método de la reivindicación 6, en donde P_1 es acetilo, benzoilo, o pivaloilo.
8. El método de la reivindicación 3, en donde R_1 es OR_{1A} .
9. El método de la reivindicación 8, en donde R_{1A} es un
10 alquilo inferior opcionalmente sustituido.
10. El método de la reivindicación 3, en donde R_2 es halógeno.
11. El método de la reivindicación 3, en donde R_3 es un alquilo inferior (e.g. metilo o etilo).
12. El método de la reivindicación 3, en donde R_4 es hidrógeno
- 15 13. El método de la reivindicación 3, en donde m es 1.
14. El método de la reivindicación 3, en donde n es 1.
15. El método de la reivindicación 3, en donde Y es CH_2 , Z_1 es S, o SO_2 , R_1 es etoxi, R_2 es cloro y R_3 es metilo.
16. El método de la reivindicación 15, en donde el compuesto
20 de la fórmula I es de la fórmula:

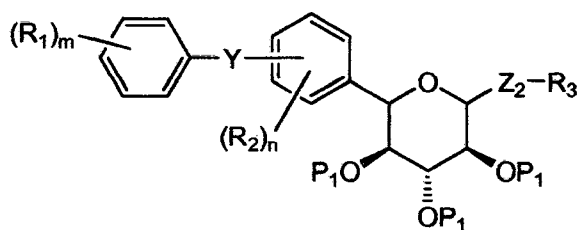


17. El método de la reivindicación 3, en donde en donde Y es CH_2 , Z_1 es S, o SO_2 , R_1 es etoxi, R_2 es cloro y R_3 es etilo.

18. El método de la reivindicación 17, en donde el compuesto de la fórmula **I** es de la fórmula:



19. El método de la reivindicación 3, en donde la base es alcóxido, hidróxido, carbonato o amina.
20. El método de la reivindicación 3, en donde el compuesto de la formula **II** se prepara por oxidación de un compuesto de la fórmula **II(a)**:



II(a)

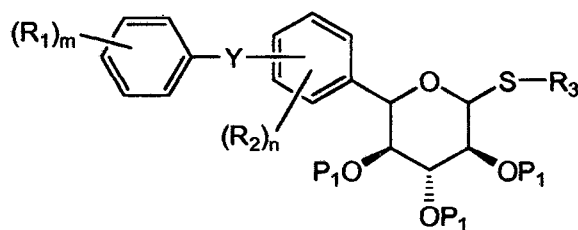
en donde Z_2 es S o SO.

21. El método de la reivindicación 20, en donde la oxidación se alcanza usando un compuesto de peróxido.
22. El método de la reivindicación 21, en donde el compuesto de peróxido es m-clorofenilperácido, ácido peracético, oxona, o una mezcla de peróxido de hidrógeno o complejo de peróxido de oxígeno (e.g. urea peróxido de hidrógeno) y un anhídrido de ácido (e.g. anhídrido ftálico).
23. El método de la reivindicación 3, el cual comprende adicionalmente la cristalización del compuesto de fórmula **I**.
24. El método de la reivindicación 23, en donde la

cristalización forma un co-cristal.

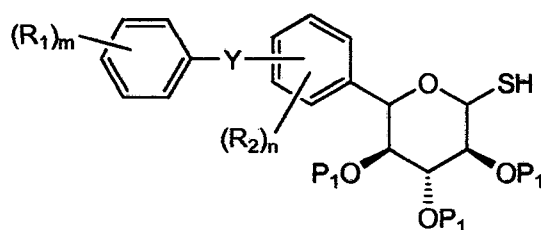
25. El método de la reivindicación 24, en donde el co-cristal se forma con un amino ácido (e.g. fenilalanina, L-fenilglicina, L-arginina).

5 26. Un método para preparar un compuesto de la fórmula **II(b)**:



II(b)

o una sal del mismo, que comprende el contacto de un compuesto de fórmula **II(c)**



II(c)

10 con un compuesto de la fórmula R_3X en condiciones suficientes para proporcionar el compuesto de formula **II(b)**, en donde;

X es Bromo, Yodo, alcanosulfoxi, o alcoxisulfoxi;

Y es O, S, NR_4 , o $C(R_4)_2$;

cada P_1 es independientemente un grupo protector hidroxilo

15 estable en condiciones de acidez:

cada R_1 es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, OR_4 , SR_4 , o alquilo opcionalmente sustituido;

cada R_2 es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, OR_4 , SR_4 , o alquilo opcionalmente sustituido;

R_3 es un alquilo, un arilo o un heterociclo opcionalmente sustituido;

cada R_4 es independientemente hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

5 n es 1-2; y

m es 1-2.

27. El método de la reivindicación 26, en donde X es Bromo.

28. El método de la reivindicación 26, en donde X es Yodo.

29. El método de la reivindicación 26, en donde X es sulfoxi.

10 30. El método de la reivindicación 26, en donde Y es $C(R_4)_2$.

31. El método de la reivindicación 26, en donde P_1 es $C(O)R_5$,
en donde R_5 es un alquilo, un arilo, un alquilarilo, o un
arilalquilo.

15 32. El método de la reivindicación 31, en donde P_1 es acetilo,
benzoilo, o pivaloilo.

33. El método de la reivindicación 26, en donde R_1 es OR_{1A} .

34. El método de la reivindicación 33, en donde R_{1A} es un
alquilo inferior opcionalmente sustituido.

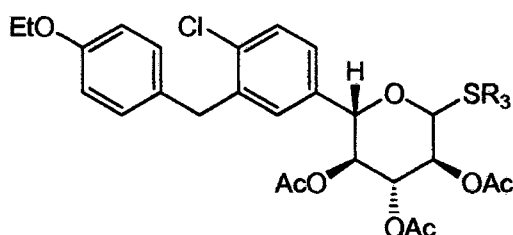
20 35. El método de la reivindicación 26, en donde R_2 es un
halógeno.

36. El método de la reivindicación 26, en donde R_3 es un
alquilo inferior (e.g. metilo, etilo).

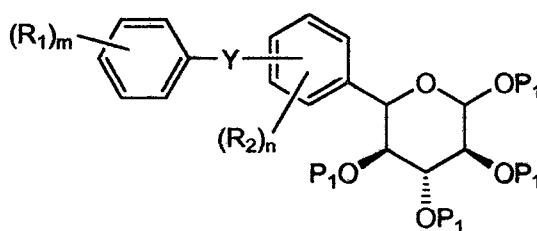
37. El método de la reivindicación 26, en donde R_4 es
hidrógeno.

25 38. El método de la reivindicación 26, en donde m es 1.

39. El método de la reivindicación 26, en donde n es 1.
40. El método de la reivindicación 26, en donde Y es CH₂, Z₁ es S, o SO₂, R₁ es etoxi, R₂ es cloro, y R₃ es metilo.
41. El método de la reivindicación 26, en donde Y es CH₂, Z₁ es S, o SO₂, R₁ es etoxi, R₂ es cloro, y R₃ es etilo.
42. El método de la reivindicación 26, en donde el compuesto de fórmula **II(b)** es de la fórmula:

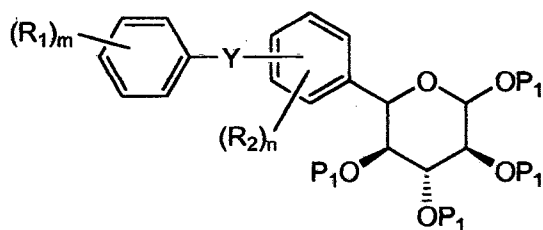


43. El método de la reivindicación 26, en donde el compuesto de fórmula **II(c)** se prepara al poner en contacto un compuesto de fórmula **II(d)**:

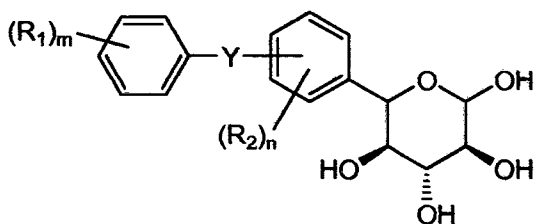
**II(d)**

con un ácido Lewis y tiourea en condiciones suficientes para proporcionar el compuesto de fórmula **II(c)**.

44. El método de la reivindicación 43, en donde el ácido de Lewis es trimetilsilil trifluorometanosulfonato.
45. Un método para preparar un compuesto de fórmula **II(d)**:

**II(d)**

o una sal del mismo, el cual comprende el contacto de un compuesto de fórmula **II(e)**:

**II(e)**

5 con una sal de P_1X''' en condiciones suficientes para la formación del compuesto de fórmula **II(d)**, en donde:

X''' es cloro, bromo, yodo, alquilcarboxi, alcanosulfoxi, o alcoxisulfoxi;

Y es O, S, NR_4 , o $C(R_4)_2$

10 cada P_1 es independientemente un grupo protector hidroxilo estable en condiciones de acidez:

cada R_1 es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, OR_4 , SR_4 , o un alquilo opcionalmente sustituido;

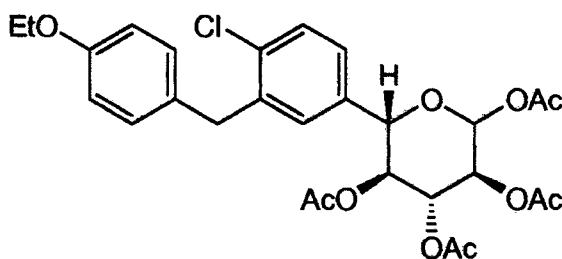
15 cada R_2 es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, OR_4 , SR_4 , o un alquilo opcionalmente sustituido;

cada R_4 es independientemente hidrógeno o un alquilo opcionalmente sustituido;

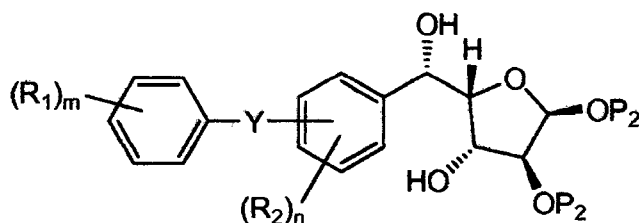
n es 1-2; y

m es 1-2.

46. El método de la reivindicación 45, en donde Y es $C(R_4)_2$.
47. El método de la reivindicación 45, en donde P_1 es $C(O)R_5$, en donde R_5 es un alquilo, un arilo, un alquilarilo o un arilalquilo.
- 5 48. El método de la reivindicación 45, en donde P_1 es un acetilo, un benzoilo, o un pivaloilo.
49. El método de la reivindicación 45, en donde X''' es cloro o acetoxi.
50. El método de la reivindicación 45, en donde R_1 es OR_{1A} .
- 10 51. El método de la reivindicación 45, en donde R_{1A} es un alquilo inferior opcionalmente sustituido.
52. El método de la reivindicación 45, en donde R_2 es halógeno.
53. El método de la reivindicación 45, en donde el compuesto
- 15 de fórmula **II(d)** es de la fórmula:

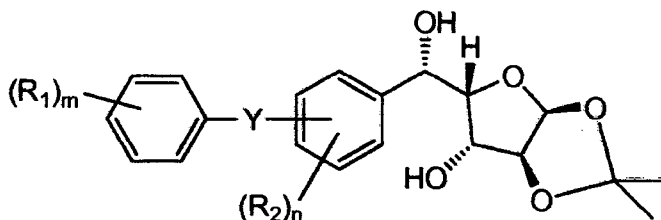


54. El método de la reivindicación 45, en donde la fórmula **II(e)** se prepara por contacto de un compuesto de fórmula
- 20 **III(a)** :

**III(a)**

con un ácido en condiciones suficientes para proporcionar un compuesto de fórmula **II(e)**, en donde cada P_2 es independientemente $C(O)R_6$, o ambos P_2 s se toman conjuntamente para proporcionar $C(R_6)_2$, en donde cada R_6 es independientemente alquilo, arilo, alquilarilo o arilalquilo.

55. El método de la reivindicación 54, en donde el compuesto de fórmula **III(a)** es de la fórmula:

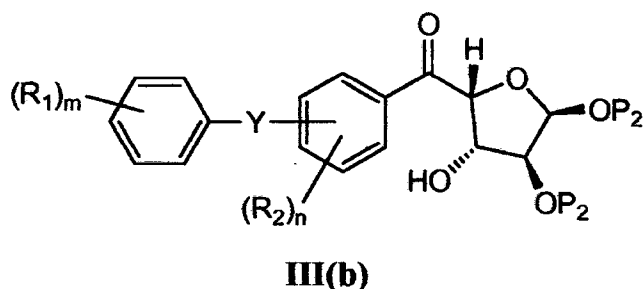


10

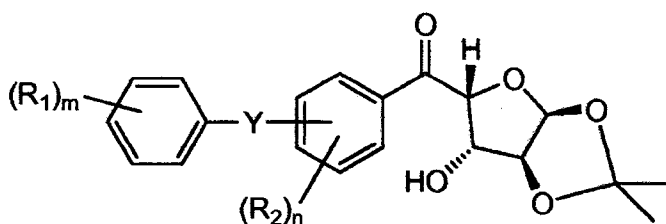
56. El método de la reivindicación 54, en donde el ácido es ácido acético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, o ácido toluensulfónico.

57. El método de la reivindicación 54, en donde el compuesto de fórmula **III(a)** se prepara por reducción de un compuesto de fórmula **III(b)**:

15

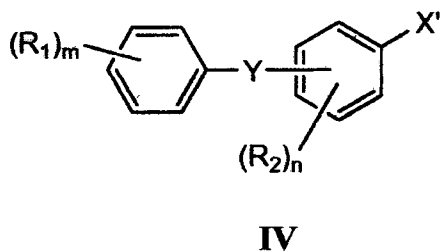


58. El método de la reivindicación 57, en donde el compuesto de fórmula **III(b)** es de la fórmula:

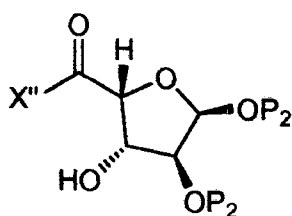


59. El método de la reivindicación 57, en donde la reducción se logra usando cloruro de cerio y borohidruro de sodio, un complejo de borano, reducción enzimática, hidrogenación, o hidrogenación de transferencia.

10 60. El método de la reivindicación 57, en donde el compuesto de fórmula **III(b)** se prepara por el contacto de un compuesto de fórmula **IV**:



15 con un compuesto de fórmula **V**:



V

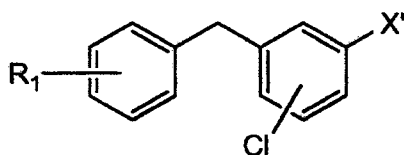
en condiciones suficientes para proporcionar un compuesto de fórmula **III(b)**, en donde: X' es bromo o yodo; y X'' es un grupo saliente (e.g. amino, alcoxi-amino, hidroxilo, halógeno, halógeno, 5 alcoxi, fenoxi, carboxi, sulfoxi).

61. El método de la reivindicación 60, en donde las condiciones suficientes para proporcionar el compuesto de fórmula **III(b)** comprenden el uso de un agente de metalación o de transmetalación.

10 62. El método de la reivindicación 61, en donde el agente de metalación es magnesio o litio.

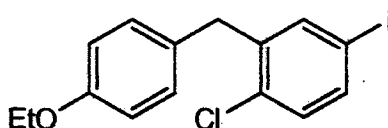
63. El método de la reivindicación 61, en donde el agente de transmetalación es un reactivo de magnesio (e.g. haluro de alquil magnesio, dialquil magnesio, haluro de litio y 15 trialquil magnesio) o un reactivo de organolitio (e.g. n-butil litio, sec-butil litio, t-butil litio).

64. El método de la reivindicación 60, en donde el compuesto de fórmula **IV** es de la fórmula:



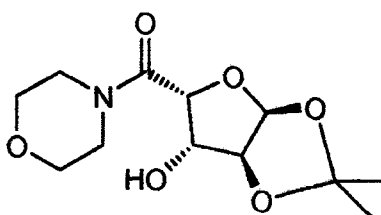
65. El método de la reivindicación 64, en donde el compuesto

de fórmula **IV** es de la fórmula:



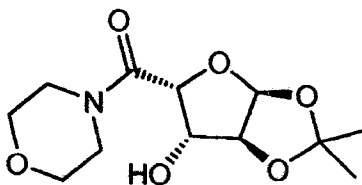
66. El método de la reivindicación 60, en donde X'' es amino
5 (e.g. morfolino).

67. El método de la reivindicación 66, en donde el compuesto
de fórmula **V** es de la fórmula:



10

68. Un método para preparar ((3aS,5R,6S,6aS)-6-hidroxi-2,2-
dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-il) (morfolin)
metanona:

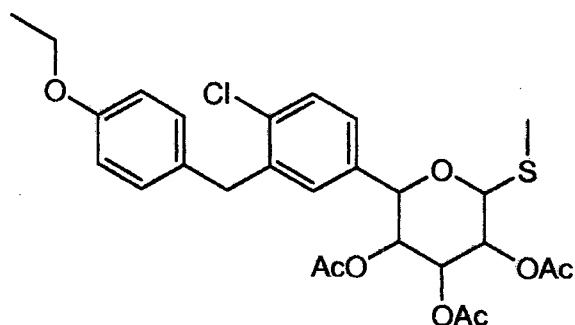


15 el cual comprende contactar el ácido (3aS,5R,6S,6aS)-6-hidroxi-
2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-carboxílico con
morfolina en condiciones suficientes para
proporcionar ((3aS,5R,6S,6aS)-6-hidroxi-2,2-imetiltetrahidrofuro
[2,3-d][1,3]dioxol-5-il) (morfolin)metanona.

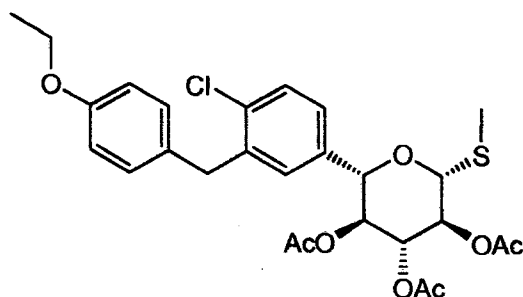
69. El método de la reivindicación 68, en donde el ácido (3aS,5R,6S,6aS)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-carboxílico se prepara por oxidación del (3aS,5S,6R,6aS)-5-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro [2,3-d][1,3]dioxol-6-ol en condiciones suficientes para proporcionar el ácido (3aS,5R,6S,6aS)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-carboxílico.

70. El método de la reivindicación 69, en donde el (3aS,5S,6R,6aS)-5-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro [2,3-d][1,3]dioxol-6-ol se prepara por ciclización de L-(-)-xilosa en presencia de acetona en condiciones suficientes para proporcionar (3aS,5S,6R,6aS)-5-(hidroximetil)-2,2-dimetil tetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-ol.

71. Un compuesto cristalino de la formula:



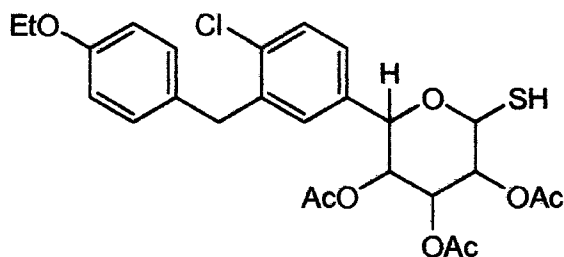
72. El compuesto de la reivindicación 71, el cual es de la fórmula:



73. El compuesto de la reivindicación 72, el cual tiene un patrón de difracción de sus polvos con rayos X que tiene uno o más picos en 7,7; 11,9; 12,4; 16,9; 19,5; 19,9; 21,9; 23,2; 24,1; y/o 27,7 grados 2θ .

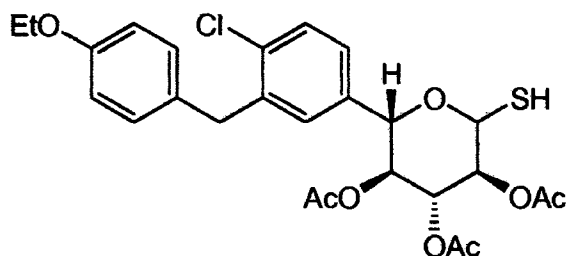
5 74. El compuesto de la reivindicación 72, la cual tiene un punto de fusión alrededor de los 156°C .

75. Un compuesto de fórmula:

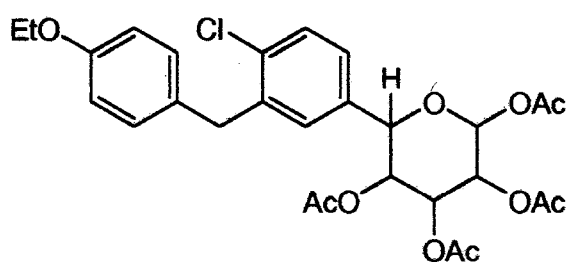


10 o una sal del mismo.

76. El compuesto de la reivindicación 75, la cual es de la fórmula:

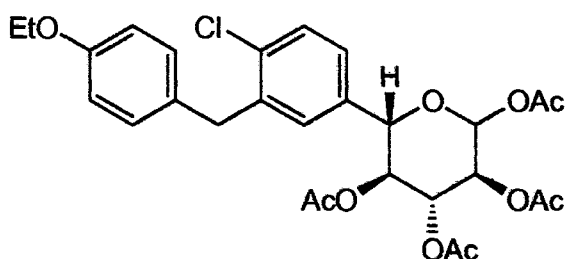


15 77. Un compuesto de la fórmula:

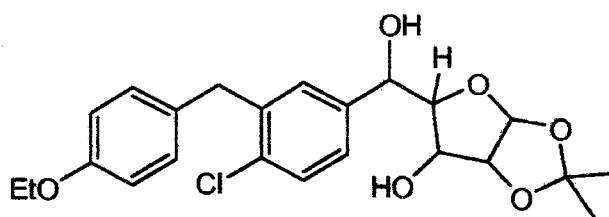


o una sal del mismo.

78. El compuesto de la reivindicación 77, la cual es de la
5 fórmula:



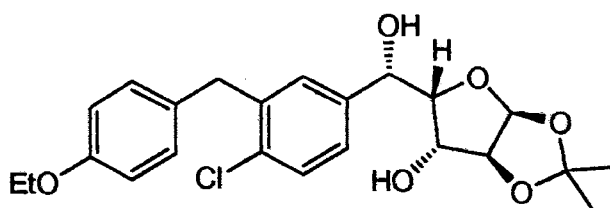
79. Un compuesto de la fórmula:



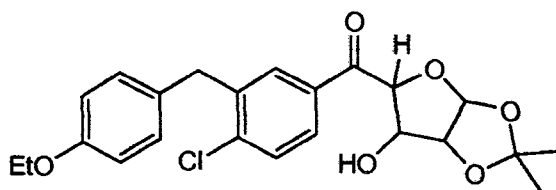
10

o una sal del mismo.

80. El compuesto de la reivindicación 77, la cual es de la
fórmula:



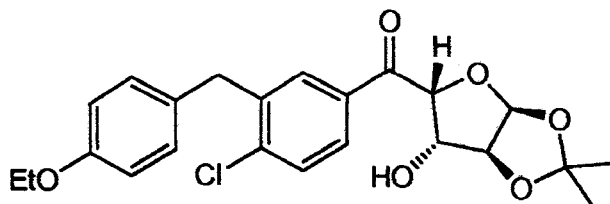
81. Un compuesto de la fórmula:



5

O una sal del mismo.

82. El compuesto de la reivindicación 81, el cual es de la fórmula:



10 83. El compuesto de la reivindicación 82, el cual está en forma cristalina

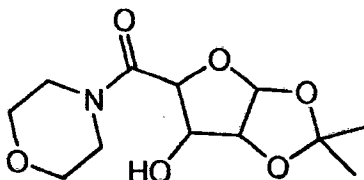
84. El compuesto de la reivindicación 83, el cual tiene un patrón de difracción de sus polvos con rayos X que tiene uno o más picos en 7,6; 13,2; 17,0; 17,4; 18,6; 19,5; 20,5; 20,8 y/o 23,2 grados 2θ .

15

85. El compuesto de la reivindicación 83, el cual tiene el

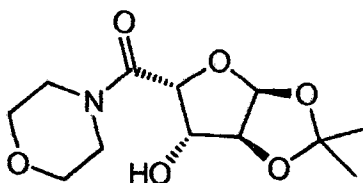
punto de fusión alrededor de los 113°C.

86. Un compuesto de la fórmula:



5 o una sal del mismo.

87. El compuesto de la reivindicación 86, el cual es de la fórmula:



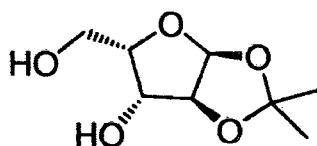
10 88. El compuesto de la reivindicación 87, que está en forma cristalina.

89. El compuesto de la reivindicación 88, el cual tiene un patrón de difracción de sus polvos con rayos X que tiene uno o más picos en 9,0; 16,9; 17,6; 18,2; 18,4; 18,8 y/o 22,7

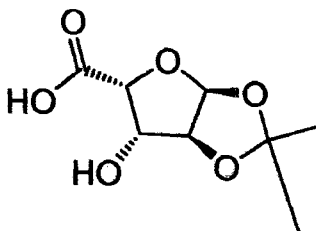
15 grados 2θ.

90. El compuesto de la reivindicación 88, el cual tiene un punto de fusión alrededor de los 136°C.

91. Un compuesto de la fórmula

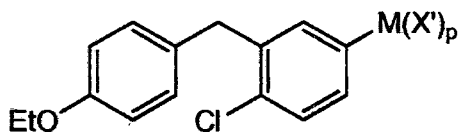


92. Un compuesto de la fórmula:



93. Un compuesto de la fórmula:

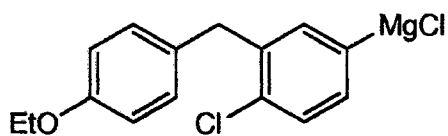
5



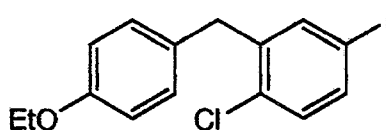
donde M es Na, K, Li, o Mg, X' es cloro, bromo o yodo y p es 0-2.

94. El compuesto de la reivindicación 93, en donde M es Mg.

10 95. Un compuesto de la fórmula:



96. Un compuesto de la fórmula:



o una sal del mismo.

97. El compuesto de la reivindicación 96, el cual está en forma cristalina.

5 **98.** El compuesto de la reivindicación 97, el cual tiene un patrón de difracción de sus polvos con rayos X que tiene uno o más picos en 5,1; 13,5; 15,2; 20,3; 22,2 y/o 27,0 grados 2 θ .

99. El compuesto de la reivindicación 97, el cual tiene un
10 punto de fusión alrededor de los 65°C.

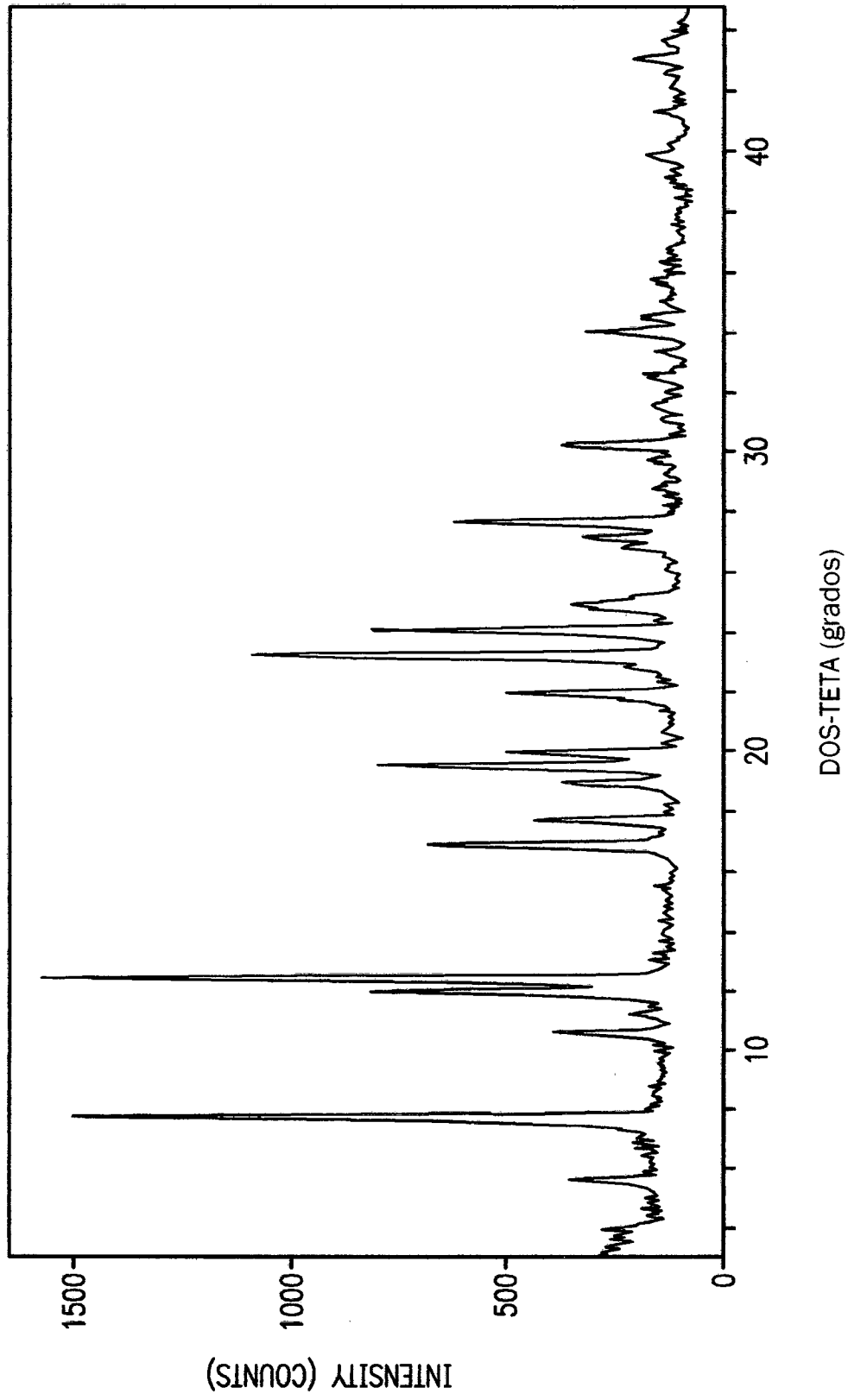


FIG. 1

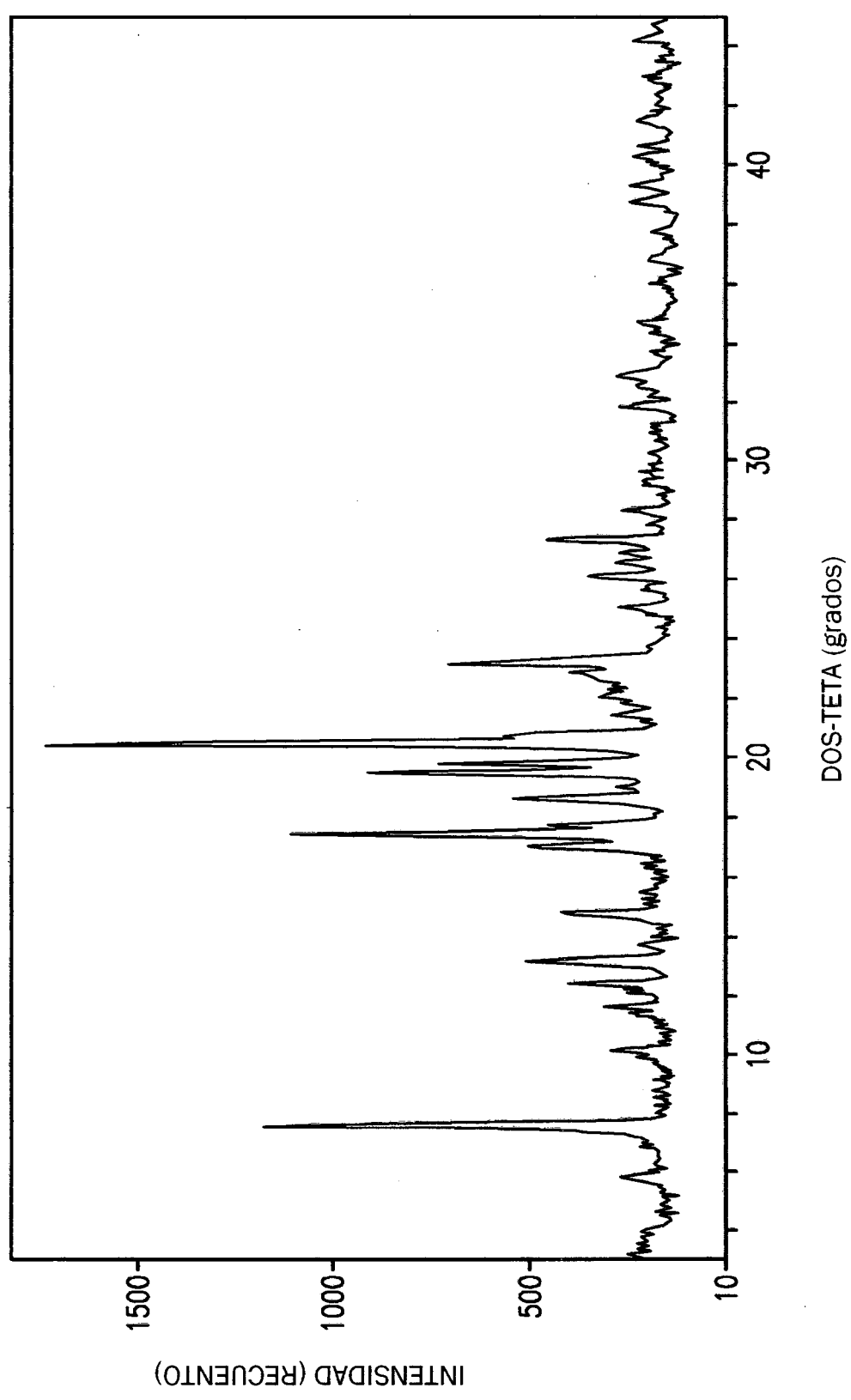


FIG. 2

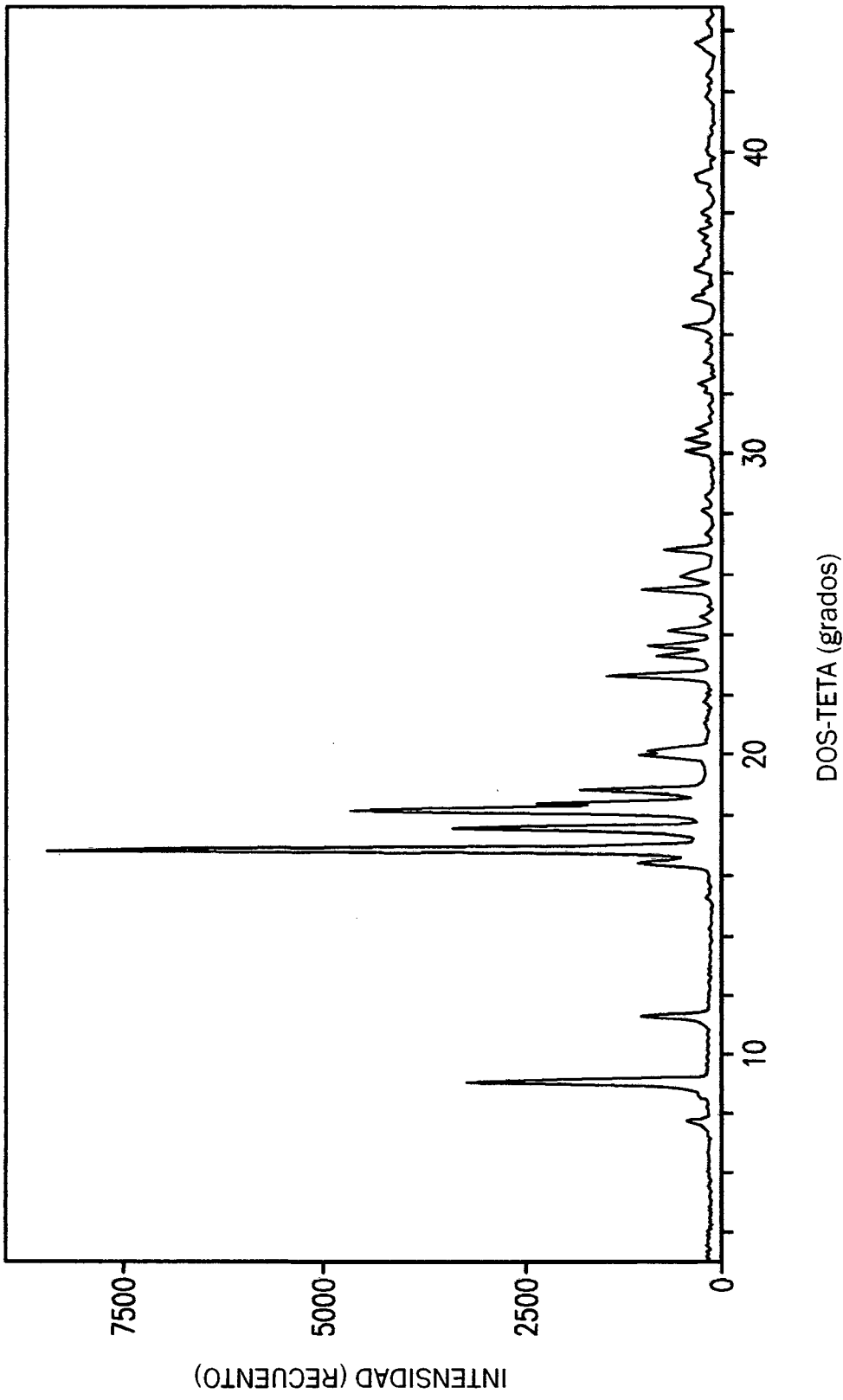


FIG. 3

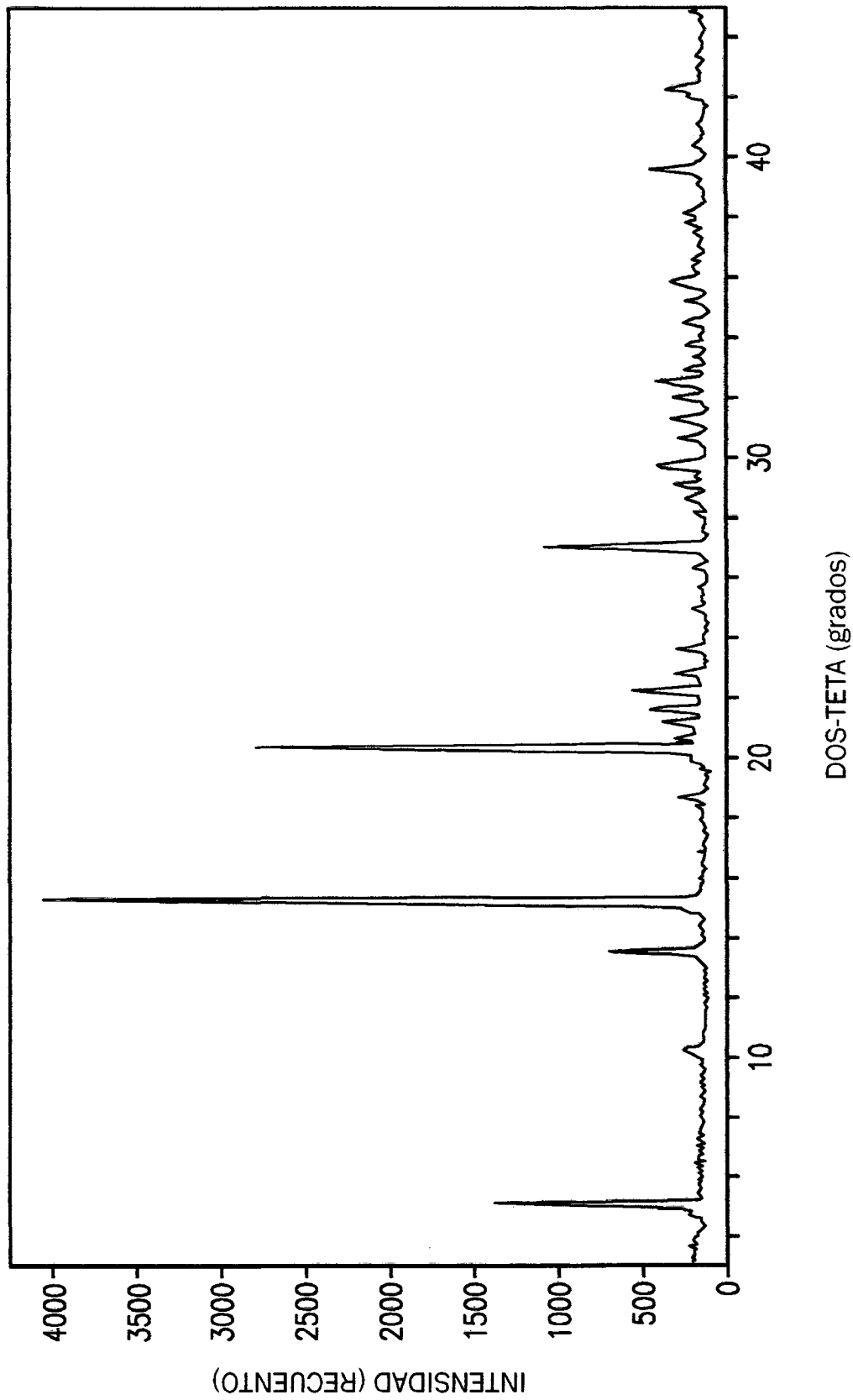


FIG. 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/070250

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07H5/04 C07H7/04 C07H9/04 C07H15/04				
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07H				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
X	US 2002/137903 A1 (ELLSWORTH BRUCE [US] ET AL) 26 September 2002 (2002-09-26) cited in the application column 22, line 60 - line 65	93		
X	NICOLA J. DAVIES, SABINE L. FLITSCH: "Selective Oxidation of Monosaccharide Derivatives to Uronic Acids" TETRAHEDRON LETTERS, vol. 34, no. 7, 1993, pages 1181-1184, XP002502327 cited in the application compounds 5, 11 ----- -/--	91, 92		
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.				
* Special categories of cited documents : <table border="0"> <tr> <td> "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed </td> <td> "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family </td> </tr> </table>			"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family			
Date of the actual completion of the international search 4 November 2008		Date of mailing of the international search report 19/11/2008		
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Nikolai, Joachim		

130

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2008/070250

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 2008/109591 A (LEXICON PHARMACEUTICALS INC [US]; GOODWIN NICOLE [US]; HARRISON BRYCE) 12 September 2008 (2008-09-12) example 1, step D; example 5, steps A,B; example 14	71-74, 77,78,93
P,X	WO 2008/042688 A (LEXICON PHARMACEUTICALS INC [US]; HARRISON BRYCE A [US]; KIMBALL S DAV) 10 April 2008 (2008-04-10) scheme 1; example 1, step D; example 5, steps A,B; example 14	45-58, 71-74, 77,78,93

131

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

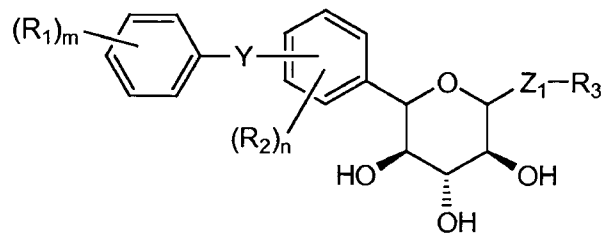
PCT/US2008/070250

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2002137903 A1	26-09-2002	US 6414126 B1	02-07-2002
WO 2008109591 A	12-09-2008	US 2008221164 A1	11-09-2008
WO 2008042688 A	10-04-2008	US 2008113922 A1	15-05-2008

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) Prioridad (32) Fecha (33) País 60/952,122 26/07/2007 US	(51) Int Cl: C07H 005/004 (71) Solicitante(s) LEXICON PHARMACEUTICALS, INC. (72) Inventor(es) NICOLE CATHLEEN GOODWIN Y OTROS (74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 26/02/2010 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 17/07/2008 No. de solicitud PCT/US2008/070250	(87) Publicación internacional Fecha: 29/01/2009 N° publicación: WO 2009/014970 A1
(54) Título: MÉTODOS Y COMPUESTOS ÚTILES PARA PREPARAR INHIBIDORES DEL CO-TRANSPORTADOR 2 SODIO GLUCOSA	

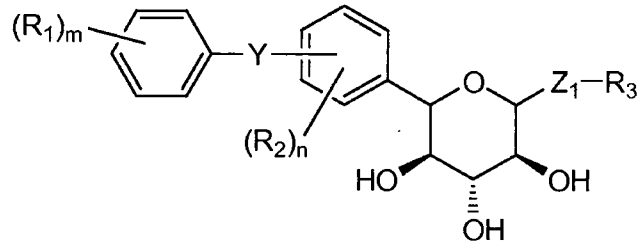
Reivindicación(es):

1. Un co-cristal de un compuesto de fórmula I:



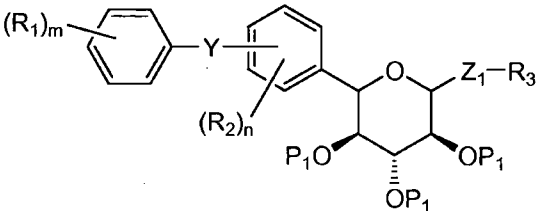
I

- y un amino ácido farmacéuticamente aceptable.
2. El co-cristal de la reivindicación 1, en donde el amino ácido farmacéuticamente aceptable es L-fenilalanina, L-fenilglicina o L-arginina.
3. Un método de preparación de un compuesto de la fórmula I:



I

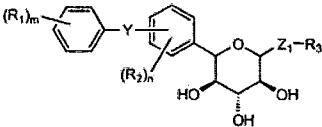
o una sal del mismo; el cual comprende el contacto de un compuesto de la fórmula II:



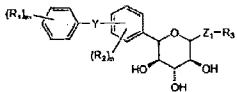
II

con una base en condiciones suficientes para proporcionar el compuesto de la fórmula I, en donde:
Y es O, S, NR4, o C(R4)2
Z1 es O, S, SO, o SO2

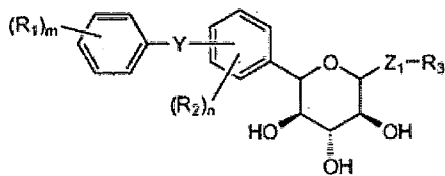
cada P1 es independientemente un grupo protector hidroxilo estable en condiciones de acidez;
cada R1 es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, OR1A, SR1A, o un alquilo opcionalmente sustituido;
cada R1A es independientemente hidrógeno o, un alquilo o un arilo opcionalmente sustituido;
cada R2 es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, OR2A, SR2A, o un alquilo opcionalmente sustituido;
cada R2A es independientemente hidrógeno o, un alquilo o un arilo opcionalmente sustituido;



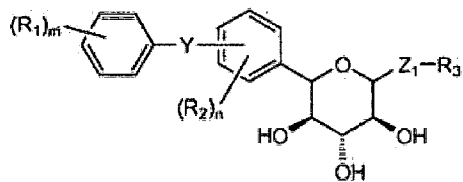
(II)



(I)



(I)



(II)

134

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 12,292
FECHA : FEBRERO 15 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-022864- -00000-0000

Fecha: 2010-02-25 17:15:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 135

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175529583	15/02/2010	40,410,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

001 17128-841-006-0

125.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 14,477
FECHA : FEBRERO 22 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-022864- -00000-0000

Fecha: 2010-02-25 17:15:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 135

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175552554	22/02/2010	57,025,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
89	50005-01-01	SOLICITUDES	*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL
			2,314,000.00
			TOTAL : \$ 2,314,000.00

SON: DOS MILLONES TRESCIENTOS CATORCE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

0010:17128-841-006-0

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-022864- -00000-0000

Fecha: 2010-02-25 17:15:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 135

☐

Indicación que se solicita una patente.

☐

Datos de identificación del solicitante o de la perso.

☐

Descripción de la invención

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa

☐

Incompleta

☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐

Indicación que se solicita una PCT

☐

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa

☐

Incompleta

☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita Diseño industrial

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa

☐

Incompleta

☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica de un esquema de trazado

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa

☐

Incompleta

☐



Bogotá,
2020

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
LEXICON PHARMACEUTICALS, INC

REFERENCIA	Radicación No.	10 22864
	Solicitud internacional	PCT/US2008/070250
	Fecha inicio fase nacional	26/02/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	04800

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

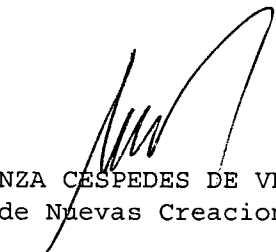
En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

Continúa en la página siguiente...



Radicación No.:10 22864


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 09 ABR. 2010
adpall