



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTA - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIP – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

Bogotá D.C., 22 de diciembre de 2025

Señores
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Ciudad

REFERENCIA: Expediente No. NC2022/0011686
TÍTULO: “INTERMEDIO ÚTIL PARA LA SÍNTESIS DE UN INHIBIDOR DE SGLT Y MÉTODO PARA PREPARAR UN INHIBIDOR DE SGLT UTILIZANDO EL MISMO”
SOLICITANTE: DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO. LTD.
TRÁMITE: Respuesta a Concepto Técnico notificado mediante Oficio No. 12824 de 11 de agosto de 2025.

CLEMENCIA DELGADO VILLEGAS, Abogada, mayor y vecina de Bogotá D.C., identificada con cédula de Ciudadanía No. 51.663.741, con Tarjeta Profesional No. 43.307 del Consejo Superior de la Judicatura, me dirijo a su Digno Despacho para manifestarle que en mi condición de apoderada de la sociedad **DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO. LTD.**, dentro del término legal, presento respuesta a Concepto Técnico notificado mediante Oficio No. 12824 de 11 de agosto de 2025.

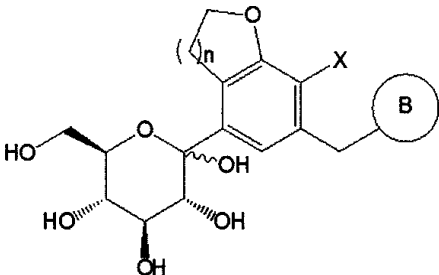
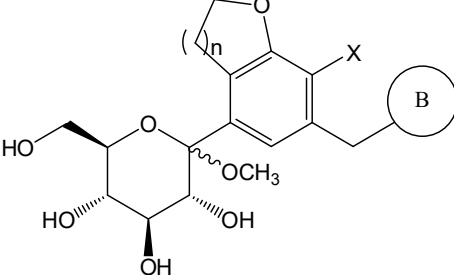
1. DE LA SOLICITUD DE PATENTE

1.1. MODIFICACIONES AL CAPITULO REIVINDICATORIO.

En primer lugar, el Solicitante modifico el **Capítulo Reivindicatorio** el cual contiene los siguientes cambios:

- La **Reivindicación 1** se ha modificado para limitar la definición de n, X y B.

- La **Reivindicación 2** se ha **modificado para incorporar las limitaciones** de la Reivindicación 3 original.
- Como consecuencia, la **Reivindicación original 3 se ha eliminado** y el resto de las reivindicaciones y su dependencia se ha reenumerado.
- La **Reivindicación 4** corresponde a la **Reivindicación original 5** en la que **se ha limitado la definición de n, X y B.**
- La **Fórmula química 6 se ha corregido en las Reivindicaciones** tal como se muestra en la siguiente tabla:

Fórmula Química 6 original	Fórmula Química 6 corregida
	

Esta modificación se ha realizado para **corregir un error obvio en la Fórmula Química 6** incluida originalmente en la solicitud de patente. En concreto, en la posición 2 del tetrahydrofurano aparecía un grupo hidroxilo (-OH) en lugar de un **grupo metoxilo (-OMe)**, como se indica ahora en la **fórmula corregida**.

A la vista del contenido de la patente, una persona versada en la materia podría deducir de forma clara que existía un error en la Fórmula Química 6 original y que la fórmula correcta sería la que se indica ahora en el documento adjunto. En particular, este error y su corrección se pueden deducir claramente:

- a **partir de la solicitud de patente**, cuando se describe que el **compuesto de Fórmula Química 6 se obtiene tras ciclar y metoxilar**



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTA - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIPI – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

el compuesto de **Fórmula Química 5** y, por tanto, **debe tener un grupo metoxilo;**

- a la vista del **Esquema 2** y los ejemplos de la solicitud de patente donde se observa que el **compuesto 5 (que se correspondería con la Fórmula Química 6 según la secuencia del método de síntesis de la invención)** tiene un grupo metoxilo (-OMe) en esa posición;
- en la solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad **KR10-2020-0024525** (véase el documento de prioridad adjunto, página 54-17) figuraba de forma correcta la **fórmula química 6**, tal como se ha corregido ahora.

Por lo tanto, **esta modificación debe aceptarse** pues se corresponden con la **corrección de un error obvio** que de ninguna manera implica una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

Adicionalmente, el solicitante ha **modificado la MEMORIA DESCRIPTIVA** el cual contiene los siguientes cambios:

- Se ha **corregido la Fórmula química 6** (página 10), con base a los motivos indicados anteriormente con relación a las reivindicaciones.

Las **modificaciones efectuadas al CAPÍTULO REIVINDICATORIO** cumplen con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial. Por el contrario, éstas **corresponden a una limitación de la materia reivindicada.**

1.2. REIVINDICACIONES (Art. 30 Decisión 486)

El Examinador objeto el capítulo reivindicatorio porque:

- i) *“El capítulo reivindicatorio no es claro, toda vez que los elementos esenciales de la invención, que deberían ser parte de la reivindicación principal, se encuentran distribuidos en diferentes reivindicaciones, por ejemplo, la reivindicación 2 reclama un método que comprende la etapa de reaccionar el compuesto 4 para preparar el compuesto 5, en la reivindicación 5 se menciona que el compuesto 5 se cicla para proporcionar el compuesto 6, en la reivindicación 6 el compuesto 6 se reduce para proporcionar el compuesto 7 y en la reivindicación 7 se prepara el compuesto 8.*
- ii) *Los términos “uno o más” y “o” mencionados en las reivindicaciones 1, 2 y 5 son relativos por lo cual, no permiten distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlos por términos o rangos concretos.*
- iii) *En la reivindicación 2 debe incorporar todas las etapas descritas de las reivindicaciones 5 a 7, de modo que el proceso quede completamente estructurado y que encuentre debido sustento en la descripción. De igual manera, el compuesto 8 mencionado en la reivindicación 1 no está debidamente vinculado con las demás reivindicaciones, lo que genera ambigüedad. En el esquema de reacción encontrada en la descripción se observa una secuencia definida de pasos, por lo que las reivindicaciones deberían redactarse de manera que reflejen dicha secuencia.*
- iv) *Las reivindicaciones 1 a 7 no son concisas porque las definiciones de B, X, n, reacciones de desprotección, apertura de anillo, condiciones ácidas, cristalizar el producto de reacción, tratamiento con un disolvente de cristalización, ciclar, metoxilar, reducir el compuesto, introducir un grupo protector y desproteger el compuesto comprenden un número muy extenso de alternativas, lo que impide establecer claramente el alcance de la protección.*
- v) *Las reivindicaciones 1 a 7 no están debidamente sustentadas en la descripción porque las definiciones de B, X, n, reacciones de desprotección, apertura de anillo, condiciones ácidas, cristalizar el producto de reacción, tratamiento con un disolvente de cristalización, ciclar, metoxilar, reducir el compuesto, introducir un grupo protector y desproteger el compuesto son términos muy amplios y no existe evidencia de que todos ellos conserven las mismas propiedades, se sugiere restringir a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados, es decir, que se encuentren debidamente sustentados*



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTA - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIPI – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

R/: El solicitante con el ánimo de facilitar el trámite de la solicitud, se permite responder a la objeción de la siguiente manera:

- i) En primer lugar, no comparto la opinión del Examinador de que es necesario incorporar todas las etapas de las Reivindicaciones 5 a 7 en la Reivindicación 2 para “completar” el método. **La Reivindicación 2 se dirige a un método para la preparación del intermedio de Fórmula Química 5.** Por otro lado, la **Reivindicación 5** (y sus reivindicaciones dependientes) **se refieren a un método para preparar el compuesto final de Fórmula Química 1, utilizando el intermedio de Fórmula Química 5.**

Por lo tanto, los elementos técnicos y los **objetivos de protección de las Reivindicaciones 2 y 5 son diferentes**. Incorporar todos los pasos de las Reivindicaciones 5 a 7 en la Reivindicación 2 reduciría de manera injustificada el alcance de la protección del método de preparación del intermediario de la fórmula química 5 y dificultaría la protección efectiva del núcleo de la invención. Esto también facilitaría que terceros eludieran las Reivindicaciones modificando los pasos posteriores a la preparación de la fórmula química 5, aunque siguieran explotando el intermediario inventivo, que constituye la invención desarrollada por el solicitante.

Por lo cual, la petición del Examinador de fusionar las Reivindicaciones 2 y 5 no sólo no es legalmente necesaria, sino que además daría lugar



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTA - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIPI – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

a una restricción injustificada de los derechos del solicitante. Por el contrario, las **Reivindicaciones 2 y 5 deben seguir siendo Reivindicaciones independientes separadas**, ya que protegen invenciones diferentes: una se refiere a la preparación del producto intermedio y la otra a la preparación del producto final utilizando ese producto intermedio.

- ii) En vista de las **modificaciones realizadas en las reivindicaciones**, los **términos objetados se han eliminado**, por lo que la objeción ha quedado superada.
- iii) No comparto la opinión del Examinador. Las **Reivindicaciones 2 y 5** reclaman un método y lo definen en base a las etapas necesarias para llevar a cabo dicho método. Las características de compuesto que se mencionan en estas reivindicaciones son necesarias para comprender la estructura de los compuestos que se forman en las diferentes etapas del método.
- iv) y v) Con respecto a la supuesta falta de concisión y sustento, en primer lugar, me permito llamar la atención del Examinador sobre las **modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio, en el cual se ha limitado considerablemente la definición de B, X y n**. El resto de elementos técnicos del procedimiento definidos en las Reivindicaciones son perfectamente conocidos por el experto en la materia y se pueden variar ampliamente sin afectar al objeto de la presente invención. Adicionalmente, señalo que el **Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto** es adecuado al sustento de los



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTA - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIPI – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

ejemplos del Capítulo Descriptivo. En este sentido, respetuosamente me permito señalar al Examinador que el alcance de la materia reivindicada no se debe restringir exclusivamente a los ejemplos. Un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecte a su patentabilidad. Con relación a esto, llamo la atención sobre las disposiciones del Instructivo para el Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelos de Utilidad en donde se establece que:

“... se presentará un requerimiento al solicitante que sugiera restringir la solicitud a una generalización razonable del tipo de compuestos que ha sido sintetizado o probado, pero no se trata de requerir para que se restrinja sólo a los ejemplos”

(Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, 2014, Sección 3.3.4.1.)

En atención a lo anterior, no existe requerimiento legal alguno que determine que los Ejemplos deban ilustrar todas y cada una de las variaciones de los diferentes elementos del método de la presente invención, ya que lo fundamental es que el Capítulo Descriptivo proporcione la información necesaria para que la persona medianamente versada en la materia pueda ejecutar la invención. Vale la pena recordar que la función de los ejemplos es estrictamente ilustrativa y de ninguna manera puede considerarse como el único alcance reivindicable posible.

Teniendo en cuenta lo anterior, el solicitante sostiene que el **alcance de las reivindicaciones es proporcional a los ejemplos de la especificación**. De este modo, me permito afirmar que el **Capítulo Reivindicatorio Modificado** adjunto **cumple con los requisitos de claridad, concisión y soporte**

establecidos en el artículo 30 de la Decisión 486, permitiéndole a la persona medianamente en la materia no sólo entender clara e inequívocamente el alcance reclamado, sino también reproducir la invención a partir de la información contenida en el **Capítulo Descriptivo** y sus conocimientos del campo técnico sin tener que recurrir a experimentación adicional excesiva.

1.3. UNIDAD DE INVENCION (Art. 25 Decisión 486)

En el Oficio emitido, el Despacho consideró que la solicitud se refería a dos - grupos inventivos:

- **Grupo inventivo 1:** Compuesto de fórmula química 5, proceso para su preparación y su relación para preparar el compuesto de fórmula química 8 (reivindicaciones 1 a 2 y 5 a 7).
- **Grupo inventivo 2:** Forma cristalina del compuesto de fórmula química A y el proceso para su elaboración (reivindicaciones 3 a 4 y 8 a 10).

En las **Reivindicaciones modificadas** adjuntas, la **Reivindicación 2** es una **Reivindicación independiente** dirigida a “Un método para preparar un compuesto de fórmula química 5”, y las **Reivindicaciones 3 y 4** son **Reivindicaciones dependientes** que especifican aún más este mismo método al definir adicionalmente una etapa de cristalización y las condiciones relacionadas. Por lo tanto, las **Reivindicaciones 2 a 4** se refieren todas a una misma invención, a saber, un **método para preparar el compuesto de fórmula 5**. Las **Reivindicaciones 3 y 4** no constituyen una invención diferente por el mero hecho de que **describan una etapa de cristalización**.

Además, **todas las Reivindicaciones de la presente solicitud** están vinculadas en torno a la **característica técnica especial común del compuesto de fórmula**



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTA - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIPI – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

química 5. El grupo inventivo 2, en concreto, se refiere a (i) el método para preparar el compuesto de la fórmula química 5 (Reivindicaciones 3 y 4, dependientes de la Reivindicación 2) y (ii) la forma cristalina de una realización específica derivada del compuesto de fórmula química 5 (Reivindicaciones 8 a 10 relativas a la forma cristalina de la fórmula química A). En otras palabras, las Reivindicaciones están interconectadas a través del compuesto de la fórmula química 5 como compuesto intermedio central, y el grupo inventivo 2 se refiere al proceso de preparación del compuesto de la fórmula química 5 y a una forma cristalina de una realización particular obtenida a partir de este compuesto.

Por lo tanto, la **objeción de falta de unidad no está justificada**, ya que las **Reivindicaciones adjuntas comparten una característica técnica especial común (el compuesto de fórmula química 5) y se basan en un ÚNICO CONCEPTO INVENTIVO** general centrado en este compuesto.

Por lo anterior, el solicitante pone a consideración del Despacho un **NUEVO CAPITULO REIVINDICATORIO** el cual consta de **nueve (9) nuevas Reivindicaciones** en cinco folios. Se adjunta el recibo de la Tasa legal por concepto de modificación de Reivindicaciones.

2. ANÁLISIS DE PATENTABILIDAD.

NIVEL INVENTIVO (Art. 18 D486)

El Examinador objeto el **nivel inventivo** de las Reivindicaciones 1 a 2 y 5 a 7 con



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTA - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIPI – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

los documentos **D1 (WO2020036382)** y **D2 (Metil D. S. et al. Organic Process Research & Development)** porque:

“D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga un compuesto intermedio derivado de dihidrobenzofurano útil para sintetizar un inhibidor de SGLT (cotransportador de sodioglucosa) (resumen, paginas 2, 3 y 15)”.

“La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el compuesto divulgado en D1, consiste en que el anillo derivado de piranosa se encuentra abierto en la estructura molecular”.

“Sin embargo, el incluir un derivado de piranosa abierta, ya está divulgado en D2 que se refiere a un método para preparar un inhibidor de SGLT, donde uno de los compuestos intermedios comprende un derivado de piranosa abierta (pág. 29). Es importante mencionar que D2 enseña que los derivados de azúcar (piranosa) al disolverse en solución, se encuentran en mezclas de formas tautoméricas, es decir en la forma de piranosa de seis miembros (anillo) y en la forma de cadena abierta, por lo tanto, es de esperarse que, aunque D1 no muestre específicamente el compuesto, este se encuentra tácitamente en el método descrito, toda vez que, el compuesto de fórmula de 9a se disuelve en condiciones ácidas y en metanol. Sin embargo, el incluir un derivado de piranosa abierta, ya está divulgado en D2 que se refiere a un método para preparar un inhibidor de SGLT, donde uno de los compuestos intermedios comprende un derivado de piranosa abierta (pág. 29). Es importante mencionar que D2 enseña que los derivados de azúcar (piranosa) al disolverse en solución, se encuentran en mezclas de formas tautoméricas, es decir en la forma de piranosa de seis miembros (anillo) y en la forma de cadena abierta, por lo tanto, es de esperarse que, aunque D1 no muestre específicamente el compuesto, este se encuentra tácitamente en el método descrito, toda vez que, el compuesto de fórmula de 9a se disuelve en condiciones ácidas y en metanol.”.

“En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir el derivado de piranosa abierta del D2 en el compuesto de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia”.

“ (...)”

“Sin embargo, el incluir agua, ya está divulgado en D2 que se refiere a un método para preparar un inhibidor de SGLT, donde el compuesto intermedio derivado de piranosa se disuelve en una solución que contiene agua (páginas 32 y 33). Es importante mencionar que D2 enseña que los derivados de azúcar (piranosa) al disolverse en solución, se encuentran en mezclas de formas tautoméricas, es decir en la forma de anillo de piranosa y en la forma de cadena abierta, por lo tanto, es de esperarse que, aunque D1 no muestre específicamente el compuesto en forma abierta, este se encuentra en el método descrito, toda vez que, el compuesto de fórmula de 9a se disuelve en condiciones ácidas y en metanol.

“En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir el agua y el compuesto derivado de piranosa abierto en su estructura molecular del D2 en el método de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 2. Por lo cual se considera obvia”.

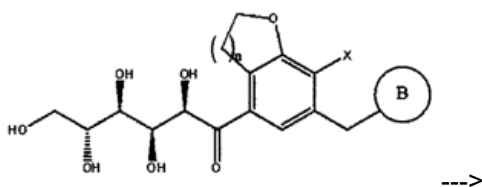
“De igual manera el método reclamado de la reivindicación independiente 5 y sus reivindicaciones dependientes 6 a 7, no tiene nivel inventivo porque las etapas de ciclar el compuesto en condiciones ácidas; metoxilar el compuesto intermedio derivado de piranosa bajo condiciones ácidas y en presencia de un disolvente seleccionado de metanol y recrystalizar sus productos intermedios ya están sugeridas en D1 y D2 (D1: resumen, páginas 2, 3, 15 y reiv. 11. D2: páginas 29 a 33 y 37). y porque no hay evidencia del efecto logrado por el cristal reivindicado.

R/: Nuestro poderdante se permite manifestar en cuanto a las objeciones de **falta de nivel inventivo** por parte del Examinador, lo siguiente:

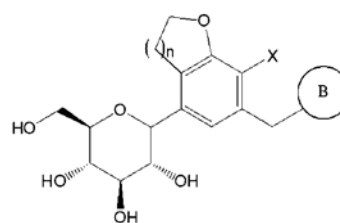
Respetuosamente señalo que el **Capítulo Reivindicatorio Modificado** cumple con el requisito de nivel inventivo por los siguientes motivos.

La presente invención se basa en el compuesto de **Fórmula química 5** como intermedio útil para la síntesis de un compuesto de **Fórmula química 1**.

[Fórmula química 5]



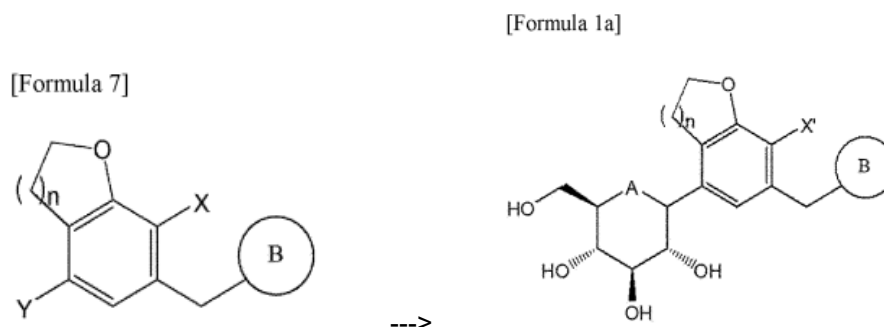
[Fórmula química 1]



El documento **D1** podría considerarse como el documento más cercano del estado de la técnica, puesto que también describe la preparación de un compuesto de fórmula química 1 según la presente invención.

Visite nuestra página web: www.mdelaw.com

La presente invención se diferencia del documento **D1** por el uso del compuesto de Fórmula química 5 como intermedio. Por el contrario, el documento **D1** se refiere fundamentalmente a un método de preparación del compuesto de Fórmula 7 y su posterior transformación en un compuesto de fórmula 1a.



Para transformar el compuesto de Fórmula 7 en el compuesto final de Fórmula 1a, el documento **D1** describe la misma secuencia sintética que la solicitud de patente **KR 2017-0142904**, citada en los antecedentes de la presente solicitud, y que se recoge en el Esquema 1 de la presente solicitud de patente. En este sentido, véase, por ejemplo, el párrafo [0049] de **EP3838894** (equivalente en inglés del documento **D1**), en el que se menciona la conversión del compuesto de Fórmula 7 en el compuesto de Fórmula 1, mediante el procedimiento descrito en la solicitud de patente **KR 2017-0142904**; y los párrafos subsiguientes en los que la reacción del compuesto de Fórmula 7 (c1 en el Esquema 1 de la presente solicitud) con un compuesto de Fórmula 8 (c2 en el Esquema 1 de la presente solicitud) para dar un compuesto de Fórmula 9a (c3 en el Esquema 1 de la presente solicitud), su conversión en un compuesto de Fórmula 9b (c5 en el Esquema 1 de la presente solicitud), transformación en un compuesto de



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTÁ - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIPI – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

Fórmula 9c (c6 en el Esquema 1 de la presente solicitud), posterior conversión en un compuesto de Fórmula 9e (c7 en el Esquema 1 de la presente solicitud), y obtención de un compuesto de Fórmula 9f (c8 en el Esquema 1 de la presente solicitud).

Por lo tanto, la información proporcionada por el documento **D1** con relación a la preparación de un compuesto de fórmula química 1 según la presente invención se corresponde con la de la solicitud de patente **KR 2017-0142904**. Tal y como se explica en la presente solicitud y se muestra en el Ejemplo experimental 3 (Tabla 2) de la presente solicitud, **el procedimiento de la presente solicitud** (utilizando un compuesto de Fórmula química 5 como intermedio) **permite obtener un mayor control de impurezas relacionadas, incluso con una única purificación**, en comparación con el procedimiento de síntesis como el del documento **D1** tras realizar tres etapas de purificación.

Esta mejora del procedimiento de la presente invención, se logra mediante el uso del compuesto de Fórmula química 5 como intermedio. Este compuesto permite llevar a cabo la cristalización selectiva de una forma tautomérica (el compuesto con anillo abierto de Fórmula 5) frente al tautómero de anillo cerrado (compuesto de Fórmula 5R), dando lugar así a un mejor control, purificación y calidad del producto final de Fórmula química 1.

Por lo tanto, el **problema que resuelve la presente invención** frente al documento **D1** es el de proporcionar un intermedio y un procedimiento de preparación del compuesto de Fórmula química 1 mejorado.

Visite nuestra página web: www.mdelaw.com



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTÁ - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIP – AIPPI – ACPI
AAPI – ABPI – ABAP

El documento **D1** no menciona ni sugiere el uso del intermedio de Fórmula 5 y, menos aún, que esta forma de piranosa de cadena abierta pudiera ser aislada, purificada o utilizada como intermedio y que, además, diera lugar a un procedimiento mejorado, permitiendo un mejor control de impurezas relacionadas. Por lo tanto, las **Nuevas Reivindicaciones tienen NIVEL INVENTIVO** frente al documento **D1**.

El documento **D2** describe a un procedimiento de síntesis de canagliflozina y, por tanto, **no se refiere a la preparación de un compuesto de Fórmula química 1 según la presente invención.**

Aunque el documento **D2** describe el uso de un intermedio de cadena abierta (compuesto 12 del documento **D2**) para la síntesis de canagliflozina, **puesto que la canagliflozina y el compuesto de Fórmula química 1 de la presente invención son claramente diferentes, no sería posible para el experto en la materia sacar ninguna conclusión del documento D2 sobre el efecto que podría tener el uso de un intermedio de Fórmula química 5 en la preparación de un compuesto de Fórmula química 1 según la presente invención.** Por lo tanto, a menos que se utilice un análisis ex post facto, lo cual no está permitido, el experto en la materia no llegaría de forma obvia a la presente invención a partir de lo descrito en el **D2**.

Adicionalmente, el documento **D2** se centra en separar el intermedio deseado (compuesto 12) de una impureza (compuesto 13) aprovechando su diferencia de solubilidad y utilizando una etapa de cristalización. El objetivo, por tanto, es la purificación típica de un intermedio deseado de las



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTA - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIPI – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

impurezas. Por el contrario, la **presente invención aprovecha un fenómeno diferente: la diferencia en las propiedades físicas entre dos formas tautoméricas del producto principal**, a saber, el compuesto de anillo abierto de fórmula 5 y el compuesto de anillo cerrado de fórmula 5R, y establece condiciones en las que solo el compuesto de anillo abierto de fórmula 5 se cristaliza selectivamente. Por lo tanto, aunque tanto el documento **D2** como la presente invención utilizan cristalización, el concepto técnico subyacente y el objetivo de la cristalización en ambos casos son fundamentalmente diferentes; en el documento **D2** la cristalización se utiliza para separar un intermediario deseado de una impureza, mientras que en la **presente invención, la cristalización se utiliza para aislar selectivamente una forma tautomérica entre dos productos principales** (no impureza frente a producto principal).

En definitiva, el experto en la materia que partiera del documento **D1**, incluso teniendo en cuenta el documento **D2**, **no encontraría una motivación para aislar y cristalizar deliberadamente un intermediario de piranosa de cadena abierta de Fórmula 5 como una forma sólida separada** con propiedades distintas, ni para diseñar un procedimiento que cristalizara selectivamente solo el tautómero de anillo abierto, dejando el tautómero de anillo cerrado en disolución. Menos aún, podría el experto en la materia predecir el resultado obtenido con la presente invención a partir del documento **D2** que se refiere además a la síntesis de un compuesto diferente.

Por estas razones al menos, el **NUEVO CAPÍTULO REIVINDICATORIO** tiene **NIVEL INVENTIVO** frente al documento **D1** en combinación con el

Visite nuestra página web: www.mdelaw.com



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTA - COLOMBIA

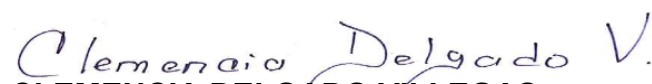
AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIPI – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

documento **D2** y, por consiguiente cumplen con los requisitos del Artículo 18 de la Decisión 486.

Por lo expresado anteriormente, consideramos que las **NUEVAS REIVINDICACIONES 1 a 9 de la presente solicitud de patente de nuestro poderdante** son **NOVEDOSAS**, tienen **NIVEL INVENTIVO y APLICACIÓN INDUSTRIAL**, es decir cumple con los requisitos de exigidos por la Decisión 486 del Acuerdo de la Comisión de la Comunidad Andina; además, estamos dando respuesta al Concepto Técnico notificado mediante Oficio No. 12824 de 11 de agosto de 2025.

Finalmente, solicito respetuosamente se proceda a **CONCEDER** la Patente de Invención titulada: **“INTERMEDIO ÚTIL PARA LA SÍNTESIS DE UN INHIBIDOR DE SGLT Y MÉTODO PARA PREPARAR UN INHIBIDOR DE SGLT UTILIZANDO EL MISMO”** a nombre de la sociedad **DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO. LTD.** para las nuevas Reivindicaciones 1 a 9 inclusive.

Atentamente,

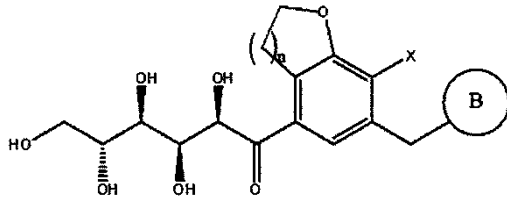

CLEMENCIA DELGADO VILLEGAS
C.C. No. 51.663.741 de Bogotá
T.P. No. 43.307 C.S.J.

Anexo:
Nuevas Reivindicaciones (9) en cinco folios.
Recibo tasa legal de modificaciones reivindicaciones.
Descripción modificada en veintitrés folios.
Documento de prioridad **KR10-2020-0024525** en cincuenta y seis folios.

NUEVAS REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la siguiente fórmula química 5:

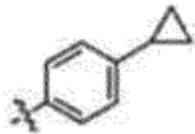
[Fórmula química 5]



en la que

n es 1,

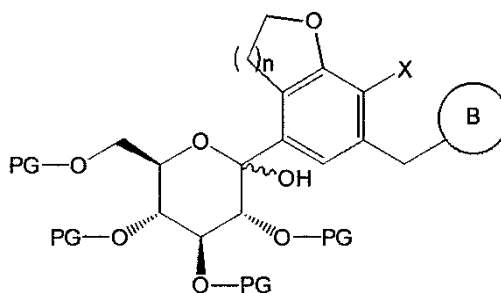
X es Cl,



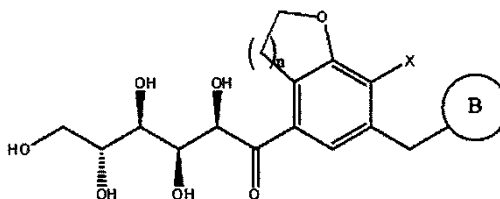
B es

2. Método para preparar un compuesto de la siguiente fórmula química 5, que comprende: someter un compuesto de la siguiente fórmula química 4 a reacciones de desprotección y apertura de anillo en condiciones ácidas en presencia de agua para obtener un producto de reacción, y cristalizar dicho producto de reacción para obtener el compuesto de fórmula química 5:

[Fórmula química 4]



[Fórmula química 5]

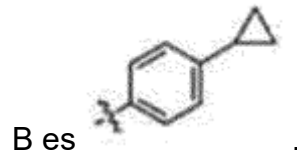


en las que

n es 1,

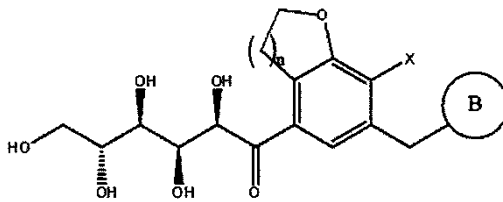
X es Cl,

PG es un grupo protector,

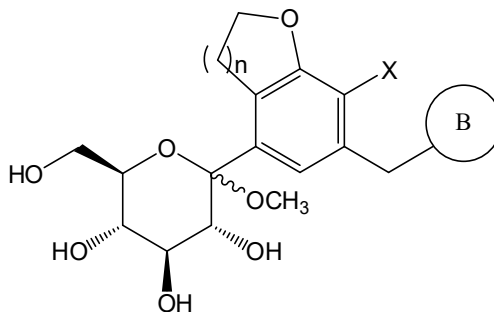


3. Método según la Reivindicación 2, en el que la cristalización se realiza mediante el tratamiento con un disolvente de cristalización que puede disolver el compuesto de fórmula química 5 y la recristalización del compuesto de fórmula química 5.
4. Método para preparar un compuesto de fórmula química 1, que comprende:
 ciclar y metoxilar un compuesto de fórmula química 5 en condiciones ácidas en presencia de un disolvente de reacción para obtener un compuesto de fórmula química 6; y
 obtener el compuesto de fórmula química 1 a partir del compuesto de fórmula química 6:

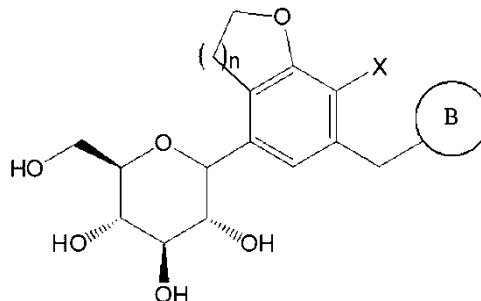
[Fórmula química 5]



[Fórmula química 6]

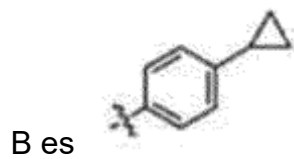


[Fórmula química 1]



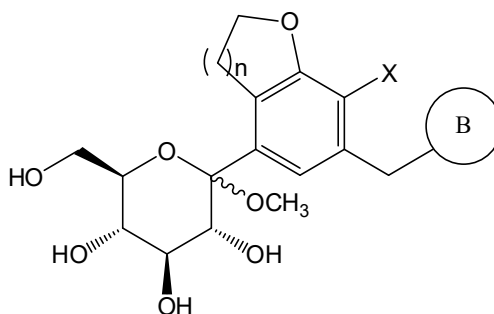
en las que

n es 1,
X es Cl,

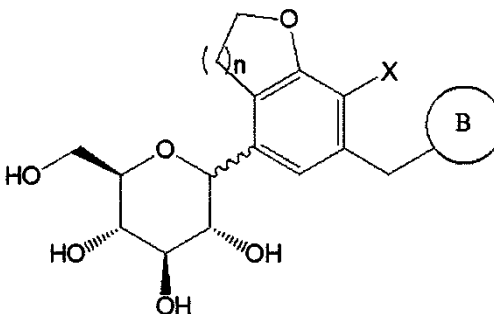


5. Método según la Reivindicación 4, en el que la obtención del compuesto de fórmula química 1 a partir del compuesto de fórmula química 6 comprende:
reducir el compuesto de fórmula química 6 para obtener un compuesto de la siguiente fórmula química 7; e
introducir un grupo protector en el compuesto de fórmula química 7 y recrystalizar y desproteger el compuesto con el grupo protector introducido para obtener el compuesto de fórmula química 1:

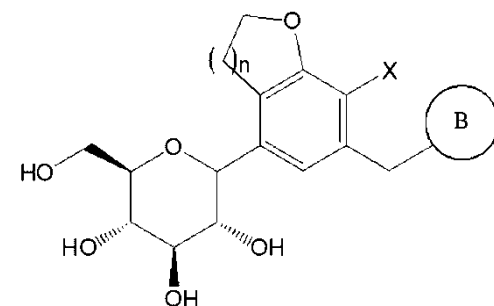
[Fórmula química 6]



[Fórmula química 7]



[Fórmula química 1]



en las que n, B y X son tal como se definen en la Reivindicación 5.

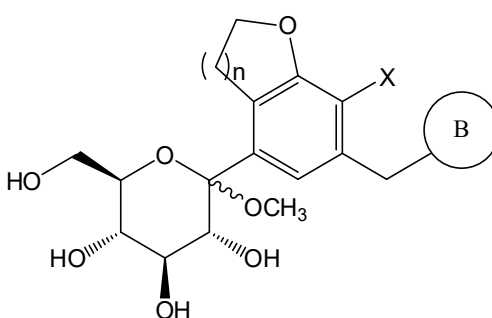
6. Método según la Reivindicación 4, en el que la obtención del compuesto de fórmula química 1 a partir del compuesto de fórmula química 6 se realiza mediante las siguientes etapas:

reducir el compuesto de fórmula química 6 para obtener un compuesto de la siguiente fórmula química 7;

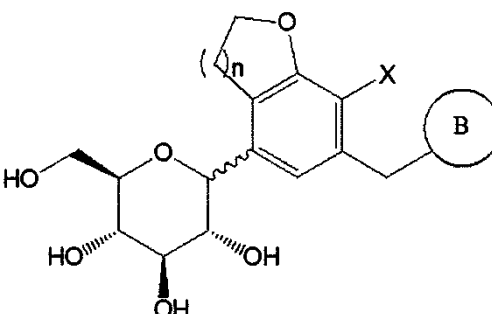
introducir un grupo protector en el compuesto de fórmula química 7 y recristalizar el compuesto con el grupo protector introducido para separar un compuesto de fórmula química 8; y

desproteger el compuesto de fórmula química 8 para obtener el compuesto de fórmula química 1, en el que el compuesto de fórmula química 1 es un compuesto de fórmula química 1a:

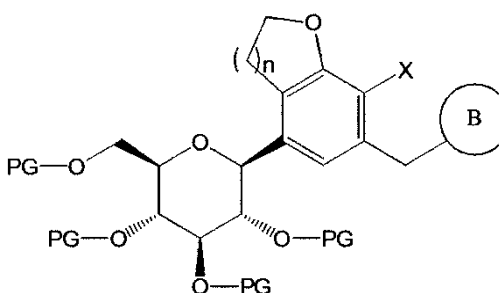
[Fórmula química 6]



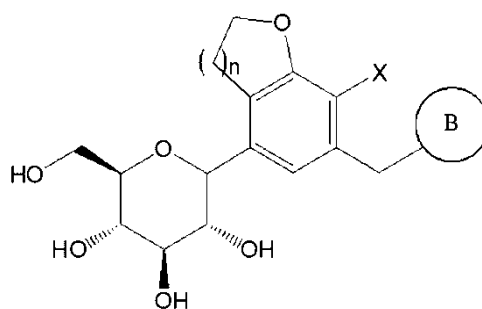
[Fórmula química 7]



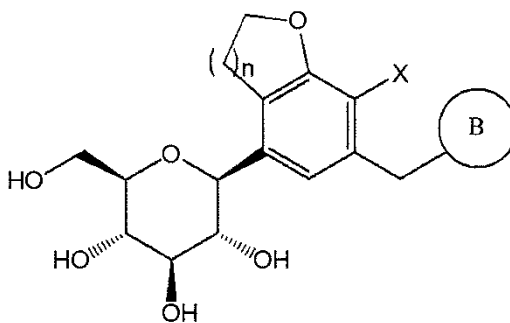
[Fórmula química 8]



[Fórmula química 1]



[Fórmula química 1a]



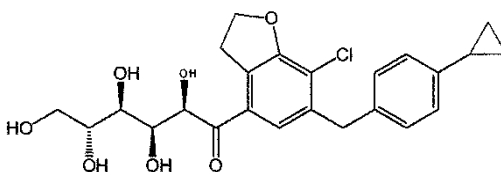
en las que

PG es un grupo protector; y

n, B y X son tal como se definen en la Reivindicación 5.

7. Forma cristalina de fórmula química A, que se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo usando radiación Cu K que tiene 6 o más picos de difracción a un valor de $2[\theta]$ seleccionado de $7,8 \pm 0,2$, $8,9 \pm 0,2$, $15,1 \pm 0,2$, $16,6 \pm 0,2$, $17,9 \pm 0,2$, $19,4 \pm 0,2$, $20,2 \pm 0,2$, $21,1 \pm 0,2$, $22,5 \pm 0,2$, $22,9 \pm 0,2$, $24,5 \pm 0,2$, $26,0 \pm 0,2$ y $28,7 \pm 0,2$:

[Fórmula química A]



8. Forma cristalina según la Reivindicación 7, en la que el patrón de difracción de rayos X de polvo tiene picos de difracción a un valor de $2[\theta]$ seleccionado de $7,8 \pm 0,2$, $8,9 \pm 0,2$, $15,1 \pm 0,2$, $16,6 \pm 0,2$, $17,9 \pm 0,2$ y $19,4 \pm 0,2$.
9. Forma cristalina según la Reivindicación 7, en la que la forma cristalina de fórmula química A se caracteriza por un trazado de calorimetría diferencial de barrido medido a una velocidad de calentamiento de 1°C por minuto que muestra un pico endotérmico máximo a una temperatura de 190°C a 200°C .



**Superintendencia de
Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2022/0011686
Recibo: 25-216118
Fecha: 23/12/2025

CLEMENCIA DELGADO VILLEGAS
CC: 51.663.741
Pago PSE No: 1207424
CUS: 2032726953

Patente PCT
INTERMEDIO ÚTIL PARA LA SÍNTESIS DE UN INHIBIDOR DE SGLT Y MÉTODO PARA PREPARAR UN
INHIBIDOR DE SGLT UTILIZANDO EL MISMO

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 225,000	\$ 225,000
TOTAL					\$ 225,000

INTERMEDIO ÚTIL PARA LA SÍNTESIS DE UN INHIBIDOR DE SGLT Y MÉTODO PARA PREPARAR UN INHIBIDOR DE SGLT UTILIZANDO EL MISMO

Campo técnico

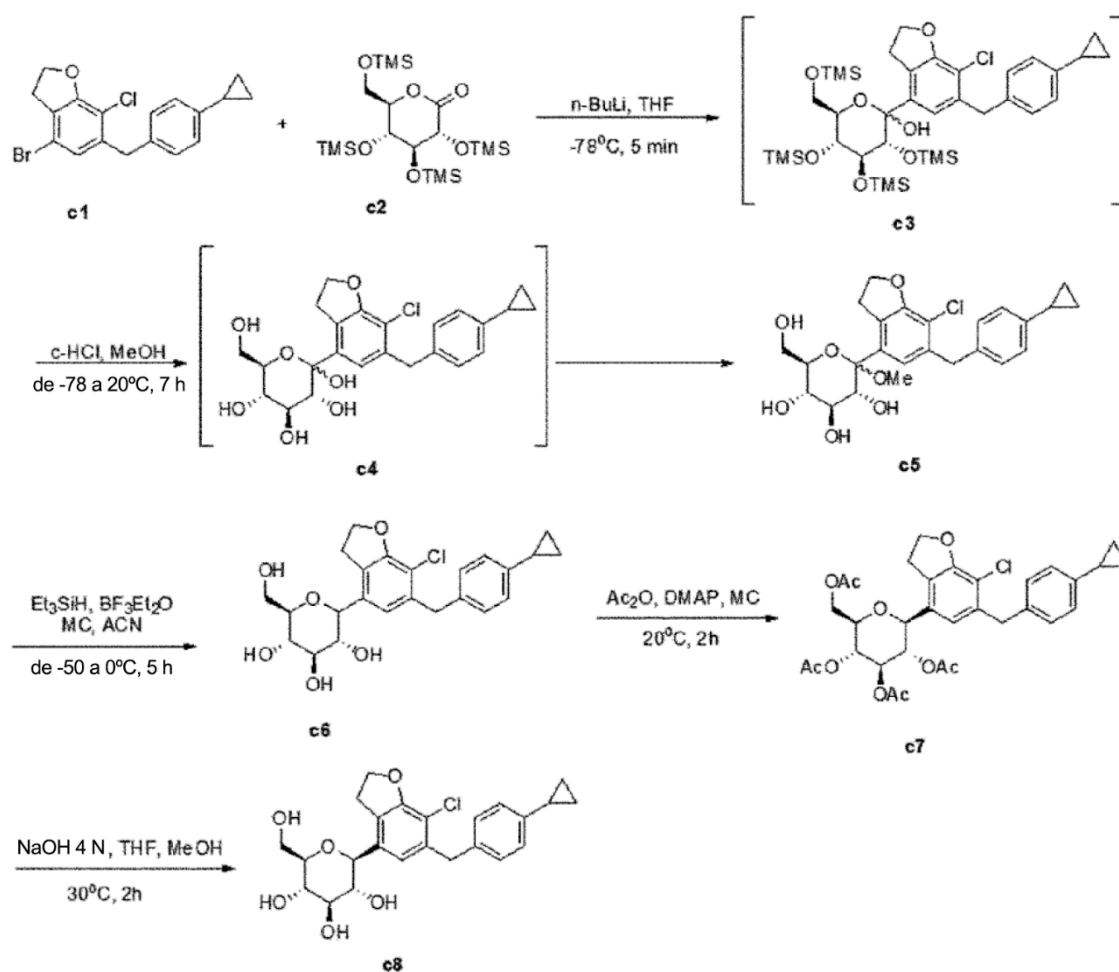
La presente invención se refiere a un producto intermedio útil para la síntesis de un inhibidor de SGLT y a un método para preparar un inhibidor de SGLT usando el mismo.

Antecedentes de la técnica

La publicación de patente coreana abierta a consulta por el público n.º 2017-0142904 (documento de patente 1) da a conocer un método para preparar un derivado de difenilmetano que tiene una actividad inhibidora contra SGLT2. Según el documento, debido a que el derivado de difenilmetano se prepara mediante un método de síntesis convergente para sintetizar y acoplar individualmente el derivado basándose en cada grupo principal, puede simplificarse la ruta de síntesis y puede aumentarse el rendimiento en comparación con un método de síntesis lineal dado a conocer en la técnica anterior, reduciendo de ese modo los factores de riesgo que presenta inherentemente una ruta de síntesis lineal.

Sin embargo, el método para preparar un derivado de difenilmetano según la publicación de patente coreana abierta a consulta por el público n.º 2017-0142904 tiene la desventaja de que no se retiran las sustancias relacionadas generadas en una fase temprana porque las etapas de reacción importantes c3-c7 tal como se muestran en el esquema 1 transcurren en un procedimiento continuo de cuatro etapas, y la calidad de las sustancias relacionadas no puede controlarse etapa por etapa ya que una reacción transcurre para afectar a la siguiente reacción, dificultando de ese modo la manipulación de las sustancias relacionadas. Además, el método tiene inconvenientes porque, debido a que la purificación de las sustancias relacionadas generadas en el procedimiento continuo se realiza en c7, las sustancias relacionadas deben purificarse dos o más veces con el fin de controlar la calidad de las sustancias relacionadas, lo que da como resultado una carga de costes debido al procedimiento de purificación, y es imposible controlar la calidad etapa por etapa realizando varias etapas *in situ*.

[Esquema 1]



Divulgación

Problema técnico

La presente invención es para proporcionar un producto intermedio útil para la síntesis de un inhibidor de SGLT y un método para preparar un inhibidor de SGLT usando el mismo.

Solución técnica

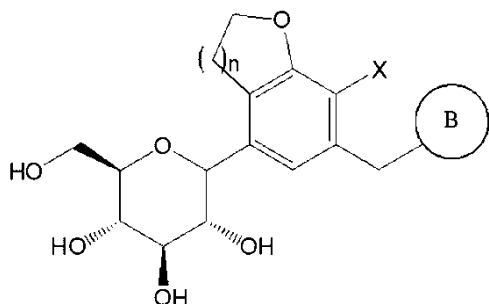
Un método para preparar un derivado de difenilmetano que tiene una actividad inhibidora contra SGLT2 tal como se da a conocer en la publicación de patente coreana abierta a consulta por el público n.º 2017-0142904 se realiza en un procedimiento que consiste en un total de seis etapas que incluyen una etapa *in situ* tal como se muestran en [Esquema 1]. Después de que **c1** se acople a **c2** para sintetizar **c3**, **c3** se desilila en primer lugar mediante la adición de *c*-HCl/MeOH para generar **c4**. Cuando transcurre la reacción, **c4** se metoxila lentamente para generar **c5**. En este caso, fue difícil cristalizar **c5** debido a sus propiedades físicas, y las condiciones de cristalización para **c5** se determinaron en presencia de tolueno/hexano sometiendo a prueba varias condiciones de cristalización. Sin embargo, las sustancias relacionadas no se retiran, sino que simplemente solidifican. Debido a que las sustancias

relacionadas no se purifican, las sustancias relacionadas se transfieren a la siguiente reacción en una forma *in situ*, y se purifican en c7. La mayoría de las sustancias relacionadas que incluyen una sustancia relacionada principal pueden retirarse en c7. Sin embargo, debido a que la etapa previa se realiza sin ninguna purificación, debe realizarse un procedimiento de purificación dos o más veces con el fin de satisfacer la calidad de las sustancias relacionadas. Debido a que el procedimiento de purificación se realiza dos o más veces, puede reducirse el rendimiento en esta etapa, y puede provocarse la carga de costes debidos al procedimiento de purificación. Además, debido a que c5 es difícil de almacenar en un estado en bruto debido a su estabilidad química degradada, la realización continua de la síntesis directa para dar c7 a partir de la producción de c5 supone una alta carga.

Por consiguiente, los presentes inventores han desarrollado un producto intermedio novedoso y, de ese modo, han diseñado un método de purificación de sustancias relacionadas y de control de la cantidad de sustancias relacionadas en un producto final (es decir, un derivado de difenilmetano). Por tanto, la presente invención se ha completado basándose en estos hechos.

Un compuesto de fórmula química 1, que es un compuesto objetivo final y un principio activo usado como inhibidor de SGLT, es el siguiente:

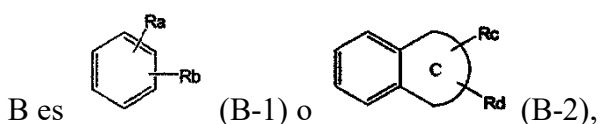
[Fórmula química 1]



en la que

n es 1 ó 2,

X es un halógeno (por ejemplo, F, Cl, Br o I),



en los que Ra, Rb, Rc y Rd son cada uno independientemente hidrógeno, un halógeno, hidroxilo, mercapto, ciano, nitro, amino, carboxilo, oxo, un alquilo C1-7, un alquiltio C1-7, un alquenilo C2-7, un alquinilo C2-7, un alcoxilo C1-7, un alcoxi C1-7-alquilo C1-7, un alquenil C2-7-alquioxilo C1-7, un alquinil C2-7-alquioxilo C1-7, un cicloalquilo C3-10, un

cicloalquiltio C3-7, un cicloalquenilo C5-10, un cicloalquiloxilo C3-10, un cicloalquiloxi C3-10-alcoxilo C1-7, un fenil-alquilo C1-7, un alquiltio C1-7-fenilo, un fenil-alcoxilo C1-7, un mono o dialquilamino C1-7, un mono o dialquilamino C1-7-alquilo C1-7, un alcanoílo C1-7, un alcanoilamino C1-7, un alquilcarbonilo C1-7, un alcoxycarbonilo C1-7, carbamoílo, un mono o dialquilcarbamoílo C1-7, un alquilsulfonilamino C1-7, fenilsulfonilamino, un alquilsulfinilo C1-7, un arilsulfanilo C6-14, un arilsulfonilo C6-14, un arilo C6-14, un heteroarilo de 5 a 13 miembros, un heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, un heterocicloalquil de 5 a 10 miembros-alquilo C1-7 o un heterocicloalquil de 5 a 10 miembros-alcoxilo C1-7;

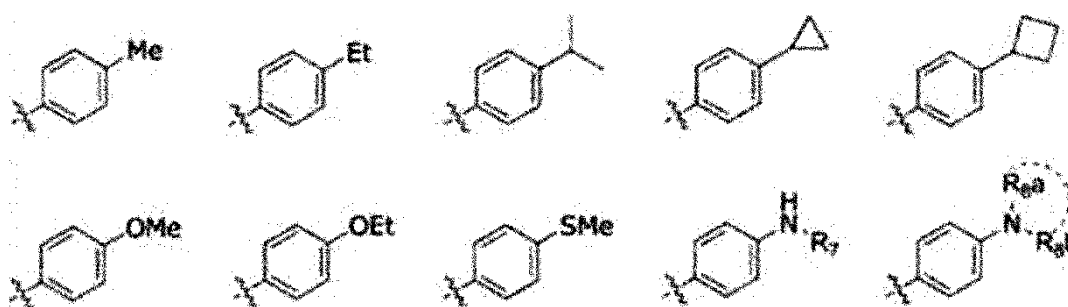
el anillo C es un cicloalquilo C3-10, un cicloalquenilo C5-10, un arilo C6-14, un heteroarilo de 5 a 13 miembros o un heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros;

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

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

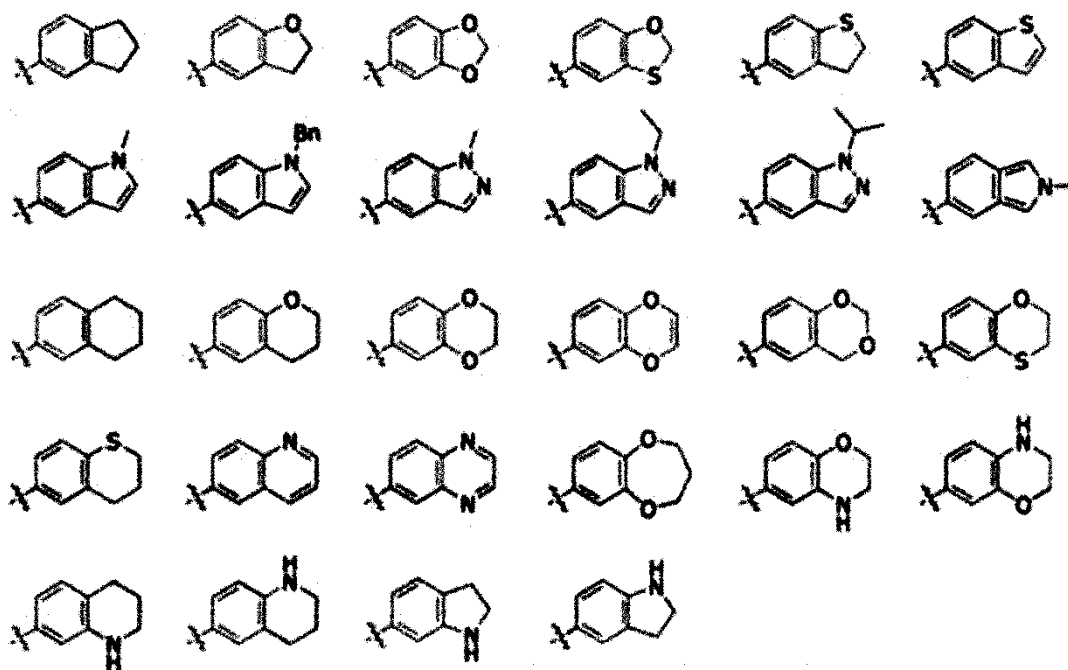
el heteroarilo y el heterocicloalquilo contienen cada uno independientemente uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S y O.

Según una realización a modo de ejemplo de la presente invención, el anillo B-1 puede seleccionarse del grupo que consiste en los siguientes:



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

Según otra realización a modo de ejemplo, el anillo B-2 puede seleccionarse del grupo que consiste en los siguientes:

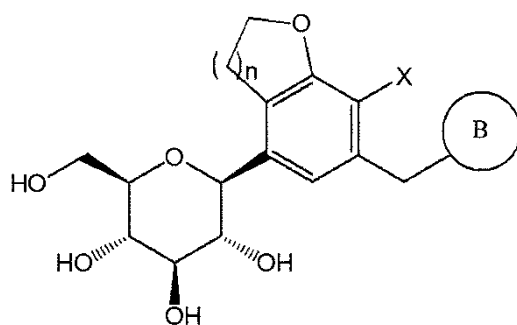


Según un ejemplo preferido del compuesto de fórmula química 1, n puede ser 1; X puede ser un halógeno; y B puede ser fenilo no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, mercapto, un alquilo C1-7, un cicloalquilo C3-10 y un alcoxilo C1-7.

Además, el compuesto de fórmula química 1 puede ser un compuesto en el que un sitio de unión de un anillo de heterocicloalquilo al derivado de difenilmetano está en una forma α , una forma β o una forma racémica de las mismas.

Por ejemplo, el compuesto de fórmula química 1 puede ser un compuesto de la siguiente fórmula química 1a:

[Fórmula química 1a]



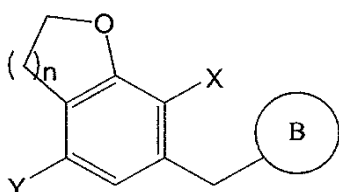
en la que B, n y X son tal como se definieron anteriormente.

La presente invención proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula química 5 que es un producto intermedio usado para preparar el derivado de difenilmetano de fórmula química 1.

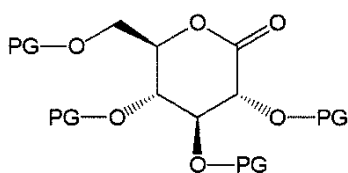
Para obtener el compuesto de fórmula química 5, un compuesto de fórmula química 4 puede sintetizarse tal como se describe a continuación y usarse, pero la presente invención no se limita al mismo.

Un compuesto de fórmula química 2 puede reaccionar con un compuesto de fórmula química 3 en presencia de n-butil-litio, sec-butil-litio, t-butil-litio o cloruro de i-propilmagnesio para obtener un compuesto de la siguiente fórmula química 4:

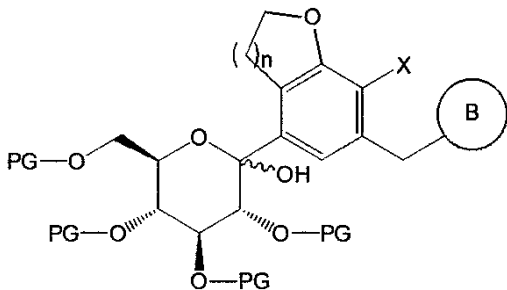
[Fórmula química 2]



[Fórmula química 3]



[Fórmula química 4]

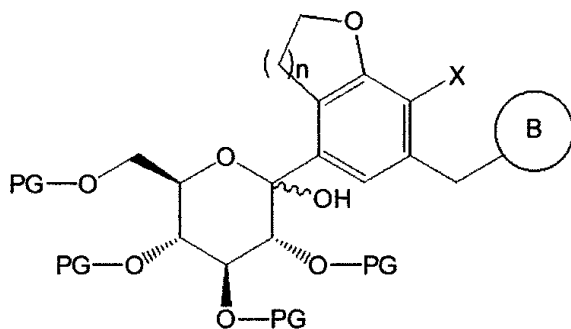


en las que n, B y X son tal como se definieron anteriormente, Y es un halógeno; y PG es un grupo protector.

La reacción del compuesto de fórmula química 2 con el compuesto de fórmula química 3 puede realizarse en presencia de n-butil-litio, sec-butil-litio, t-butil-litio, cloruro de i-propilmagnesio (i-PrMgCl), y similares.

El compuesto de fórmula química 2 puede reaccionar con el compuesto de fórmula química 3 para obtener un compuesto de la siguiente fórmula química 4:

[Fórmula química 4]

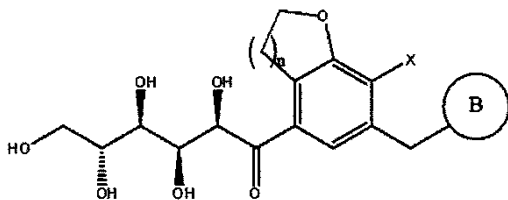


en la que n es 1 ó 2; X es un halógeno; PG es un grupo protector; y B es tal como se definió anteriormente en la fórmula química 1.

En las etapas de la reacción del compuesto de fórmula química 2 con el compuesto de fórmula química 3, en primer lugar, se realiza una reacción de unión. En este caso, cada uno del compuesto de fórmula química 3 y el reactivo de reacción (es decir, n -butil-litio, sec-butil-litio, t -butil-litio o cloruro de i -propilmagnesio) puede usarse en un intervalo de 1,5 a 2,5 equivalentes, más preferiblemente en un intervalo de 1,7 a 2,3 equivalentes, y particularmente en una cantidad de aproximadamente 2,0 equivalentes en relación con un equivalente del compuesto de fórmula química 2. En este caso, la reacción puede realizarse en un intervalo de temperaturas de -80°C a -10°C , más preferiblemente de -70°C a -60°C durante de 1 a 12 horas, o de 1 a 3 horas. Además, puede usarse un único disolvente de tetrahidrofurano o éter, un disolvente mixto de tetrahidrofurano/tolueno (1:1), o similar, como disolvente de reacción.

La presente invención proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula química 5, que comprende: someter el compuesto de fórmula química 4 a reacciones de desprotección y apertura de anillo en condiciones ácidas en presencia de agua para obtener un compuesto de la siguiente fórmula química 5:

[Fórmula química 5]



en la que n , B y X son tal como se definieron anteriormente.

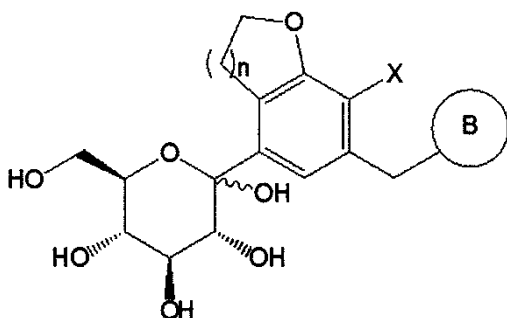
La etapa de someter el compuesto de fórmula química 4 a las reacciones de desprotección y apertura de anillo para obtener un compuesto de la siguiente fórmula química 5 puede realizarse en condiciones ácidas.

Los ejemplos del ácido usado en el presente documento incluyen ácido clorhídrico,

ácido sulfúrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, gas de cloruro de hidrógeno, y similares, que puede usarse en un intervalo de 2 a 5 equivalentes, más preferiblemente a 3 equivalentes en relación con un equivalente del compuesto de fórmula química 4. En este caso, la reacción puede realizarse en un intervalo de temperaturas de 0 a 40°C, más preferiblemente en un intervalo de temperaturas de 20 a 30°C durante de 2 a 24 horas, o de 3 a 6 horas.

El compuesto de fórmula química 5 tiene una forma de cadena abierta como en el compuesto c4 del esquema 1 usado en la técnica relacionada. En el procedimiento de obtención del compuesto de fórmula química 5 a partir del compuesto de fórmula química 4, se obtiene un producto de reacción en el que el compuesto de fórmula química 5 y un compuesto de la siguiente fórmula química 5R están presentes en un estado de equilibrio debido al tautomerismo anillo-cadena.

[Fórmula química 5R]



Debido a que las propiedades físicas del compuesto de fórmula química 5 son diferentes de las del compuesto de fórmula química 5R, puede cristalizarse sólo el compuesto de fórmula química 5 mediante un método de cristalización usando cambios en las propiedades físicas de los dos compuestos. En los siguientes ejemplos, la cristalización del compuesto de fórmula química 5 se realizó usando una diferencia en la solubilidad entre el compuesto de fórmula química 5 y el compuesto de fórmula química 5R en un disolvente de cristalización.

Por tanto, según una realización a modo de ejemplo de la presente invención, el método para preparar un compuesto de fórmula química 5 puede comprender: cristalizar el producto de reacción, que se obtiene sometiendo el compuesto de fórmula química 4 a reacciones de desprotección y apertura de anillo en condiciones ácidas en presencia de agua, para obtener el compuesto de fórmula química 5.

La cristalización puede realizarse mediante el tratamiento con un disolvente de cristalización que puede disolver el compuesto de fórmula química 5 y la recrystalización del

compuesto de fórmula química 5.

Puede usarse tolueno, diclorometano, y similares, como disolvente de cristalización, pero la presente invención no se limita a los mismos. El disolvente de cristalización puede usarse en una cantidad de 1 a 30 veces, preferiblemente de 10 a 20 veces la del compuesto de fórmula química 5.

Por otro lado, la temperatura de cristalización puede estar en un intervalo de 20 a 80°C, preferiblemente de 40 a 50°C, y el tiempo de cristalización puede estar en un intervalo de 6 a 24 horas, preferiblemente de 6 a 12 horas, pero la presente invención no se limita a los mismos.

En el procedimiento de cristalización del compuesto de fórmula química 5, es posible retirar la mayoría de las sustancias relacionadas que incluyen una sustancia relacionada principal. Por tanto, a diferencia de la técnica relacionada en la que es imposible retirar las sustancias relacionadas en un procedimiento intermedio de obtención de un compuesto de fórmula química 1 que es un material objetivo final, el objeto técnico de esta divulgación es desarrollar un producto intermedio que pueda retirar las sustancias relacionadas durante el procedimiento.

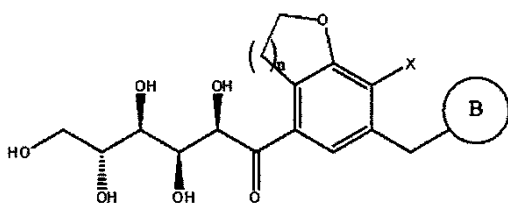
Además, la presente invención proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula química 1 usando el compuesto de fórmula química 5 como producto intermedio. A diferencia de la técnica relacionada en la que el compuesto de fórmula química 1, que es un material objetivo final, se prepara sin ninguna purificación de las sustancias relacionadas, pueden esperarse un rendimiento y calidad altos según la presente invención cuando el compuesto de fórmula química 5 a partir del cual se retiran las sustancias relacionadas se usa como producto intermedio para preparar el compuesto de fórmula química 1.

Específicamente, la presente invención proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula química 1, que comprende:

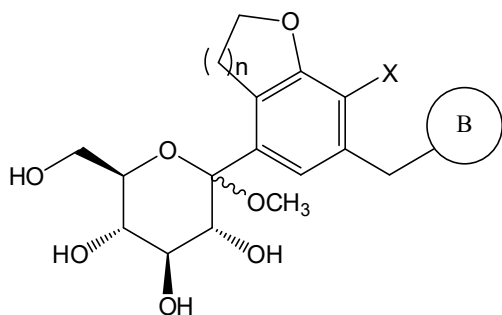
ciclar y metoxilar el compuesto de fórmula química 5 en condiciones ácidas en presencia de un disolvente de reacción para obtener un compuesto de fórmula química 6; y

obtener el compuesto de fórmula química 1 a partir del compuesto de fórmula química 6:

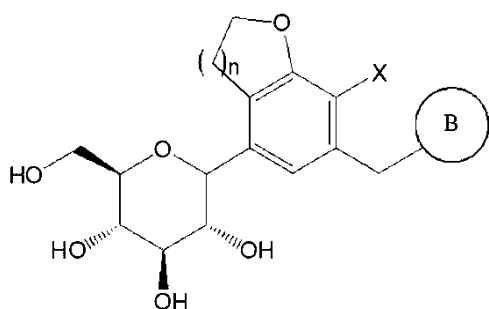
[Fórmula química 5]



[Fórmula química 6]



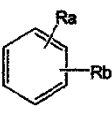
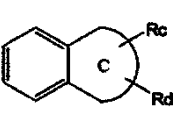
[Fórmula química 1]



en las que

n es 1 ó 2,

X es un halógeno (por ejemplo, F, Cl, Br o I),

B es  (B-1) o  (B-2),

en los que Ra, Rb, Rc y Rd son cada uno independientemente hidrógeno, un halógeno, hidroxilo, mercapto, ciano, nitro, amino, carboxilo, oxo, un alquilo C1-7, un alquiltio C1-7, un alquenilo C2-7, un alquinilo C2-7, un alcoxilo C1-7, un alcoxi C1-7-alquilo C1-7, un alquenil C2-7-alquilo C1-7, un alquinil C2-7-alquilo C1-7, un cicloalquilo C3-10, un cicloalquiltio C3-7, un cicloalquenilo C5-10, un cicloalquilo C3-10, un cicloalquilo C3-10-alcoxilo C1-7, un fenil-alquilo C1-7, un alquiltio C1-7-fenilo, un fenil-alcoxilo C1-7, un mono o dialquilamino C1-7, un mono o dialquilamino C1-7-alquilo C1-7, un alcanoílo C1-7, un alcanoilamino C1-7, un alquilcarbonilo C1-7, un alcoxycarbonilo C1-7, carbamoílo, un mono o dialquilarbamoílo C1-7, un alquilsulfonilamino C1-7, fenilsulfonilamino, un alquilsulfinilo C1-7, un arilsulfanilo C6-14, un arilsulfonilo C6-14, un arilo C6-14, un heteroarilo de 5 a 13 miembros, un heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, un heterocicloalquil de 5 a 10 miembros-alquilo C1-7 o un heterocicloalquil de 5 a 10 miembros-alcoxilo C1-7;

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

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

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

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

El compuesto de fórmula química 5 puede ciclarse y metoxilarse para obtener el compuesto de fórmula química 6. En este caso, un procedimiento de obtención del compuesto de fórmula química 1 a partir del compuesto de fórmula química 6 también se describe con detalle en la publicación de patente coreana abierta a consulta por el público n.º 2017-0142904.

La ciclación y metoxilación del compuesto de fórmula química 5 para obtener el compuesto de fórmula química 6 pueden realizarse en condiciones ácidas en presencia de un disolvente de reacción.

Los ejemplos del ácido usado en el presente documento incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, gas de cloruro de hidrógeno, y similares, que pueden usarse en un intervalo de 2 a 5 equivalentes, más preferiblemente a 3 equivalentes en relación con un equivalente del compuesto de fórmula química 5. En este caso, la reacción puede realizarse en un intervalo de temperaturas de 0 a 40°C, más preferiblemente en un intervalo de temperaturas de 20 a 30°C durante de 2 a 24 horas, o de 3 a 6 horas. Además, puede usarse metanol como disolvente de reacción.

El procedimiento de obtención del posterior compuesto de fórmula química 1 a partir del compuesto de fórmula química 6 se realiza, por ejemplo, de la siguiente manera, pero la presente invención no se limita a la misma.

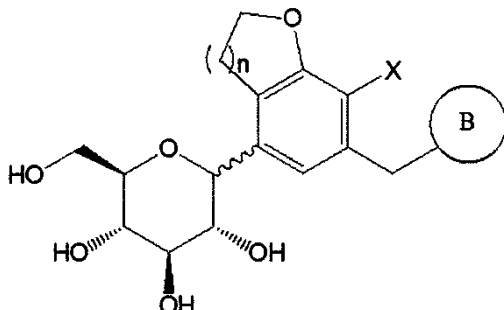
Según una realización a modo de ejemplo de la presente invención, la obtención del compuesto de fórmula química 1 a partir del compuesto de fórmula química 6 puede comprender:

reducir el compuesto de fórmula química 6 para obtener un compuesto de la siguiente fórmula química 7; e

introducir un grupo protector en el compuesto de fórmula química 7 y recrystalizar y

desproteger el compuesto con el grupo protector introducido para obtener el compuesto de fórmula química 1:

[Fórmula química 7]



en la que n, B y X son tal como se definieron anteriormente.

En la reducción del compuesto de fórmula química 6 para obtener el compuesto de fórmula química 7, puede realizarse una reacción de reducción usando un agente reductor y un ácido. Los ejemplos del agente reductor que puede usarse en el presente documento incluyen trietilsilano, triisopropilsilano, t-butildimetilsilano, borohidruro de sodio, y similares, y los ejemplos del ácido que puede usarse en el presente documento incluyen dietil éter de trifluoruro de boro, trifluorometanosulfonato de trimetilsililo, cloruro de aluminio, ácido trifluoroacético, ácido trifluorometanosulfónico, y similares. El agente reductor puede usarse en un intervalo de 2 a 5 equivalentes, más preferiblemente a aproximadamente 3 equivalentes, y el ácido puede usarse en un intervalo de 1,5 a 3 equivalentes, más preferiblemente a aproximadamente 2 equivalentes. En este caso, la reacción puede realizarse en un intervalo de temperaturas de -50°C a 0°C , más preferiblemente en un intervalo de temperaturas de -20°C a -10°C durante de 2 a 12 horas, o de 2 a 5 horas. Además, puede usarse un único disolvente de diclorometano, 1,2-dicloroetano, acetonitrilo, o similares, un disolvente mixto de diclorometano/acetonitrilo (1:1) o de 1,2-dicloroetano/acetonitrilo (1:1), o similares, como disolvente de reacción.

La introducción del grupo protector en el compuesto de fórmula química 7 y la recristalización y desprotección del compuesto con el grupo protector introducido pueden realizarse introduciendo un grupo protector en el compuesto de fórmula química 7, y luego calentando el compuesto con el grupo protector introducido en un disolvente de cristalización tal como alcohol, acetato de etilo o diclorometano para separar el precipitado resultante y desproteger el precipitado.

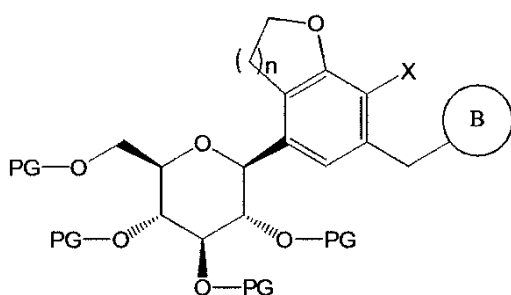
Según todavía otra realización a modo de ejemplo de la presente invención, la obtención del compuesto de fórmula química 1 a partir del compuesto de fórmula química 6 puede realizarse mediante las etapas que comprenden:

reducir el compuesto de fórmula química 6 para obtener un compuesto de la siguiente fórmula química 7;

introducir un grupo protector en el compuesto de fórmula química 7 y recrystalizar el compuesto con el grupo protector introducido para separar un compuesto de fórmula química 8; y

desproteger el compuesto de fórmula química 8 para obtener el compuesto de fórmula química 1:

[Fórmula química 8]



en la que PG es un grupo protector; y n, B y X son tal como se definieron anteriormente.

Se realiza la introducción del grupo protector en el compuesto de fórmula química 7 para separar y desproteger sólo el compuesto (una forma β) de fórmula química 8. En este caso, la reacción puede realizarse usando un agente de acetilación y una base. Los ejemplos del agente de acetilación incluyen cloruro de acetilo, bromuro de acetilo, ácido acético anhidro, y similares, y los ejemplos de la base incluyen hidróxido de sodio, carbonato de sodio, trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, lutidina, 4-dimetilaminopiridina, y similares. El agente de acetilación puede usarse en un intervalo de 4 a 12 equivalentes, más preferiblemente a aproximadamente 8 equivalentes, y la base puede usarse en un intervalo de 1 a 4 equivalentes, más preferiblemente a aproximadamente 1,5 equivalentes. En este caso, la reacción puede realizarse en un intervalo de temperaturas de 0 a 50°C, más preferiblemente en un intervalo de temperaturas de 20 a 30°C durante de 1 a 12 horas, o de 1 a 3 horas. Además, puede usarse acetona, acetato de etilo, tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetilacetamida, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, y similares, como disolvente de reacción. Posteriormente, se realiza una reacción de desprotección. En este caso, puede usarse un reactivo tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, o similares, en un intervalo de 2 a 12 equivalentes, más preferiblemente a aproximadamente 5 equivalentes. En este caso, la reacción puede realizarse en un intervalo de temperaturas de 0 a 50°C, más preferiblemente en un intervalo de temperaturas de 20 a 30°C durante de 1 a 12 horas,

o de 1 a 3 horas. Puede usarse metanol/agua (de 1:1 a 3:1), diclorometano/metanol (de 1:1 a 1:2), diclorometano/etanol (de 1:1 a 1:2), tetrahidrofurano/metanol (de 1:1 a 1:2), tetrahidrofurano/etanol (de 1:1 a 1:2), tetrahidrofurano/metanol/agua (de 1:1:3 a 2:1:3), tetrahidrofurano/etanol/agua (de 1:1:3 a 2:1:3), y similares, como disolvente de reacción.

El compuesto de fórmula química 1 según la presente invención puede prepararse en forma cristalina o forma amorfa, o una mezcla de las mismas, pero se prefiere el compuesto que tiene forma cristalina porque tiene propiedades fisicoquímicas fáciles para la formulación porque tiene excelentes propiedades en cuanto a estabilidad y no higroscopicidad.

Por tanto, el método para preparar un compuesto de fórmula química 1 según la presente invención puede comprender: cristalizar el producto de reacción usando diversos disolventes después de permitir que el compuesto de fórmula química 2 reaccione con el compuesto de fórmula química 3 seguido de desprotección y reducción. En este caso, es posible generar diversas formas cristalinas. Los compuestos en diversas formas cristalinas y los métodos para producir los mismos se dan a conocer con detalle en la publicación de patente coreana abierta a consulta por el público n.º 2017-0142904.

Como un ejemplo, la cristalización puede realizarse usando un disolvente. En este caso, el disolvente usado para la cristalización puede seleccionarse del grupo que consiste en tolueno; acetato de etilo; diclorometano; acetona; acetonitrilo; 2-propanol, tetrahidrofurano; n-hexano, y una mezcla de los mismos (por ejemplo, una mezcla de tetrahidrofurano y diclorometano, o una mezcla de tetrahidrofurano y n-hexano).

Como otro ejemplo, el disolvente usado para la cristalización puede seleccionarse de una mezcla de metanol y agua destilada; una mezcla de metanol y n-hexano; y una mezcla de metanol, diclorometano y n-hexano.

Como todavía otro ejemplo, el disolvente usado para la cristalización puede seleccionarse de una mezcla de etanol, agua destilada y n-hexano; y una mezcla de tetrahidrofurano y tolueno.

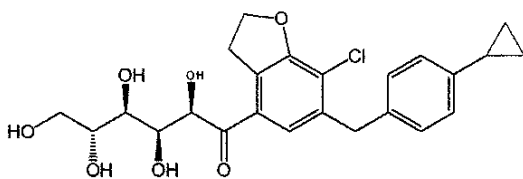
Como aún otro ejemplo, el disolvente usado para la cristalización puede ser una mezcla de etanol y n-hexano.

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

Una realización a modo de ejemplo del compuesto de fórmula química 5, que es un producto intermedio novedoso según la presente invención, es un compuesto de la siguiente

fórmula química A.

[Fórmula química A]



El nombre del compuesto de fórmula química A es [(2R,3S,4R,5R)-1-(7-cloro-6-(4-ciclopropilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexan-1-ona].

La presente invención también proporciona la fórmula química A y una forma cristalina de la misma.

En el siguiente ejemplo, se describirán con detalle un método para obtener una forma cristalina de [(2R,3S,4R,5R)-1-(7-cloro-6-(4-ciclopropilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexan-1-ona] y las características como forma cristalina.

La presente invención proporciona una forma cristalina de fórmula química A, que se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene 6 o más picos de difracción a un valor de $2[\theta]$ seleccionado de $7,8 \pm 0,2$, $8,9 \pm 0,2$, $15,1 \pm 0,2$, $16,6 \pm 0,2$, $17,9 \pm 0,2$, $19,4 \pm 0,2$, $20,2 \pm 0,2$, $21,1 \pm 0,2$, $22,5 \pm 0,2$, $22,9 \pm 0,2$, $24,5 \pm 0,2$, $26,0 \pm 0,2$ y $28,7 \pm 0,2$.

La forma cristalina de fórmula química A puede ser una forma cristalina caracterizada por el patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos de difracción a un valor de $2[\theta]$ seleccionado de $7,8 \pm 0,2$, $8,9 \pm 0,2$, $15,1 \pm 0,2$, $16,6 \pm 0,2$, $17,9 \pm 0,2$ y $19,4 \pm 0,2$.

Además, la forma cristalina de fórmula química A puede ser una forma cristalina caracterizada por un trazado de calorimetría diferencial de barrido medido a una velocidad de calentamiento de 1°C por minuto que muestra un pico endotérmico máximo a una temperatura de 190°C a 200°C .

Efectos ventajosos

Según la presente invención, al desarrollar un compuesto de fórmula química 5 correspondiente a un producto intermedio novedoso, puede resolverse la dificultad de purificación con los procedimientos existentes, pueden satisfacerse los requisitos de calidad para sustancias relacionadas a través de una única etapa de purificación y puede resolverse el problema de control de calidad en cada etapa realizando varias etapas *in situ*. El método para sintetizar un compuesto de fórmula química 1 usando un compuesto de fórmula química 5 según la presente invención permite la purificación en la etapa de síntesis de un compuesto de fórmula

química 5, resolviendo de ese modo los problemas de los procedimientos de síntesis existentes, en los que los requisitos de calidad para sustancias relacionadas eran difíciles de controlar etapa por etapa en un procedimiento continuo, y minimizando la cantidad de sustancias relacionadas en el producto final. Además, a medida que aumenta el número de etapas de purificación, el procedimiento puede simplificarse porque la purificación no se realiza necesariamente dos o más veces en una etapa tal como se describe en la técnica anterior, maximizando de ese modo el rendimiento de producción del derivado de difenilmetano según la fórmula química 1.

Descripción de los dibujos

La figura 1 muestra los resultados de mediciones de espectroscopía de infrarrojos que indican que el cristal obtenido en la etapa 1 del ejemplo 1 es el compuesto 4.

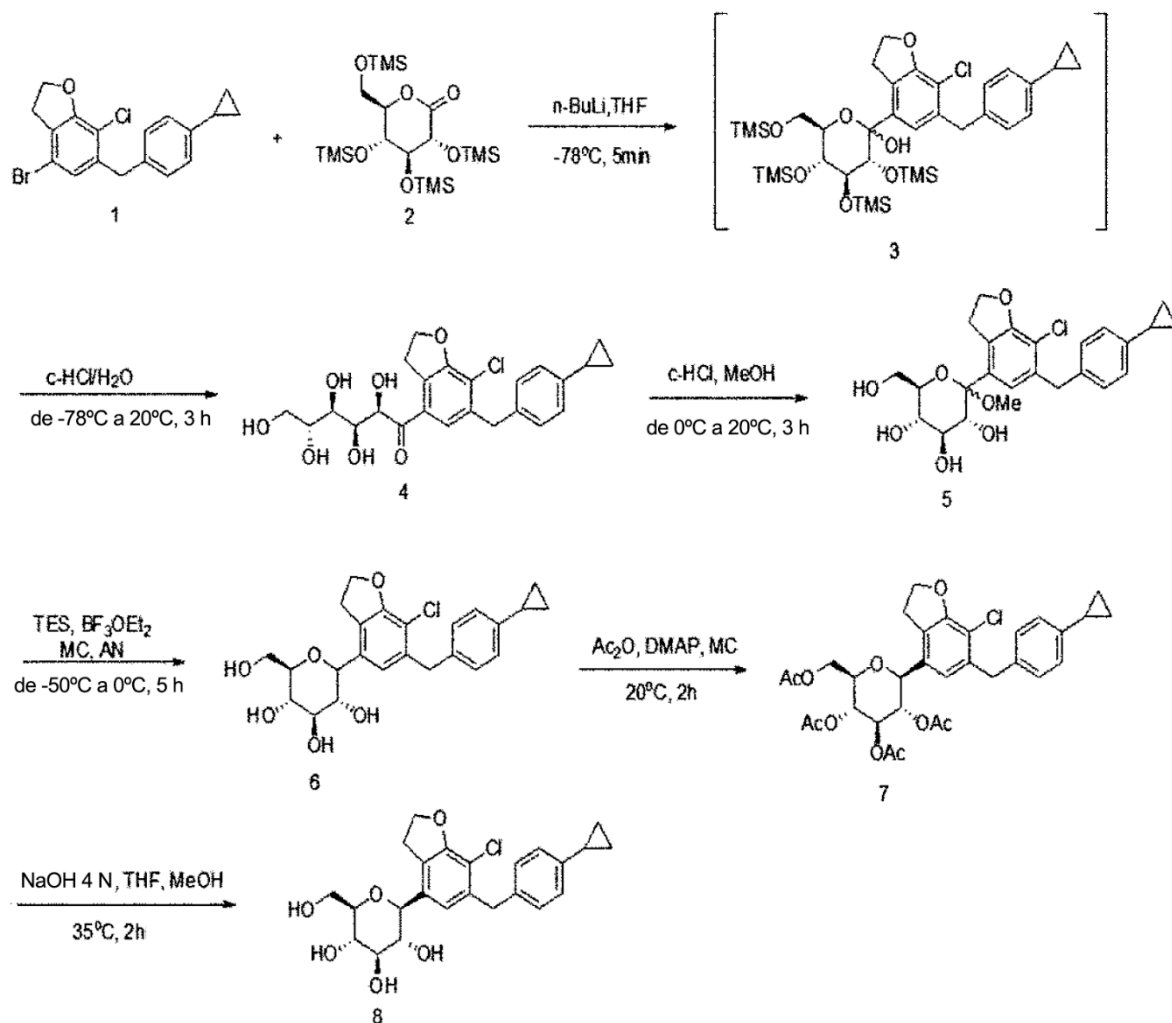
La figura 2 muestra los resultados del análisis de difracción de rayos X de polvo de un compuesto de fórmula química A.

La figura 3 muestra la calorimetría diferencial de barrido (DSC) de un determinado compuesto de fórmula química A usando un calorímetro diferencial de barrido.

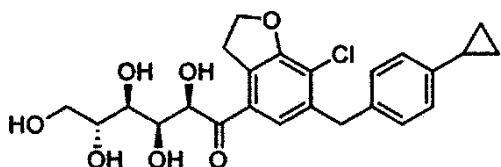
Mejor modo

Ejemplo 1: Preparación del compuesto objetivo

[Esquema 2]



Etapas 1: (2R,3S,4R,5R)-1-(7-cloro-6-(4-ciclopropilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexan-1-ona (compuesto 4)

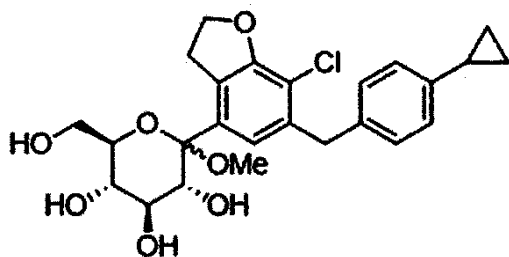


Se añadieron el compuesto 1 (10,0 g, 1,0 eq) y el compuesto 2 (24,4 g, 1,9 eq) a THF anhidro (80 mL) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno, se disolvieron y luego se enfriaron hasta -78°C . Se añadió lentamente una disolución de $n\text{-BuLi}$ 2,5 M (23 mL, 2,1 eq) gota a gota a la disolución en la que se disolvieron el compuesto 1 y el compuesto 2 a lo largo de 20 minutos mientras se mantenía a -60°C o inferior. Después de completar la adición gota a gota, se agitó la disolución de reacción resultante durante 5 minutos. Después de eso, se añadió a la disolución de reacción una disolución preparada añadiendo c-HCl (10,2 mL, 4,2 eq) a agua (100 mL). Se calentó lentamente la disolución de reacción hasta temperatura ambiente

y se agitó durante 3 horas. Después de confirmar la completitud de la reacción mediante CCF, se añadió una disolución saturada de NaHCO_3 a la disolución de reacción (pH 6 - 8) para terminar la reacción, y se extrajo la disolución de reacción dos veces con tolueno (30 mL). Se extrajo la fase orgánica dos veces con agua (30 mL), y se añadió adicionalmente tolueno (100 mL) a la fase orgánica resultante, y se cristalizó mientras se agitaba a de 40 a 50°C durante 12 horas. Se filtró el cristal resultante y se secó para obtener el compuesto 4 (11,1 g, 87,4%) como un sólido blanco.

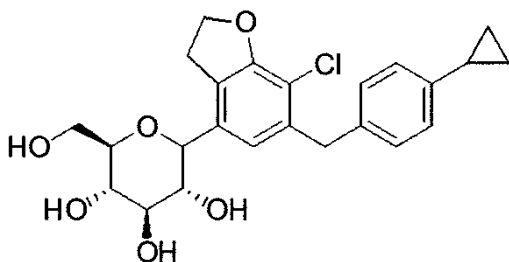
^1H -RMN (500 MHz, DMSO): δ 7,02- 7,06 (m, 3H), 6,92-6,94 (m, 2H), 6,27 (d, 1H), 4,84 (d, 1H), 4,66 (d, 1H), 4,47-4,52 (m, 3H), 4,36 (m, 1H), 3,90-3,98 (m, 2H), 3,62-3,65 (m, 2H), 3,50-3,56 (m, 3H), 3,32-3,35 (m, 1H), 3,22-3,27 (m, 1H), 3,08-3,11 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 0,86-0,88 (m, 2H), 0,57-0,59 (m, 2H); CL-EM: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 461, p.f. 195°C.

Etap 2: (3R,4S,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-ciclopropilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)-2-metoxitetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (compuesto 5)



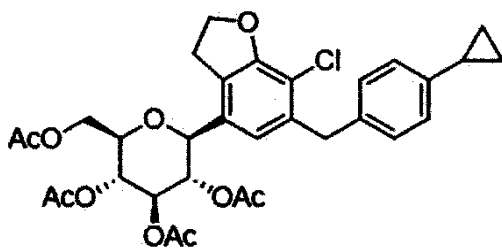
Se añadió el compuesto 4 (5,0 g, 1,0 eq) a MeOH (40 mL), se disolvió y luego se enfrió hasta 0°C. Después de eso, se añadió al mismo c-HCl (0,5 mL, 0,5 eq), y luego se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de confirmar la completitud de la reacción mediante CCF, se añadió una disolución de NaHCO_3 al 3% a la disolución de reacción para terminar la reacción, y se condensó la disolución de reacción a vacío para retirar el MeOH, y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica obtenida mediante la extracción sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se condensó a vacío para obtener el compuesto 5 (5,2 g, 100%). Se usó el producto directamente en la siguiente etapa sin ninguna purificación.

Etap 3: (3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-ciclopropilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (compuesto 6)



Se añadieron secuencialmente Et_3SiH (4,0 mL, 3,0 eq) y BF_3OEt_2 (5,2 mL, 3,0 eq) a una disolución de (3R,4S,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-ciclopropilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)-2-metoxitetrahydro-2H-piran-3,4,5-triol (compuesto 5) (5,2 g, 1,0 eq) en una mezcla de diclorometano (50 mL) y acetonitrilo (50 mL) a -50°C . Se agitó la mezcla de reacción a de -50 a -10°C durante 2 horas, y se agitó a de -10 a 0°C durante 3 horas. Después de confirmar la completitud de la reacción mediante CCF, se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (100 mL) a la disolución de reacción para terminar la reacción, y se extrajo la disolución de reacción con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica obtenida mediante la extracción sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se condensó a vacío para obtener el compuesto 6 (4,9 g, 100%). Se usó el producto directamente en la siguiente etapa sin ninguna purificación.

Etapas 4: Triacetato de (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(acetoximetil)-6-(7-cloro-6-(4-ciclopropilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triilo (compuesto 7)

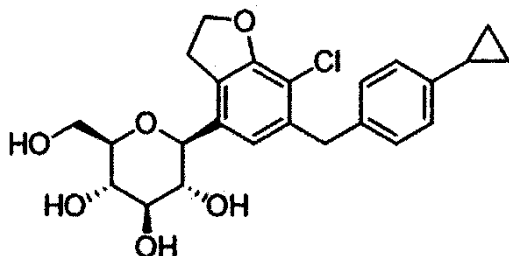


Se añadió el compuesto 6 (4,9 g, 1,0 eq) a diclorometano (75 mL) y se disolvió en el mismo. Luego, se añadieron al mismo DMAP (1,6 g, 1,2 eq) y un anhídrido acético (8,3 mL, 8,0 eq) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno, y se agitó la mezcla resultante durante 2 horas. Se confirmó la completitud de la reacción mediante CCF, se añadió HCl 1 N (50 mL) para terminar la reacción, y se extrajo la disolución de reacción con diclorometano. Se secó la fase orgánica obtenida mediante la extracción con sulfato de magnesio anhidro y se filtró, y se añadió a la misma metanol (10 mL). Luego, se condensó la disolución de reacción resultante a vacío. Se añadió el residuo condensado a metanol (50 mL) y se cristalizó mientras se agitaba durante una hora. Se filtró el cristal resultante y se secó para obtener el compuesto 7 (4,5 g, 67,2%) como un sólido blanco.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): δ ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,04-7,02 (m, 2H), 6,98-6,95 (m, 2H), 6,53 (s, 2H), 5,29-5,24 (m, 1H), 5,18-5,12 (m, 2H), 4,71-4,65 (m, 2H), 4,31-4,26 (m, 1H), 4,25-4,22 (m, 1H), 4,15-4,11 (m, 1H), 4,15-4,11 (m, 1H), 4,05-3,91 (m, 2H), 3,79-3,74 (m, 1H), 3,40-3,35 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,88-1,81 (m,

1H), 1,66 (s, 3H), 0,94-0,89 (m, 2H), 0,66-0,61 (m, 2H); [M+Na]⁺ 637.

Etapas 5: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-ciclopropilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (compuesto 8)



Se añadieron THF (17,5 mL) y metanol (17,5 mL) al compuesto 7 (3,5 g, 1,0 eq). Se añadió una disolución de NaOH 4 N (7,1 mL, 5,0 eq) a la disolución en estado de suspensión a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla resultante a de 30 a 35°C durante 2 horas. Se confirmó la completitud de la reacción mediante CCF, y se enfrió la disolución de reacción hasta 0°C y se ajustó a pH 6,8 mediante la adición de HCl 1 N. Se retiraron el THF y el MeOH usados en la reacción mediante concentración, y se extrajo la disolución de reacción con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica obtenida mediante la extracción sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se condensó a vacío. Se añadió el residuo condensado a acetato de etilo (40 mL), se disolvió por completo a 70°C, se enfrió hasta 33°C y luego se agitó a 33°C durante una hora. Luego, se añadió IPE (65 mL) gota a gota durante 30 minutos, y se enfrió la mezcla resultante hasta 0°C, se agitó a 0°C durante una hora y luego se mantuvo durante una hora. Se filtró el cristal resultante y se secó para obtener el compuesto 8 (2,4 g, 94,5%) como un sólido blanco.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7,02 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,81 (s, 1H), 4,59 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,11 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,96 (ABq, ΔvAB = 19,0 Hz, JAB = 15,2 Hz, 2H), 3,87-3,84 (m, 1H), 3,67-3,63 (m, 1H), 3,47-3,37 (m, 3H), 3,35-3,33 (m, 3H), 1,85-1,79 (m, 1H), 0,91-0,86 (m, 2H), 0,61-0,57 (m, 2H); [M+Na]⁺ 469

Ejemplo experimental 1: Confirmación de la cristalización del compuesto de fórmula química 5

Tal como se describió anteriormente, el compuesto de fórmula química 5 tiene una forma de cadena abierta como en el compuesto c4 del esquema 1 usado en la técnica relacionada. En el procedimiento de obtención del compuesto de fórmula química 5 a partir del compuesto de fórmula química 4, se obtuvo un producto de reacción en el que el compuesto de fórmula química 5 y un compuesto de la siguiente fórmula química 5R están presentes en un estado de

equilibrio debido al tautomerismo anillo-cadena.

En la etapa 1 del ejemplo 1, se confirmó a través de mediciones de espectroscopía de infrarrojos que sólo se cristalizó el compuesto 4 en un estado de equilibrio del compuesto c4 (correspondiente al compuesto de fórmula química 5R) y el compuesto 4 (correspondiente al compuesto de fórmula química 5) en el esquema 1.

Se midió el cristal precipitado a través de la cristalización mediante IR. Como resultado, tal como se muestra en la figura 1, puede observarse que el cristal precipitado era el compuesto de fórmula química 5 que tiene una forma de cadena abierta que contiene un grupo carbonilo en la molécula debido a que el pico característico correspondiente al pico del carbonilo se observó fuertemente a 1.672 cm^{-1} .

Ejemplo experimental 2: Preparación y análisis de la forma cristalina

Después de obtener el compuesto preparado mediante el método de la presente invención, específicamente, (2R,3S,4R,5R)-1-(7-cloro-6-(4-ciclopropilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexan-1-ona no purificada (compuesto 4), según la etapa 1 del ejemplo 1, y se prepararon cristales a través de cristalización usando diversos disolventes y luego se analizaron.

Se obtuvo el espectro de XRD irradiando los cristales con radiación Cu-K α (longitud de onda (λ) = 1,54056 Å) según un método convencional usando un analizador de difracción de rayos X para determinar la difracción de rayos X de polvo. Se midió la calorimetría diferencial de barrido (DSC) a una velocidad de +1°C/min usando un calorímetro diferencial de barrido.

(1) Preparación de cristal usando disolvente de tolueno

La cristalización que usa tolueno es tal como se describe al final del procedimiento de la etapa 1 en el ejemplo 1. Específicamente, se añadió adicionalmente el compuesto 4 en estado de disolución a tolueno (un peso de 10 veces el del compuesto 4), y se cristalizó la mezcla calentando a de 40 a 50°C durante 12 horas. Se filtró el cristal resultante, se lavó con tolueno (un volumen de 2 veces el del filtrado) y luego se secó en un horno de vacío (50°C, 12 horas) para obtener un cristal blanco (rendimiento: 87,4%).

El espectro de XRD del cristal preparado muestra una forma cristalina (forma cristalina A) tal como se muestra en la figura 2, y los ángulos de difracción (2θ), los espaciados interplanares (d) y las intensidades relativas ($I/I_0 \times 100$) de los picos característicos se resumen en la tabla 1 a continuación.

[Tabla 1]

$2\theta (\pm 0,2^\circ)$	$d (\text{\AA})$	$I/I_o (\%)$	$2\theta (\pm 0,2^\circ)$	$d (\text{\AA})$	$I/I_o (\%)$
7,8	11,4	37,0	20,2	4,4	7,3
8,9	9,9	89,4	21,1	4,2	14,3
15,1	5,9	38,6	22,5	4,0	10,1
16,6	5,3	100,0	22,9	3,9	10,3
17,9	5,0	45,0	24,5	3,6	8,1
19,4	4,6	44,7	26,0	3,4	11,5
			28,7	3,1	9,3

Tal como se muestra en la figura 3, puede observarse que los picos endotérmicos de fusión de los cristales correspondientes se observaron en el espectro de DSC.

(2) Preparación de cristal usando disolvente de diclorometano

Se añadió adicionalmente el compuesto 4 no purificado a diclorometano (un peso de 10 veces el del compuesto 4), y se cristalizó la mezcla calentando a de 40 a 50°C durante 12 horas. Se filtró el cristal resultante, se lavó con diclorometano (un volumen de 2 veces el del filtrado) y luego se secó en un horno de vacío (50°C, 12 horas) para obtener un cristal blanco (rendimiento: 88,1%).

Los resultados del análisis del espectro de XRD de los cristales preparados muestran que el cristal blanco tenía la misma forma cristalina (forma cristalina A) que el punto (1) del ejemplo experimental 2.

Ejemplo experimental 3: Análisis del contenido de sustancias relacionadas

El método para preparar un derivado de difenilmetano tal como se da a conocer en la publicación de patente coreana abierta a consulta por el público n.º 2017-0142904 transcurre en un procedimiento continuo de cuatro etapas que consiste en las etapas de reacción importantes c3-c7 tal como se muestran en el esquema 1 anterior, y la purificación de las sustancias relacionadas se realiza en c7.

Se compararon la pureza y el contenido de impurezas de c7 obtenido a través de las purificaciones 1ª a 3ª en la etapa c7 tal como se muestra en el esquema 1 en la publicación de patente coreana abierta a consulta por el público n.º 2017-0142904 con la pureza y el contenido de impurezas de c7 (correspondiente al compuesto 7 en el esquema 2) obtenido a través de una única purificación en la etapa c4 (correspondiente al compuesto 4 en el esquema 2) y otra única purificación en la etapa c7 (correspondiente al compuesto 7 en el esquema 2) en el esquema 2

de la presente invención. Los resultados se enumeran en la tabla 2 a continuación.

[Tabla 2]

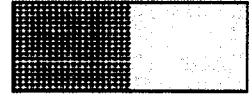
		Pureza (%) [Patrón: $\geq 98,0$]	Impureza C (%) [Patrón: $\leq 0,10$]
Procedimiento existente	1ª purificación	98,5	0,15
	2ª purificación	99,7	0,10
	3ª purificación	99,9	0,07
Procedimiento modificado	1ª purificación	99,0	0,06

Tal como se muestra en la tabla 2, según el método de preparación de la presente invención, puede realizarse un procedimiento de purificación durante la síntesis del compuesto de fórmula química 5. Por tanto, incluso sin realizar ningún procedimiento de purificación tres veces en una etapa tal como se da a conocer en la publicación de patente coreana abierta a consulta por el público n.º 2017-0142904, puede minimizarse la cantidad de sustancias relacionadas en el producto final.

DOCUMENT MADE AVAILABLE UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

International application number:	PCT/KR2021/002507
International filing date:	26 February 2021 (26.02.2021)
Document type:	Certified copy of priority document
Document details:	Country/Office: KR
	Number: 10-2020-0024525
	Filing date: 27 February 2020 (27.02.2020)
Date of receipt at the International Bureau:	18 March 2021 (18.03.2021)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a),(b) or (b-bis)



별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto
is a true copy from the records of the Korean Intellectual
Property Office.

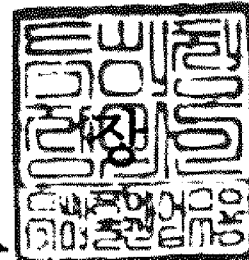
출 원 번 호 : 10-2020-0024525
Application Number

출 원 년 월 일 : 2020년 02월 27일
Filing Date FEB 27, 2020

출 원 인 : 주식회사 대웅제약
Applicant(s) DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD.

2021 년 03 월 17 일

특 허 청
COMMISSIONER



【서지사항】

【서류명】	특허출원서
【참조번호】	P20C24C0788
【출원구분】	특허출원
【출원인】	
【명칭】	주식회사 대웅제약
【특허고객번호】	1-2002-039671-3
【대리인】	
【명칭】	특허법인 다나
【대리인번호】	9-2008-100121-8
【지정된변리사】	진희동, 윤항식
【포괄위임등록번호】	2014-036076-3
【발명의 국문명칭】	SGLT 저해제의 합성에 유용한 중간체 및 이를 이용한 SGLT 저해제의 제조 방법
【발명의 영문명칭】	Intermediates useful for the synthesis of SGLT inhibitors and a method of preparing SGLT inhibitors using the same
【발명자】	
【성명】	윤연정
【성명의 영문표기】	Y00N, Youn Jung
【주민등록번호】	800418-2XXXXXX
【우편번호】	16899
【주소】	경기도 용인시 수지구 푸른솔로 20, 555동 501호

【발명자】**【성명】** 윤희균**【성명의 영문표기】** Y00N, Hee Kyo0n**【주민등록번호】** 690930-1XXXXXX**【우편번호】** 28774**【주소】** 충청북도 청주시 상당구 용암로 35, 208동 1102호(한라비발
디)**【출원언어】** 국어**【취지】** 위와 같이 특허청장에게 제출합니다.

대리인 특허법인 다나 (서명 또는 인)

【수수료】**【출원료】** 0 면 46,000 원**【가산출원료】** 50 면 0 원**【우선권주장료】** 0 건 0 원**【심사청구료】** 0 항 0 원**【합계】** 46,000원**【감면사유】** 중견기업(30%감면)[1]**【감면후 수수료】** 32,200 원

【발명의 설명】

【발명의 명칭】

SGLT 저해제의 합성에 유용한 중간체 및 이를 이용한 SGLT 저해제의 제조 방법{Intermediates useful for the synthesis of SGLT inhibitors and a method of preparing SGLT inhibitors using the same}

【기술분야】

【0001】 본 발명은 SGLT 저해제의 합성에 유용한 중간체 및 이를 이용한 SGLT 저해제의 제조 방법에 관한 것이다.

【발명의 배경이 되는 기술】

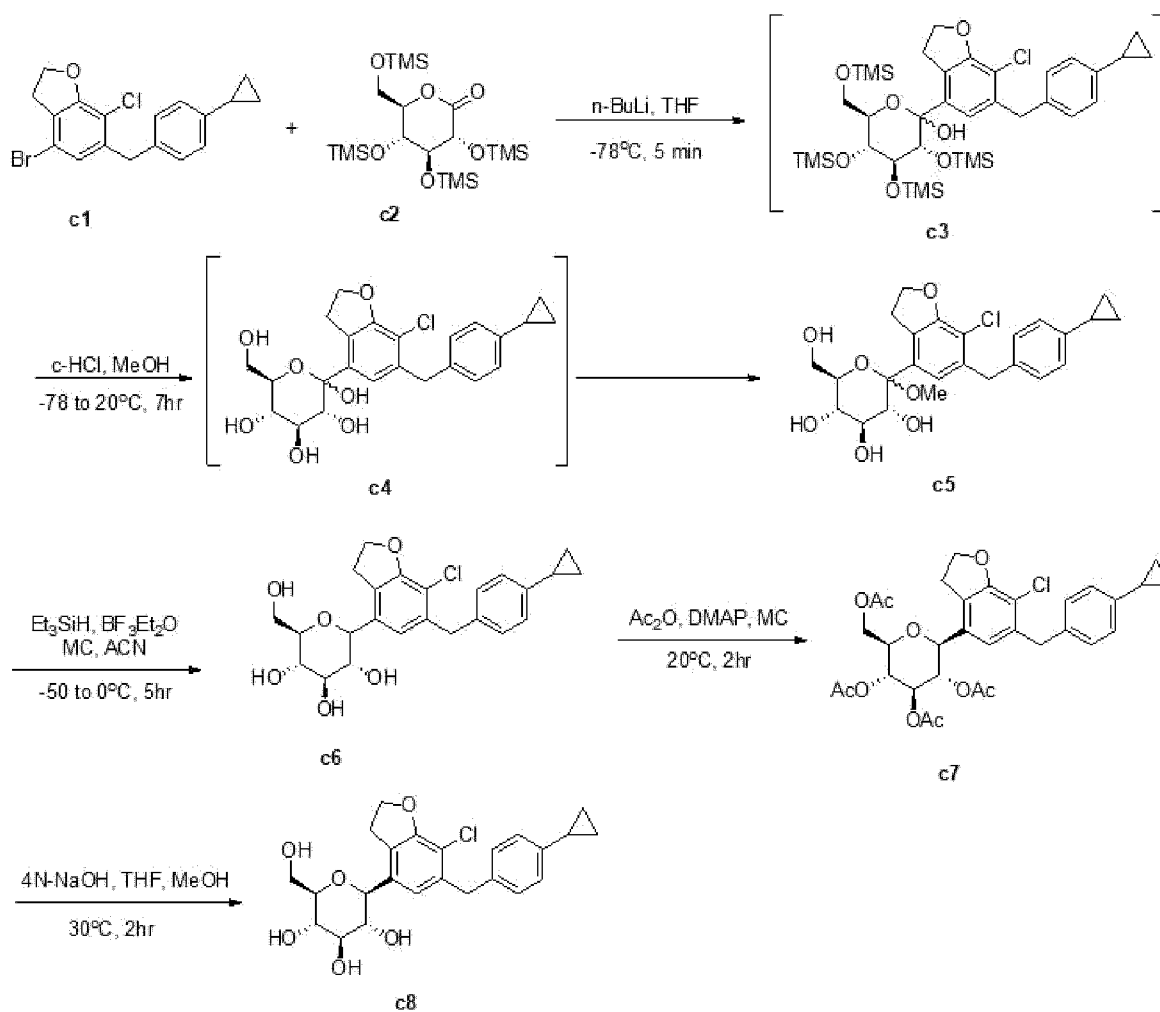
【0002】 대한민국 공개특허공보 제2017-0142904호(특허문헌 1)는 SGLT2에 대한 억제 활성을 갖는 다이페닐메탄 유도체의 제조방법을 개시하고 있다. 상기 문헌은 주요 그룹별로 개별적으로 합성한 뒤 커플링시키는 수렴 합성(convergent synthesis) 방식으로 다이페닐메탄 유도체를 제조하므로, 종래문헌에 개시된 순차 합성(linear synthesis) 방식에 비해 합성 경로가 간결하고 수율을 높일 수 있으며, 순차 합성 경로가 내재하고 있는 위험요소를 줄일 수 있다는 점을 개시하고 있다.

【0003】 그러나, 대한민국 공개특허공보 제2017-0142904호에 따른 다이페닐메탄 유도체의 제조방법은 아래 [반응식 1]과 같이 중요 반응인 c3~ c7이 네 단계 연속공정으로 진행되고 있어 초기 생성된 유연물질이 제거되지 않고 반응이 진행되

어 다음 반응에 영향을 미치므로 단계별로 유연 물질 품질을 제어할 수 없어서 유연물질 관리가 어렵다는 단점이 있다. 또한 연속공정에서 생긴 유연물질의 정제가 c7에서 이루어지므로 유연물질의 품질을 제어하기 위해 정제횟수가 2회 이상으로 많아져서 정제 공정으로 인한 비용 부담이 발생하게 될 뿐만 아니라 여러 단계를 in situ 진행함에 따른 단계별 품질제어가 안 된다는 단점이 있다.

【0005】 [반응식 1]

【0006】



【선행기술문헌】

【특허문헌】

【0008】 (특허문헌 0001) 대한민국 공개특허공보 제2017-0142904호

【발명의 내용】

【해결하고자 하는 과제】

【0009】 본 발명은 SGLT 저해제의 합성에 유용한 중간체 및 이를 이용한 SGLT 저해제의 제조 방법을 제공하고자 한다.

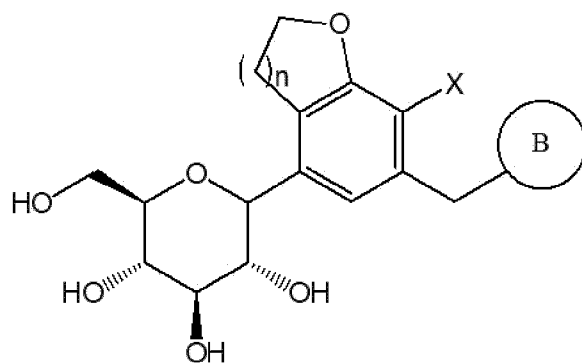
【과제의 해결 수단】

【0010】 대한민국 공개특허공보 제2017-0142904호에 따른 SGLT2에 대한 억제 활성을 갖는 다이페닐메탄 유도체의 제조방법은 상기 [반응식 1]과 같이 in situ를 포함하여 총 6단계의 공정으로 이루어져 있다. c1과 c2를 커플링하여 c3를 합성 후 c-HCl/MeOH을 투입하게 되면 먼저 탈실릴화(desilylation)되어 c4가 생성되고 반응이 진행되면서 서서히 메톡시화(methoxylation)되어 c5가 생성되게 된다. c5의 경우는 물성에 의해 결정화가 어렵고 여러 결정화 조건을 테스트하여 toluene/hex에서 결정화 조건을 찾긴 하였으나 유연물질이 제거되지 않고 단순히 고체화만 되는 수준이었다. 정제가 되지 않으므로 in situ 형태로 다음 반응을 진행하여 c7에서 정제를 진행하였다. c7에서는 주요 유연물질을 포함하여 대부분의 유연물질이 제거 가능하였다. 하지만 앞 단계에서 정제 없이 진행되었으므로 유연물질의 품질을 맞추기 위해서는 2회 이상의 정제공정이 필요하게 되었다. 정제공정이 2회 이상 진행되므로 이 단계에서 수율이 떨어지고 정제공정으로 인한 비용 부담이 발생하게 된다. 또한 c5의 경우 화학적 안정성이 떨어져서 crude 상태로 보관하기 어려워서 생산에서 바로 연속적으로 c7까지 합성을 진행해야 하는 것도 큰 부담이었다.

【0011】 이에 본 발명자들은 새로운 중간체 개발을 통해 유연물질을 정제하고 최소의 정제단계를 통해 최종 산물인 다이페닐메탄 유도체의 유연물질의 양을 제어할 수 있는 방법을 고안하여 본 발명을 완성하였다.

【0013】 최종 목적화합물이자 SGLT 저해제로 사용되는 활성 성분인 화학식 1의 화합물은 다음과 같다.

【0014】 [화학식 1]

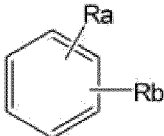
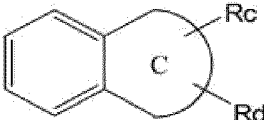


【0015】

【0016】 상기 식에서,

【0017】 n 은 1 또는 2이고,

【0018】 X 는 할로젠(예를 들어 F, Cl, Br 또는 I)이고,

【0019】 B는  (B-1) 또는  (B-2) 이되,

【0020】이 때 Ra, Rb, Rc, 및 Rd는 각각 독립적으로, 수소, 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 시아노, 나이트로, 아미노, 카복시, 옥소, C1-7알킬, C1-7알킬티오, C2-7알케닐, C2-7알키닐, C1-7알콕시, C1-7알콕시-C1-7알킬, C2-7알케닐-C1-7알킬옥시, C2-7알키닐-C1-7알킬옥시, C3-10사이클로알킬, C3-7사이클로알킬티오, C5-10사이클로알케닐, C3-10사이클로알킬옥시, C3-10사이클로알킬옥시-C1-7알콕시, 페닐-C1-7알킬, C1-7알킬티오-페닐, 페닐-C1-7알콕시, 모노- 또는 다이-C1-7알킬아미노, 모노- 또는 다이-C1-7알킬아미노-C1-7알킬, C1-7알카노일, C1-7알카노일아미노, C1-7알킬카보닐, C1-7알콕시카보닐, 카바모일, 모노- 또는 다이-C1-7알킬카바모일, C1-7알킬설폰아미노, 페닐설폰아미노, C1-7알킬설피닐, C6-14아릴설파닐, C6-14아릴설폰, C6-14아릴, 5-13원 헤테로아릴, 5-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로사이클로알킬-C1-7알킬, 또는 5-10원 헤테로사이클로알킬-C1-7알콕시이고;

【0021】고리 C는 C3-10사이클로알킬, C5-10사이클로알케닐, C6-14아릴, 5-13원 헤테로아릴, 또는 5-10원 헤테로사이클로알킬이고;

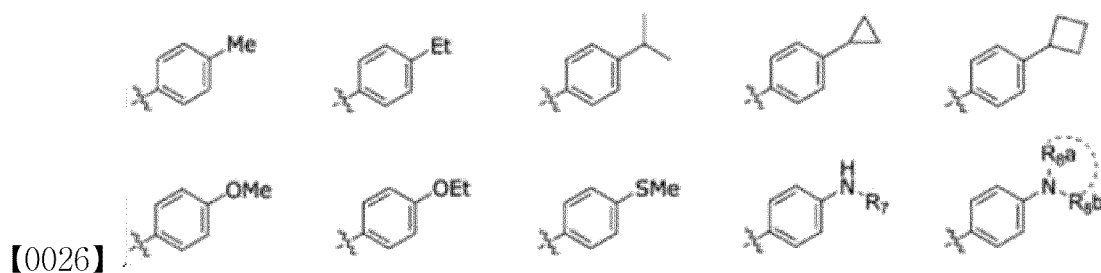
【0022】상기 알킬, 알케닐, 알키닐 및 알콕시는, 각각 독립적으로, 비치환되거나 또는 할로젠, 하이드록시, 시아노, 나이트로, 아미노, 머캅토, C1-7알킬, 및 C2-7알키닐로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 갖고;

【0023】상기 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은, 각각 독립적으로, 비치환되거나 또는 할로젠, 하이드록시, 시아노, 나이트로, 아미노, 머캅토, C1-4알킬, 및 C1-4알콕시로 이루어진 군으로부터 선택

된 하나 이상의 치환기를 갖고;

【0024】 상기 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 N, S 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 함유한다.

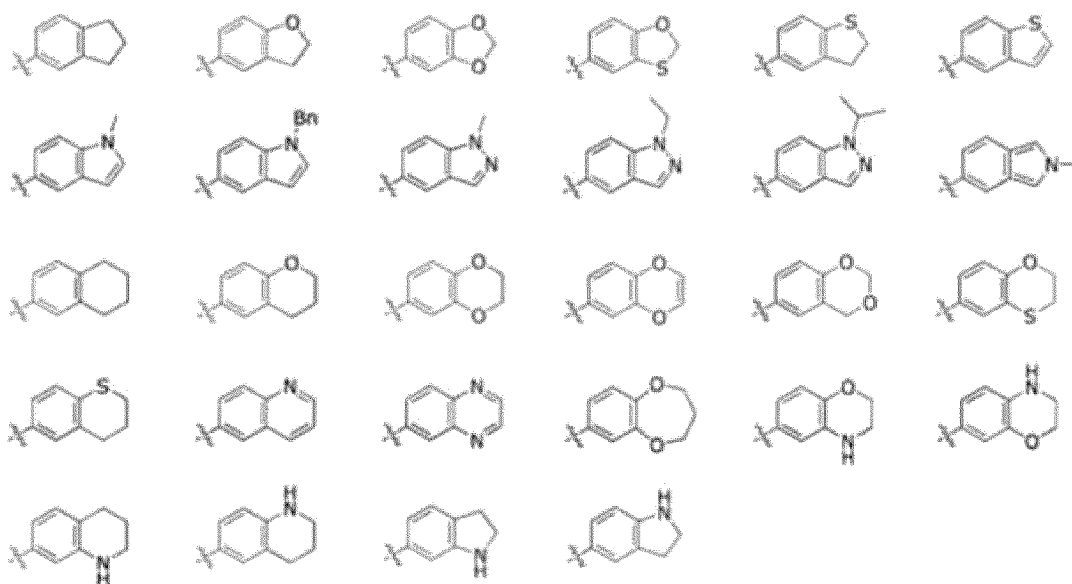
【0025】 본 발명의 구체예에서, 상기 고리 B-1은 하기로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다:



【0027】 상기 식에서, R7은 수소 또는 C1-7 알킬이고; R8a 및 R8b는 각각 독립적으로, C1-7알킬이거나, 서로 연결되어 5-10원 헤테로사이클로알킬(N, S 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 함유)을 형성한다.

【0028】 다른 구체예에서, 상기 고리 B-2는 하기로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다:

【0029】

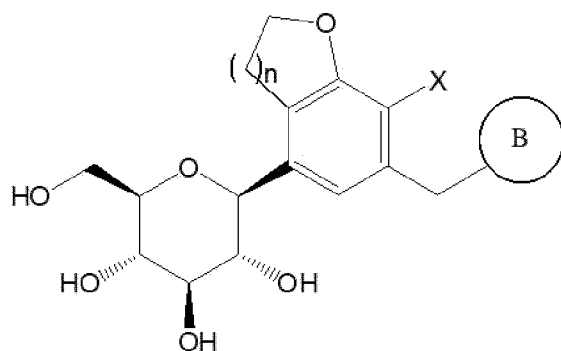


【0031】 상기 화학식 1의 화합물의 바람직한 일례에 따르면, 상기 n이 1 이고; 상기 X가 할로젠이고; 상기 B가 할로젠, 하이드록시, 시아노, 나이트로, 아미노, 머캅토, C1-7알킬, C3-10사이클로알킬, 및 C1-7알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 치환되거나 비치환된 페닐일 수 있다.

【0032】 또한 상기 화학식 1의 화합물은 다이페닐메탄 유도체와 헤테로사이클로알킬 링의 결합 부위가 α -형태, β -형태, 또는 이들의 라세믹 형태의 화합물일 수 있다.

【0033】 예를 들어, 상기 화학식 1의 화합물은 하기 화학식 1a의 화합물일 수 있다.

【0034】 [화학식 1a]



【0035】

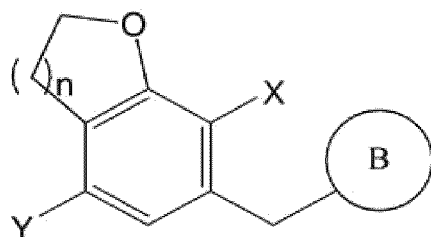
【0036】 상기 식에서, A, B, n 및 X는 앞서 정의한 바와 같다.

【0038】 본 발명은 상기 화학식 1의 다이페닐메탄 유도체의 제조를 위해 사용되는 중간체인 화학식 5의 화합물의 제조방법을 제공한다.

【0039】 화학식 5의 화합물을 얻기 위해서는 이에 제한되는 것은 아니나 화학식 4의 화합물을 아래와 같은 방식으로 합성하여 사용할 수 있다.

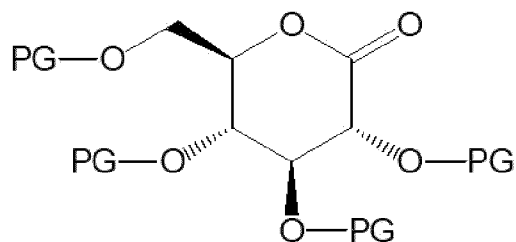
【0040】 화학식 2의 화합물을 화학식 3의 화합물과 n-부틸리튬, sec-부틸리튬, t-부틸리튬 또는 i-프로필마그네슘클로라이드의 존재 하에 반응시켜 하기 화학식 4의 화합물을 얻을 수 있다.

【0041】 [화학식 2]



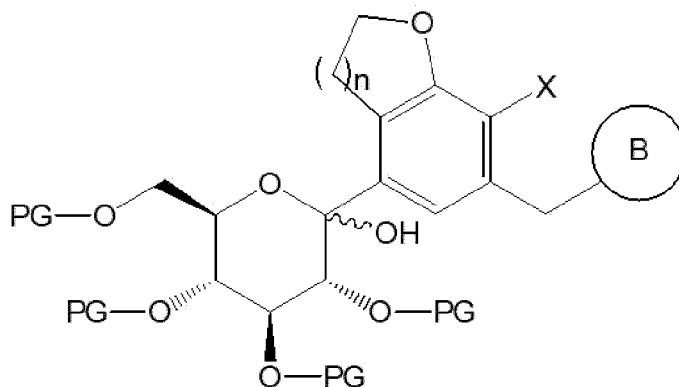
【0042】

【0043】 [화학식 3]



【0044】

【0045】 [화학식 4]



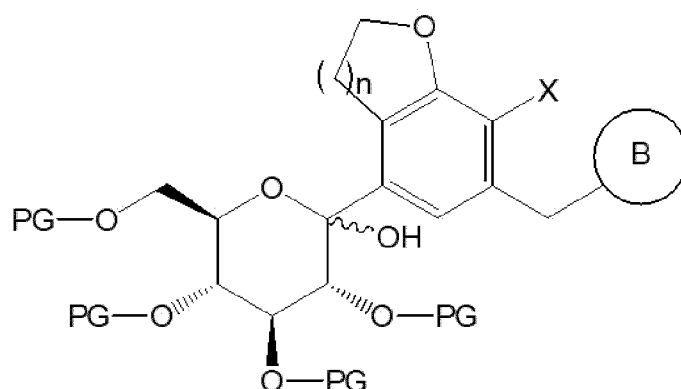
【0046】

【0047】 상기 식에서, n, B 및 X는 앞서 정의한 바와 같고, Y는 할로젠이다.

【0049】 상기 화학식 2의 화합물과 상기 화학식 3의 화합물의 반응은 n-부틸리튬, sec-부틸리튬, t-부틸리튬, i-프로필마그네슘클로라이드(i-PrMgCl) 등의 존재 하에서 수행될 수 있다.

【0050】 상기 화학식 2의 화합물을 상기 화학식 3의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 4의 화합물을 수득할 수 있다.

【0051】 [화학식 4]



【0052】

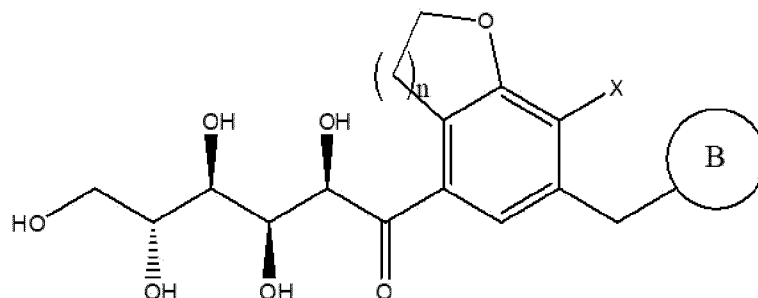
【0053】 상기 식에서, n 은 1 또는 2이고; X 는 할로젠이고; PG 는 보호기이며;

B 는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

【0054】 상기 화학식 2의 화합물과 상기 화학식 3의 화합물의 반응 단계에서, 먼저 결합 반응이 수행되며, 이때 상기 화학식 2의 화합물 1 당량 대비, 상기 화학식 3의 화합물 및 상기 반응 시약(즉 n -부틸리튬, sec -부틸리튬, t -부틸리튬 또는 i -프로필마그네슘클로라이드)이 각각 1.5 내지 2.5 당량 범위, 보다 바람직하게는 1.7 내지 2.3 당량 범위, 특히 약 2.0 당량으로 반응에 사용될 수 있다. 이 때의 반응은, -80°C 내지 -10°C 범위, 보다 바람직하게는 -70°C 내지 -60°C 범위의 온도에서, 1 내지 12 시간, 또는 1 내지 3 시간 동안 수행될 수 있다. 또한 반응 용매로는 테트라하이드로퓨란 또는 에테르의 단일 용매나, 테트라하이드로퓨란/톨루엔(1:1) 혼합 용매 등이 사용될 수 있다.

【0055】 본 발명은 상기 화학식 4의 화합물을 물 존재 하에 산 조건에서 탈보호 및 개환 반응시켜 하기 화학식 5의 화합물을 얻는 것을 포함하는 화학식 5의 화합물의 제조방법을 제공한다.

【0056】 [화학식 5]



【0057】

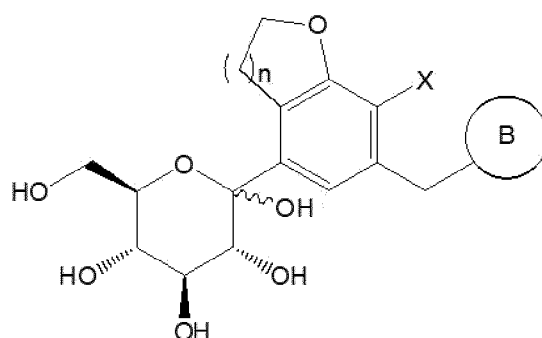
【0058】 상기 식에서, n , B 및 X는 앞서 정의한 바와 같다.

【0059】 상기 화학식 4의 화합물을 탈보호 및 개환 반응시켜 하기 화학식 5의 화합물을 얻는 단계는 산 조건에서 수행할 수 있다.

【0060】 이때 사용되는 산으로는 염산, 황산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄설폰산, 트리플루오로메탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 염화수소 가스 등을 들 수 있고, 상기 화학식 4의 화합물 1 당량 대비 2 내지 5 당량 범위, 보다 바람직하게는 3 당량의 산이 사용될 수 있다. 이때의 반응은 0 내지 40℃ 범위, 보다 바람직하게는 20 내지 30℃ 범위의 온도에서, 2 내지 24 시간, 또는 3 내지 6시간 동안 수행될 수 있다.

【0061】 화학식 5의 화합물은 종래 기술에서 사용된 반응식 1의 c4 화합물의 오픈 체인 형태이다. 화학식 4의 화합물로부터 화학식 5의 화합물을 얻는 공정은 화학식 5의 화합물과 하기 화학식 5R의 화합물이 Ring-chain tautomerism 현상에 의해 평형상태로 존재하는 반응물을 얻게 된다.

【0062】 [화학식 5R]



【0063】

【0064】 화학식 5의 화합물과 화학식 5R의 화합물은 물성 차이가 존재하므로 두 화합물의 물성 변화를 이용한 결정화 방법을 통해 화학식 5의 화합물만을 결정화할 수 있다. 하기 실시예에서는 화학식 5의 화합물의 결정화는 화학식 5의 화합물과 화학식 5R의 화합물의 결정화 용매에 대한 용해도 차이를 이용하여 수행하였다.

【0065】 따라서, 본 발명의 일 구체예에서, 상기 화학식 5의 화합물의 제조 방법은 상기 화학식 4의 화합물을 물 존재 하에 산 조건에서 탈보호 및 개환 반응시켜 얻은 반응생성물을 결정화하여 화학식 5의 화합물을 수득하는 것을 포함할 수 있다.

【0066】상기 결정화는 화학식 5의 화합물을 용해시킬 수 있는 결정화 용매의 처리 및 화학식 5의 화합물의 재결정화에 의해 수행될 수 있다.

【0067】이에 제한되는 것은 아니나, 상기 결정화 용매로는 톨루엔, 디클로로메탄 등을 사용할 수 있다. 결정화 용매는 상기 화학식 5의 화합물의 1 내지 30배, 바람직하게는 10 내지 20배를 사용할 수 있다.

【0068】한편, 결정화 온도는 20 내지 80도, 바람직하게는 40 내지 50도일 수 있고, 결정화 시간은 6 내지 24시간, 바람직하게는 6 내지 12시간일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

【0069】화학식 5의 화합물이 결정화되는 과정에서 주요 유연물질을 포함한 대부분의 유연물질이 제거가능하다. 따라서, 최종 목적물질인 화학식 1의 화합물을 얻는 중간 공정에서 유연물질의 제거가 불가능했던 종래의 기술과는 달리, 공정 중에서도 유연물질을 제거할 수 있는 중간체를 개발하였다는데 본 기술의 기술적 의의가 있다.

【0070】본 발명은 또한 상기 화학식 5의 화합물을 중간체로 이용하여 화학식 1의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다. 유연물질을 정제하지 못한 채 최종 목적물질인 화학식 1의 화합물을 제조하던 종래의 기술과 달리, 본 발명에서는 유연물질이 제거된 화학식 5의 화합물을 중간체로 이용하게 되어 화학식 1의 화합물의 제조에 있어서 높은 수율과 품질을 기대할 수 있게 되었다.

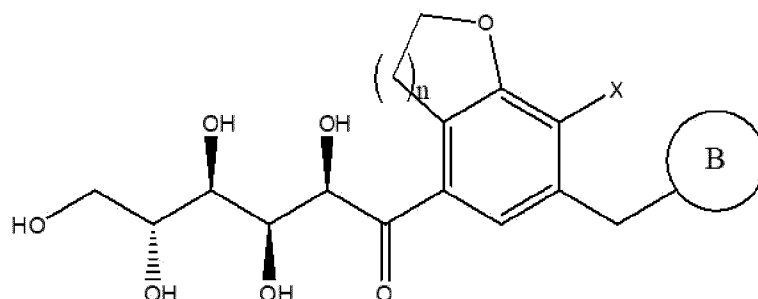
【0071】구체적으로, 본 발명은

【0072】 반응용매의 존재 하에 산 조건에서 화학식 5의 화합물을 고리화 및 메톡시화시켜 화학식 6의 화합물을 얻고,

【0073】 화학식 6의 화합물로부터 화학식 1의 화합물을 얻는 것을 포함하는

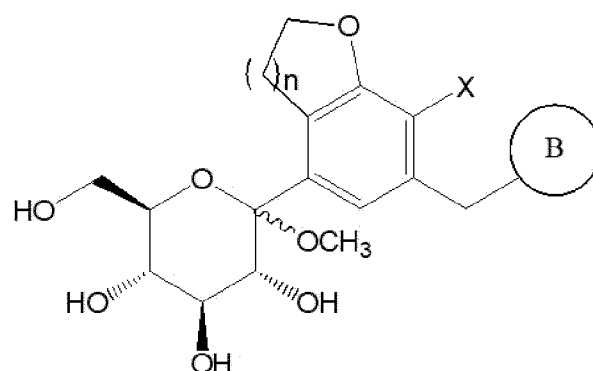
【0074】 화학식 1의 화합물의 제조방법을 제공한다.

【0076】 [화학식 5]



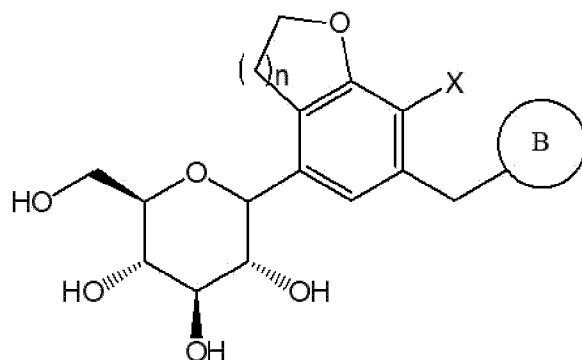
【0077】

【0078】 [화학식 6]



【0079】

【0080】 [화학식 1]

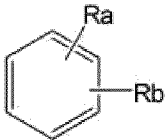
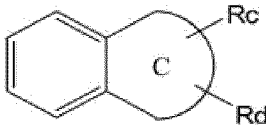


【0081】

【0082】 상기 식에서,

【0083】 n 은 1 또는 2이고,

【0084】 X 는 할로젠(예를 들어 F, Cl, Br 또는 I)이고,

【0085】 B 는  (B-1) 또는  (B-2) 이 되,

【0086】 이 때 Ra , Rb , Rc , 및 Rd 는 각각 독립적으로, 수소, 할로젠, 하이드록시, 머캡토, 시아노, 나이트로, 아미노, 카복시, 옥소, C1-7알킬, C1-7알킬티오, C2-7알케닐, C2-7알키닐, C1-7알콕시, C1-7알콕시-C1-7알킬, C2-7알케닐-C1-7알킬옥시, C2-7알키닐-C1-7알킬옥시, C3-10사이클로알킬, C3-7사이클로알킬티오, C5-10사이클로알케닐, C3-10사이클로알킬옥시, C3-10사이클로알킬옥시-C1-7알콕시, 페닐-C1-7알킬, C1-7알킬티오-페닐, 페닐-C1-7알콕시, 모노- 또는 다이-C1-7알킬아미노, 모노- 또는 다이-C1-7알킬아미노-C1-7알킬, C1-7알카노일, C1-7알카노일아미노, C1-7알킬카보닐, C1-7알콕시카보닐, 카바모일, 모노- 또는 다

이-C1-7알킬카바모일, C1-7알킬설폰아미노, 페닐설폰아미노, C1-7알킬설폰, C6-14아릴설폰, C6-14아릴설폰, C6-14아릴, 5-13원 헤테로아릴, 5-10원 헤테로 사이클로알킬, 5-10원 헤테로사이클로알킬-C1-7알킬, 또는 5-10원 헤테로사이클로 알킬-C1-7알콕시이고;

【0087】 고리 C는 C3-10사이클로알킬, C5-10사이클로알케닐, C6-14아릴, 5-13원 헤테로아릴, 또는 5-10원 헤테로사이클로알킬이고;

【0088】 상기 알킬, 알케닐, 알키닐 및 알콕시는, 각각 독립적으로, 비치환 되거나 또는 할로젠, 하이드록시, 시아노, 나이트로, 아미노, 머캅토, C1-7알킬, 및 C2-7알키닐로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 갖고;

【0089】 상기 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사 이클로알킬은, 각각 독립적으로, 비치환되거나 또는 할로젠, 하이드록시, 시아노, 나이트로, 아미노, 머캅토, C1-4알킬, 및 C1-4알콕시로 이루어진 군으로부터 선택 된 하나 이상의 치환기를 갖고;

【0090】 상기 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 N, S 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 함유한다.

【0091】 화학식 5의 화합물을 고리화 및 메톡시화시켜 상기 화학식 6의 화합 물을 얻을 수 있는데, 상기 화학식 6의 화합물로부터 이후 화학식 1의 화합물을 얻 기까지의 과정은 대한민국 공개특허공보 제2017-0142904호에도 상세히 기술되어 있 다.

【0092】 화학식 5의 화합물을 고리화 및 메톡시화시켜 화학식 6의 화합물을 얻는 단계는 반응용매의 존재 하에 산 조건에서 수행할 수 있다.

【0093】 이때 사용되는 산으로는 염산, 황산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄설폰산, 트리플루오로메탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 염화수소 가스 등을 들 수 있고, 상기 화학식 5의 화합물 1 당량 대비 2 내지 5 당량 범위, 보다 바람직하게는 3 당량의 산이 사용될 수 있다. 이때의 반응은 0 내지 40℃ 범위, 보다 바람직하게는 20 내지 30℃ 범위의 온도에서, 2 내지 24 시간, 또는 3 내지 6시간 동안 수행될 수 있다. 또한 반응용매로는 메탄올을 사용할 수 있다.

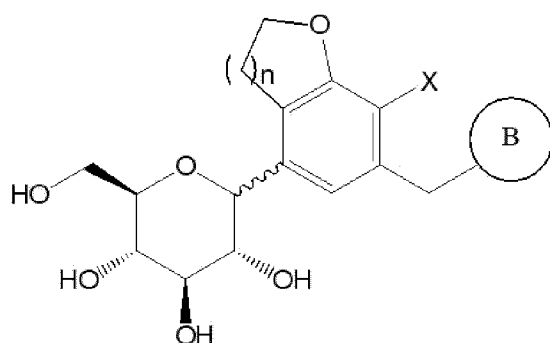
【0094】 상기 화학식 6의 화합물로부터 이후 화학식 1의 화합물을 얻기까지의 과정은 이에 제한되는 것은 아니나, 예를 들어 다음과 같이 수행될 수 있다.

【0095】 본 발명의 한 구체예에서, 화학식 6의 화합물로부터 화학식 1의 화합물을 얻는 것은

【0096】 화학식 6의 화합물을 환원시켜 하기 화학식 7의 화합물을 얻는 단계; 및

【0097】 화학식 7의 화합물에 보호기를 도입하고 재결정화한 후 탈보호시켜 화학식 1의 화합물을 얻는 단계를 포함할 수 있다.

【0098】 [화학식 7]



【0099】

【0100】 상기 식에서,

【0101】 n , B 및 X 는 앞서 정의한 바와 같다.

【0102】 화학식 6의 화합물을 환원시켜 화학식 7의 화합물을 얻는 단계에서는, 환원제와 산을 사용하여 환원 반응을 수행할 수 있다. 상기 환원제로는 트리에틸실란, 트리이소프로필실란, *t*-부틸다이메틸실란, 수소화붕소나트륨 등이 가능하고, 상기 산으로는 보론 트리플루오라이드 다이에틸에테르, 트리메틸실릴트리플루오로메탄설포네이트, 알루미늄 클로라이드, 트리플루오로아세트산, 트리플루오로메탄설포산 등이 가능하다. 상기 환원제는 2 내지 5 당량 범위, 보다 바람직하게는 약 3 당량으로 사용될 수 있고, 상기 산은 1.5 내지 3 당량, 보다 바람직하게는 약 2 당량으로 사용될 수 있다. 이때의 반응은 -50°C 내지 0°C 범위, 보다 바람직하게는 -20°C 내지 -10°C 범위의 온도에서, 2 내지 12 시간, 또는 2 내지 5시간 동안 수행될 수 있다. 또한 반응 용매로는 다이클로로메탄, 1,2-다이클로로에탄, 아세토니트릴 등의 단일 용매, 또는 다이클로로메탄/아세토니트릴(1:1), 1,2-다이클로로에탄/아세토니트릴(1:1) 등의 혼합 용매가 사용될 수 있다.

【0103】 화학식 7의 화합물에 보호기를 도입하고 재결정화한 후 탈보호시키는 단계는 화학식 7의 화합물에 보호기를 도입한 후 예를 들어, 알콜, 에틸아세테이트, 다이클로로메탄과 같은 결정화 용매 중에서 가열하여 생성되는 침전물을 분리하고 탈보호시키는 단계를 포함하여 수행될 수 있다.

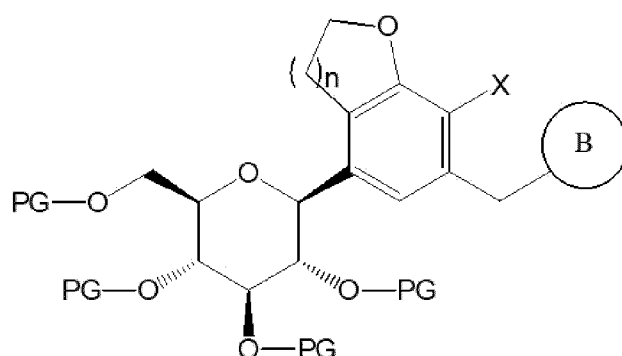
【0105】 본 발명의 다른 구체예에서, 화학식 6의 화합물로부터 화학식 1의 화합물을 얻는 것은

【0106】 상기 화학식 6의 화합물을 환원시켜 하기 화학식 7의 화합물을 얻는 단계;

【0107】 상기 화학식 7의 화합물에 보호기를 도입하고 재결정화하여 화학식 8의 화합물을 분리하는 단계; 및

【0108】 상기 화학식 8의 화합물을 탈보호시켜 화학식 1의 화합물을 얻는 단계를 포함하여 수행될 수 있다.

【0109】 [화학식 8]



【0110】

【0111】상기 식에서, PG는 보호기이고; n, B 및 X는 앞서 정의한 바와 같다.

【0112】화학식 7의 화합물에 보호기를 도입하여 화학식 8의 화합물(β -형태)만을 분리하고 탈보호시키는 단계가 수행된다. 이때 아세틸화제 및 염기를 이용한 반응이 수행될 수 있다. 상기 아세틸화제로는 염화 아세틸, 브롬화 아세틸, 무수 아세트산 등을 들 수 있고, 상기 염기로는 수산화나트륨, 탄산나트륨, 트리에틸아민, 다이이소프로필에틸아민, 피리딘, 루티딘, 4-다이하이드록시피리딘 등을 들 수 있다. 상기 아세틸화제는 4 내지 12 당량, 보다 바람직하게는 약 8 당량 범위로 사용될 수 있고, 상기 염기는 1 내지 4 당량 범위, 보다 바람직하게는 약 1.5 당량으로 사용될 수 있다. 이때의 반응은 0 내지 50℃ 범위, 보다 바람직하게는 20 내지 30℃ 범위의 온도에서, 1 내지 12 시간, 또는 1 내지 3 시간 동안 수행될 수 있다. 또한 반응 용매로는 아세톤, 에틸아세테이트, 테트라하이드로퓨란, 다이메틸포름아미드, 다이메틸아세트아미드, 다이클로로메탄, 1,2-다이클로로에탄, 클로로포름 등이 사용될 수 있다. 뒤이어, 탈보호 반응이 수행되고, 이때 수산화리튬, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 나트륨메톡사이드, 나트륨에톡사이드 등의 시약을 2 내지 12 당량, 보다 바람직하게는 약 5 당량 범위로 사용할 수 있다. 이때의 반응은 0 내지 50℃ 범위, 보다 바람직하게는 20 내지 30℃ 범위의 온도에서, 1 내지 12 시간, 또는 1 내지 3 시간 동안 수행될 수 있다. 반응 용매로는 메탄올/물(1:1 내지 3:1), 다이클로로메탄/메탄올(1:1 내지 1:2), 다이클로로메탄/에탄올(1:1 내지 1:2), 테트라하이드로퓨란/메탄올(1:1 내지 1:2), 테트라하이드

드로퓨란/에탄올(1:1 내지 1:2), 테트라하이드로퓨란/메탄올/물(1:1:3 내지 2:1:3), 테트라하이드로퓨란/에탄올/물(1:1:3 내지 2:1:3) 등이 사용될 수 있다.

【0113】 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물은 결정형, 무정형으로 또는 이들의 혼합물로 제조될 수 있으나, 결정형인 것이 안정성 및 비흡습성 면에서 우수하여 제제화에 용이한 물리화학적 특성을 가지는 점에서 바람직할 수 있다.

【0114】 따라서, 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물의 제조방법은, 화학식 2의 화합물을 화학식 3의 화합물과 반응시키고 탈보호 및 환원시키는 단계 이후에, 다양한 용매를 이용한 결정화 단계를 포함할 수 있으며, 다양한 결정형 생성이 가능하다. 대한민국 공개특허공보 제2017-0142904호에서 다양한 결정형 화합물과 이의 생성 방법을 상세히 개시하고 있다.

【0115】 일례로서, 상기 결정화에 사용되는 용매는 톨루엔; 에틸아세테이트; 디클로로메탄; 아세톤; 아세토니트릴; 2-프로판올, 테트라하이드로퓨란; n-헥산, 및 이들의 혼합물(예컨대, 테트라하이드로퓨란 및 디클로로메탄의 혼합물, 테트로하이드로퓨란 및 n-헥산의 혼합물)로 이루어진 군으로부터 선택되는 용매를 이용하여 수행될 수 있다.

【0116】 다른 예로서, 상기 결정화에 사용되는 용매는 메탄올 및 증류수의 혼합물; 메탄올 및 n-헥산의 혼합물; 및 메탄올, 디클로로메탄 및 n-헥산의 혼합물 중에서 선택될 수 있다.

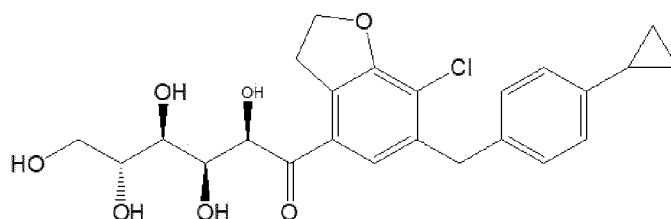
【0117】 또 다른 예로서, 상기 결정화에 사용되는 용매는 에탄올, 증류수 및 n-헥산의 혼합물; 및 테트라하이드로퓨란 및 톨루엔의 혼합물 중에서 선택될 수 있다.

【0118】 또 다른 예로서, 상기 결정화에 사용되는 용매는 에탄올 및 n-헥산의 혼합물일 수 있다.

【0119】 바람직한 일례로서, 상기 결정화에 이용되는 용매는 톨루엔, 에틸아세테이트, 디클로로메탄, 테트라하이드로퓨란과 디클로로메탄의 혼합물, 및 테트라하이드로퓨란과 n-헥산의 혼합물로 이루어진 군에서 선택될 수 있다.

【0120】 본 발명에 따른 신규 중간체인 화학식 5의 화합물의 구체예는 하기 화학식 A의 화합물이다.

【0121】 [화학식 A]



【0122】

【0123】 화학식 A의 화합물명은 [(2R,3S,4R,5R)-1-(7-chloro-6-(4-cyclopropylbenzyl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-2,3,4,5,6-pentahydroxyhexan-1-one)이다.

【0124】 본 발명은 상기 화학식 A 및 이의 결정형을 또한 제공한다.

【0125】 하기 실시예에서는 [(2R,3S,4R,5R)-1-(7-chloro-6-(4-

cyclopropylbenzyl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-2,3,4,5,6-pentahydroxyhexan-1-one)의 결정형을 얻는 방법 및 이의 결정형으로서의 특성에 대해 상술하고 있다.

【0126】 본 발명은 화학식 A의 결정형으로서, 상기 결정형이 7.79 ± 0.2 , 8.89 ± 0.2 , 15.08 ± 0.2 , 16.64 ± 0.2 , 17.90 ± 0.2 , 19.40 ± 0.2 , 21.11 ± 0.2 , 22.50 ± 0.2 , 24.47 ± 0.2 , 25.96 ± 0.2 , 및 28.67 ± 0.2 로부터 선택되는 $2[\theta]$ 값에서 8개 이상, 예컨대, 8개, 9개, 10개 이상의 회절 피크를 가지는 X선 분말 회절 패턴으로 특정되는 것을 특징으로 하는 결정형일 수 있다.

【0127】 상기 X선 분말 회절 패턴은 7.79 ± 0.2 , 8.89 ± 0.2 , 15.08 ± 0.2 , 16.64 ± 0.2 , 17.90 ± 0.2 , 및 19.40 ± 0.2 로부터 선택되는 $2[\theta]$ 값에서 회절 피크를 가지는 것을 특징으로 하는 결정형일 수 있다.

【0128】 또한, 상기 화학식 A의 결정형은 190°C 내지 200°C 의 온도에서 최대 흡열 피크가 나타나는, 분당 1°C 의 승온 속도로 측정된 시차 주사 열량계 기록선으로 특정되는 것을 특징으로 하는 결정형일 수 있다.

【발명의 효과】

【0129】 본 발명에 따르면 신규 중간체에 해당하는 화학식 5의 화합물을 개발함으로써 기존 공정의 정제의 어려움을 해결하고 정제 공정을 1회만 하여도 유연 물질의 품질을 맞출 수 있을 뿐만 아니라 여러 단계를 in situ로 진행함에 따른 단계별 품질제어 문제를 해결할 수 있다는 장점이 있다. 본 발명에 따른 화학식 5의 화합물을 이용한 화학식 1의 화합물의 합성 방법은 화학식 5의 화합물 합

성 단계에서 정제가 가능하므로 연속 공정으로 인하여 단계별로 유연물질 품질 제어가 어려웠던 기존 합성 공정의 문제점을 해소하고 최종 산물의 유연물질 양을 최소화하였다. 또한 정제단계가 늘어남에 따라 기존처럼 한 단계에서 2회 이상의 정제공정이 필요하지 않게 되어 공정을 간소화시킬 수 있으며, 이를 통해 화학식 1에 따른 다이페닐메탄 유도체의 생산 수율을 극대화시킬 수 있다.

【도면의 간단한 설명】

【0130】 도 1은 실시예 1의 단계 1에서 얻어진 결정이 화합물 4임을 확인한 적외선 분광법(Infrared spectroscopy) 측정 결과이다.

도 2는 화학식 A의 화합물의 분말 X-선 회절 분석의 결과를 보여준다.

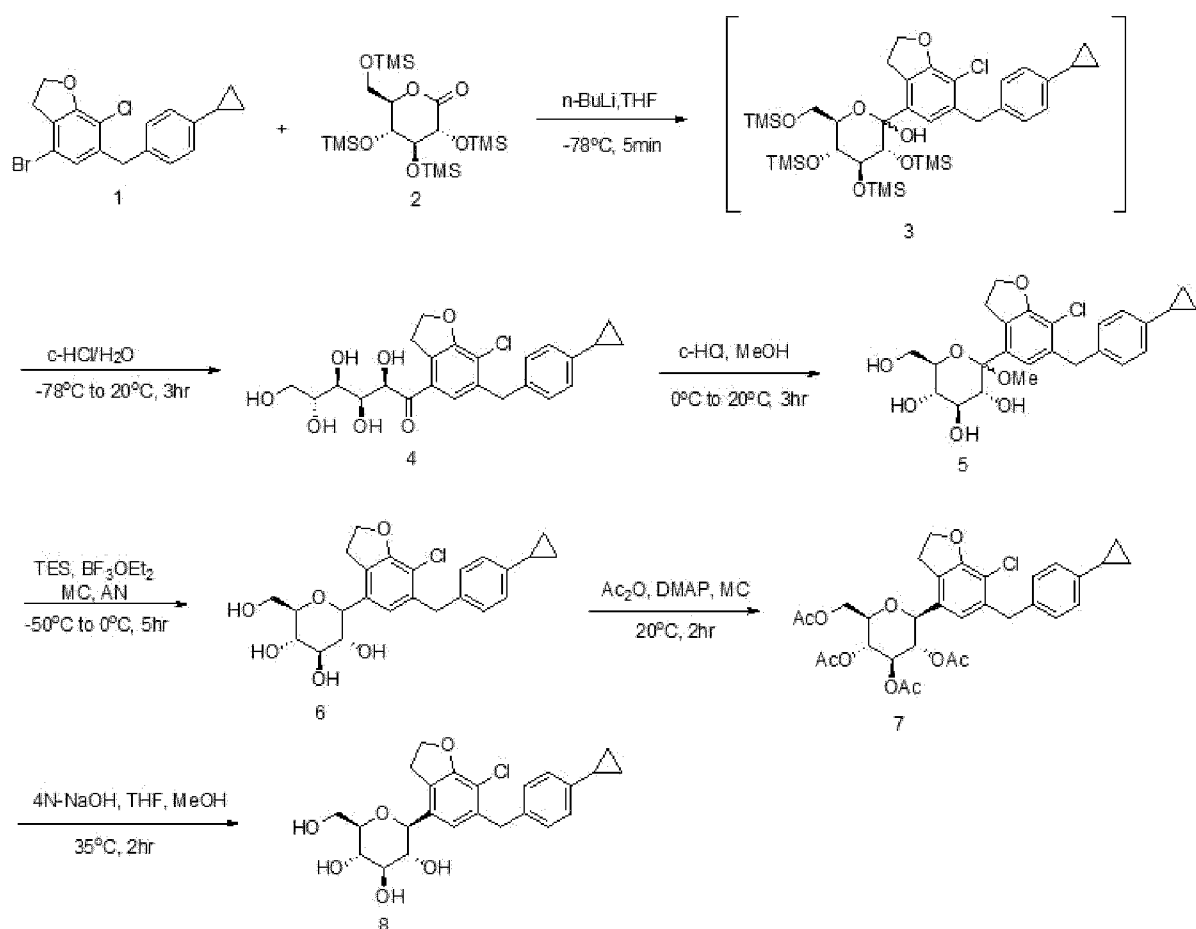
도 3은 시차주사열량계를 이용하여 특정한 화학식 A의 화합물의 시차주사열량(DSC)을 보여준다.

【발명을 실시하기 위한 구체적인 내용】

【0131】 실시예 1: 목적 화합물의 제조

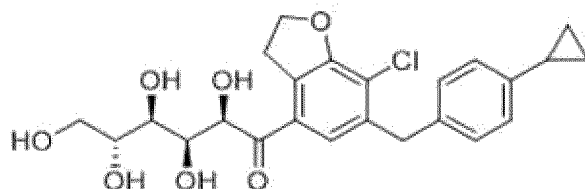
【0132】 [반응식 2]

【0133】



【0135】 단계 1: (2R,3S,4R,5R)-1-(7-chloro-6-(4-cyclopropylbenzyl)-2,3-

dihydrobenzofuran-4-yl)-2,3,4,5,6-pentahydroxyhexan-1-one (화합물 4)

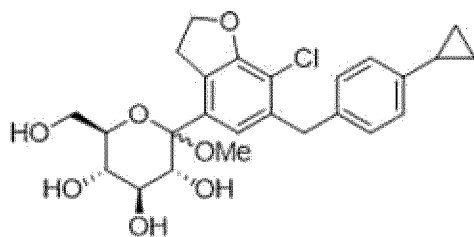


【0136】

【0137】 실온 및 질소 분위기 하에서 화합물 1 (10.0 g, 1.0 eq)과 화합물 2 (24.4 g, 1.9 eq)에 anhydrous THF (80 mL)를 가하여 용해한 후 -78°C 로 냉각하였다. 화합물 1 및 화합물 2를 용해시킨 용액에 n-BuLi 2.5 M solution (23 mL, 2.1 eq)을 서서히 20분에 걸쳐 -60°C 이하를 유지하면서 적가하였고, 적가완료 후 5분간 교반하였다. 여기에 c-HCl (10.2 mL, 4.2 eq)을 물(100 mL)에 투입하여 제조된 용액을 상기 반응액에 투입하였다. 실온까지 서서히 승온하여 3시간 동안 교반하였다. 반응완결을 TLC로 확인한 후 반응액에 포화 NaHCO_3 용액을 가하여(pH 6 ~ 8) 반응을 종결시키고 톨루엔(30 mL)으로 2회 추출하였다. 유기층을 물(30 mL)로 2회 추출하고 얻어진 유기층에 톨루엔(100mL)을 추가적으로 가하고 $40 \sim 50^{\circ}\text{C}$ 에서 12시간 교반하여 결정화하였다. 얻어진 결정을 여과 및 건조하여 화합물 4(11.1 g, 87.4%)를 백색 고체로 수득하였다.

【0138】 ^1H NMR (500 MHz, DMSO): δ 7.02- 7.06 (m, 3H), 6.92- 6.94 (m, 2H), 6.27 (d, 1H), 4.84(d, 1H). 4.66(d, 1H), 4.47- 4.52(m, 3H), 4.36(m, 1H), 3.90-3.98(m, 2H), 3.62- 3.65(m, 2H), 3.50- 3.56(m, 3H), 3.32-3.35(m, 1H), 3.22-3.27(m, 1H), 3.08-3.11(m, 1H), 1.82(m, 1H), 0.86-0.88(m, 2H), 0.57-0.59(m, 2H); LC-MS: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 461, mp 195°C .

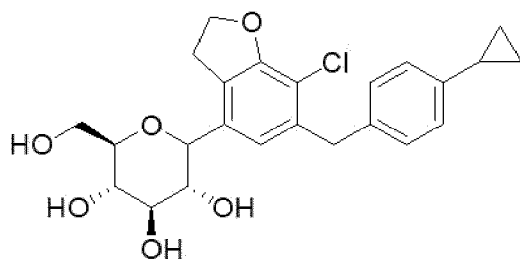
【0140】 단계 2: (3R,4S,5S,6R)-2-(7-chloro-6-(4-cyclopropylbenzyl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-6-(hydroxymethyl)-2-methoxytetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol (화합물 5)



【0141】

【0142】 화합물 4 (5.0 g, 1.0 eq)에 MeOH (40 mL)을 가하여 용해시킨 후 0℃로 냉각하였다. 이어서 c-HCl (0.5 mL, 0.5 eq)을 투입한 후 실온에서 3시간 교반하였다. 반응완결을 TLC로 확인한 후 반응액에 3% NaHCO₃ 용액을 가하여 반응을 종결시키고 진공 농축하여 MeOH을 제거하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 추출하여 얻은 유기층을 무수황산마그네슘으로 건조시키고, 여과한 뒤 진공 농축하여 화합물5(5.2 g, 100%)를 수득하였다. 생성물은 추가 정제하지 않고 다음 단계에 바로 사용하였다.

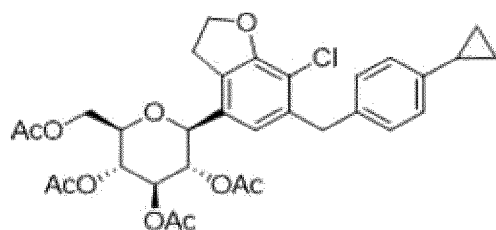
【0144】 단계 3. (3R,4R,5S,6R)-2-(7-chloro-6-(4-cyclopropylbenzyl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol (화합물 6)



【0145】

【0146】 -50℃에서 디클로로메탄(50 mL) 및 아세토니트릴(50 mL) 혼합물 중의 (3R,4S,5S,6R)-2-(7-chloro-6-(4-cyclopropylbenzyl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-6-(hydroxymethyl)-2-methoxytetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol (화합물5) (5.2 g, 1.0 eq) 용액에 Et₃SiH(4.0 mL, 3.0 eq) 및 BF₃OEt₂(5.2 mL, 3.0 eq)를 순서대로 투입하였다. 반응 혼합물을 -50 ~ -10℃에서 2시간 교반하고, -10 ~ 0℃에서 3시간 교반하였다. 반응완결을 TLC로 확인한 후 반응액에 포화 NaHCO₃ 수용액(100 mL)을 가하여 반응을 종료시키고, 에틸아세테이트로 추출하였다. 추출하여 얻은 유기층을 무수황산마그네슘으로 건조시키고 여과한 뒤 진공 농축하여 화합물 6 (4.9 g, 100%)을 수득하였다. 생성물은 추가 정제하지 않고 다음 단계에 바로 사용하였다.

【0148】 단계 4. (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-(7-chloro-6-(4-cyclopropylbenzyl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate (화합물 7)



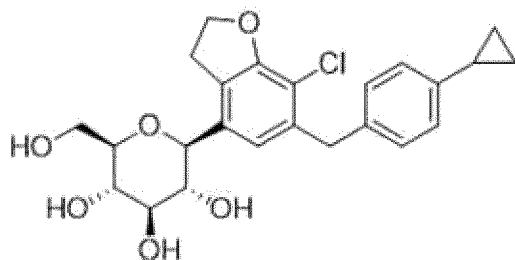
【0149】

【0150】 화합물 6(4.9g, 1.0 eq)을 디클로로메탄(75 mL)을 투입하여 용해시킨 후 실온, 질소분위기 하에서 DMAP (1.6 g, 1.2 eq)와 acetic anhydride (8.3 mL, 8.0 eq)를 가하여 2시간 교반하였다. 반응완결을 TLC로 확인하고 1N HCl (50

mL)를 투입하여 반응을 종료시키고 디클로로메탄으로 추출하였다. 추출하여 얻은 유기층을 무수황산마그네슘으로 건조시키고 여과한 뒤 메탄올(10 mL)를 가하고 진공 농축하였다. 농축 잔사에 메탄올(50 mL)을 가하여 1시간 교반하여 결정화하였다. 얻어진 결정을 여과 및 건조하여 화합물 7(4.5 g, 67.2%)을 백색 고체로 수득하였다.

【0151】 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.04-7.02(m, 2H), 6.98-6.95(m, 2H), 6.53(s, 2H), 5.29-5.24(m, 1H), 5.18-5.12(m, 2H), 4.71-4.65(m, 2H), 4.31-4.26(m, 1H), 4.25-4.22(m, 1H), 4.15-4.11(m, 1H), 4.15-4.11(m, 1H), 4.05-3.91(m, 2H), 3.79-3.74(m, 1H), 3.40-3.35(m, 2H), 2.60(s, 3H), 2.05(s, 3H), 1.99(s, 3H), 1.88-1.81(m, 1H), 1.66(s, 3H), 0.94-0.89(m, 2H), 0.66-0.61(m, 2H); $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 637.

【0153】 단계 5. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-chloro-6-(4-cyclopropylbenzyl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol (화합물 8)



【0154】

【0155】 화합물 7 (3.5g, 1.0 eq)에 THF (17.5 mL) 및 Methanol (17.5 mL)을 가하였다. Slurry 상태의 용액에 실온에서 4N-NaOH solution(7.1 mL, 5.0 eq)을 가하고 30℃ ~ 35℃에서 2시간 교반하였다. 반응완결을 TLC로 확인하고 0℃로 냉각하여 1N HCl 을 가하여 반응액의 pH를 6.8로 맞추었다. 반응에 사용된 MeOH과 MC를 농축하여 제거한 후 ethyl acetate로 추출하였다. 추출하여 얻은 유기층을 무수황산 마그네슘으로 건조시키고 여과한 뒤 진공 농축하였다. 농축 잔사에 에틸아세테이트 (40 mL)을 가하여 70℃에서 완전히 녹인 후 33℃까지 냉각하고 33℃에서 1시간 교반하였다. 이어서 IPE (65mL)를 30분간 적가하고 0℃로 냉각한 후 0℃에서 1시간 교반하고 1시간 정지하였다. 얻어진 결정을 여과 및 건조하여 화합물 8(2.4 g, 94.5%)을 백색 고체로 수득하였다.

【0156】 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.02(d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.92(d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.81(s, 1H), 4.59(t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.11(d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.96(ABq, $\Delta\nu_{\text{AB}}$ = 19.0 Hz, J_{AB} = 15.2 Hz, 2H), 3.87-3.84(m, 1H), 3.67-3.63(m, 1H), 3.47-3.37(m, 3H), 3.35-3.33(m, 3H), 1.85-1.79(m, 1H), 0.91-0.86(m, 2H), 0.61-0.57(m, 2H); $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 469

【0158】 실험예 1: 화학식 5의 화합물의 결정화 확인

【0159】 앞서 설명한 바와 같이, 화학식 5의 화합물은 종래 기술에서 사용된 반응식 1의 c4 화합물의 오픈 체인 형태이다. 화학식 4의 화합물로부터 화학식 5의

화합물을 얻는 공정은 화학식 5의 화합물과 화학식 5R의 화합물이 Ring-chain tautomerism 현상에 의해 평형상태로 존재하는 반응물을 얻게 된다.

【0160】 상기 실시예 1의 단계 1에서, 반응식 1의 c4 화합물(화학식 5R의 화합물에 해당)과 화합물 4(화학식 5의 화합물에 해당)의 평형상태에서 화합물 4만이 결정화되는 것은 적외선 분광법(Infrared spectroscopy) 측정을 통해 확인하였다.

【0161】 결정화를 통해 석출된 결정의 IR을 측정한 결과, 도 1에서 볼 수 있는 바와 같이, 카보닐 피크에 해당하는 특징적인 피크가 1672cm^{-1} 에서 강하게 보였기 때문에 석출된 결정은 분자 내 카보닐기를 가지고 있는 오픈 체인 형태인 화학식 5의 화합물이라고 판단할 수 있었다.

【0163】 실험예 2: 결정형의 제조 및 분석

【0164】 본 발명의 방법에 따라 제조된 화합물, 구체적으로, 상기 실시예 1의 단계 1에 따라, 미정제의 (2R,3S,4R,5R)-1-(7-chloro-6-(4-cyclopropylbenzyl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-2,3,4,5,6-pentahydroxyhexan-1-one (화합물 4)을 수득한 후, 다양한 용매 하에서 결정화 과정을 통해 결정을 제조한 후 분석하였다.

【0165】 XRD 스펙트럼은 X-선 회절 분석기를 사용하여 통상의 방법에 따라 Cu-K α 방사선(파장, $\lambda = 1.54056 \text{ \AA}$)을 조사하여 분말X-선 회절을 측정하였다. 시차주사열량(DSC)은 시차주사열량계를 이용하여 $+1^\circ\text{C}/\text{분}$ 의 속도로 측정하였다.

【0166】 (1) 톨루엔 용매를 이용한 결정의 제조

【0167】톨루엔을 이용한 결정화는, 상기 실시예 1의 단계 1의 절차의 후단에 기술된 것과 동일하다. 구체적으로, 용액 상태의 화합물 4에 톨루엔(화합물 4 무게 대비 10배)을 추가적으로 가하고, 40~ 50℃에서 12시간 동안 가열하여 결정화하였다. 생성된 결정을 여과하고, 톨루엔(여과물의 부피의 2배)으로 세척한 후, 진공 오븐(50℃, 12시간)에서 건조하여 흰색 결정을 수득하였다(수율: 87.4%).

【0168】제조된 결정의 XRD 스펙트럼은 도 2와 같은 결정 형태(결정형 A)를 나타내었고, 특징적인 피크의 회절각(2θ), 결정면간 거리(d) 및 상대 강도($I/I_0 \times 100$)를 요약하면 표 1과 같다.

【0169】 【표 1】

2θ ($\pm 0.2^\circ$)	d (Å)	$I/I_0(\%)$	2θ ($\pm 0.2^\circ$)	d (Å)	$I/I_0(\%)$
7.8	11.4	37.0	20.2	4.4	7.3
8.9	9.9	89.4	21.1	4.2	14.3
15.1	5.9	38.6	22.5	4.0	10.1
16.6	5.3	100.0	22.9	3.9	10.3
17.9	5.0	45.0	24.5	3.6	8.1
19.4	4.6	44.7	26.0	3.4	11.5

【0170】DSC 스펙트럼은 도 3에 나타난 바와 같이, 해당 결정의 용융 흡열 피크를 확인할 수 있었다.

【0172】 (2) 디클로로메탄 용매를 이용한 결정의 제조

【0173】미정제의 화합물 4에 디클로로메탄(화합물 4 무게 대비 10배)을 추가적으로 가하고 40 ~ 50℃에서 12시간 동안 가열하여 결정화하였다. 생성된 결정

을 여과하고, 디클로로메탄(여과물의 부피의 2배)으로 세척한 후, 진공 오븐(50℃, 12시간)에서 건조하여 흰색 결정을 수득하였다(수율: 88.1%).

【0174】 제조된 결정의 XRD 스펙트럼 분석 결과, 실험예 2의 (1)과 동일한 결정 형태(결정형A)를 나타내었다.

【0176】 실험예 3: 유연물질 함량 분석

【0177】 대한민국 공개특허공보 제2017-0142904호에 따른 다이페닐메탄 유도체의 제조방법은 상술한 [반응식 1]과 같이 중요 반응인 c3~ c7이 네 단계 연속공정으로 진행되며, 유연물질의 정제는 c7에서 이루어진다.

【0178】 대한민국 공개특허공보 제2017-0142904호의 [반응식 1]에 따라 c7 단계에서 1차 내지 3차에 걸쳐 정제하여 얻은 c7의 순도 및 불순물 함량을 본 발명의 [반응식 2]에 따라 c4 단계(반응식 2의 화합물 4에 해당)에서 1회 정제한 후 다시 c7 단계(반응식 2의 화합물 7에 해당)에서 1회 정제하여 얻은 c7(반응식 2의 화합물 7에 해당)의 순도 및 불순물 함량과 비교한 결과는 하기 표 2와 같다.

【0179】 【표 2】

		purity(%) [기준: ≥ 98.0]	Impurity C(%) [기준: ≤ 0.10]
기존공정	1차정제	98.5	0.15
	2차정제	99.7	0.10
	3차정제	99.9	0.07
변경공정	1차정제	99.0	0.06

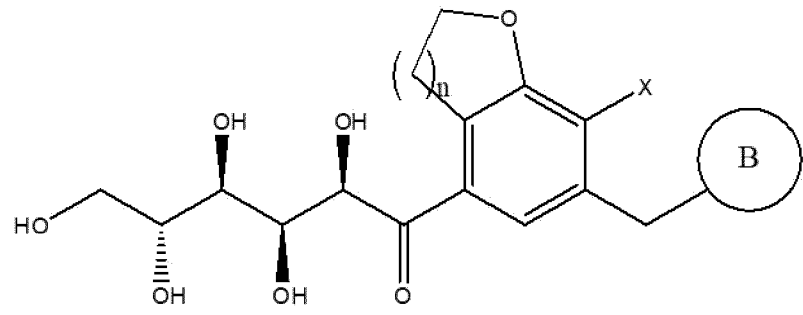
【0180】 표 2에서 볼 수 있는 바와 같이, 본 발명의 제조방법에 따르면 화학식 5의 화합물 합성 단계에서 정제가 가능하므로 대한민국 공개특허공보 제2017-0142904호에서처럼 한 단계에서 3회 이상의 정제공정을 거치지 않더라도 최종 산물의 유연물질 양을 최소화시킬 수 있다.

【청구범위】

【청구항 1】

하기 화학식 5의 화합물:

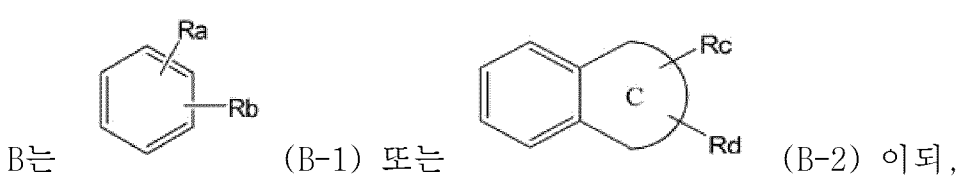
[화학식 5]



상기 식에서,

n은 1 또는 2이고,

X는 할로젠이고,



이때 Ra, Rb, Rc, 및 Rd는 각각 독립적으로, 수소, 할로젠, 하이드록시, 머
 캡토, 시아노, 나이트로, 아미노, 카복시, 옥소, C1-7알킬, C1-7알킬티오, C2-7알
 케닐, C2-7알키닐, C1-7알콕시, C1-7알콕시-C1-7알킬, C2-7알케닐-C1-7알킬옥시,
 C2-7알키닐-C1-7알킬옥시, C3-10사이클로알킬, C3-7사이클로알킬티오, C5-10사이클
 로알케닐, C3-10사이클로알킬옥시, C3-10사이클로알킬옥시-C1-7알콕시, 페닐-C1-

7알킬, C1-7알킬티오-페닐, 페닐-C1-7알콕시, 모노- 또는 다이-C1-7알킬아미노, 모노- 또는 다이-C1-7알킬아미노-C1-7알킬, C1-7알카노일, C1-7알카노일아미노, C1-7알킬카보닐, C1-7알콕시카보닐, 카바모일, 모노- 또는 다이-C1-7알킬카바모일, C1-7알킬설폰아미노, 페닐설폰아미노, C1-7알킬설피닐, C6-14아릴설파닐, C6-14아릴설폰, C6-14아릴, 5-13원 헤테로아릴, 5-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로사이클로알킬-C1-7알킬, 또는 5-10원 헤테로사이클로알킬-C1-7알콕시이고;

고리 C는 C3-10사이클로알킬, C5-10사이클로알케닐, C6-14아릴, 5-13원 헤테로아릴, 또는 5-10원 헤테로사이클로알킬이고;

상기 알킬, 알케닐, 알키닐 및 알콕시는, 각각 독립적으로, 비치환되거나 또는 할로젠, 하이드록시, 시아노, 나이트로, 아미노, 머캅토, C1-7알킬, 및 C2-7알키닐로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 갖고;

상기 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은, 각각 독립적으로, 비치환되거나 또는 할로젠, 하이드록시, 시아노, 나이트로, 아미노, 머캅토, C1-4알킬, 및 C1-4알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 갖고;

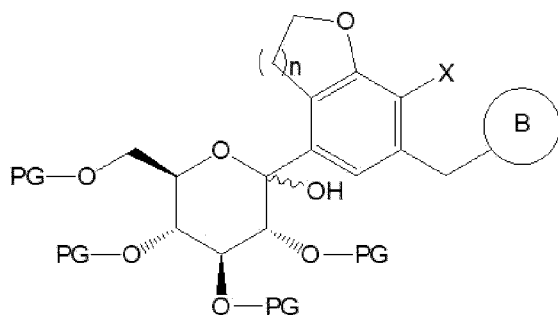
상기 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 N, S 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 함유한다.

【청구항 2】

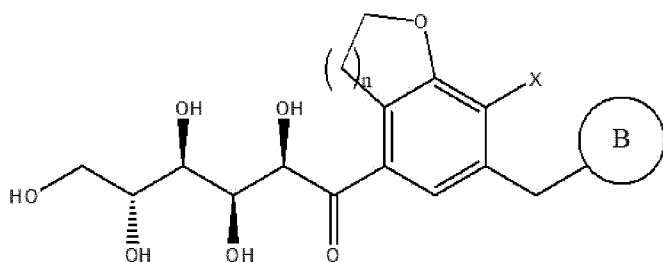
하기 화학식 4의 화합물을 물 존재 하에 산 조건에서 탈보호 및 개환 반응시

켜 하기 화학식 5의 화합물을 얻는 단계를 포함하는 화학식 5의 화합물의
제조방법:

[화학식 4]



[화학식 5]

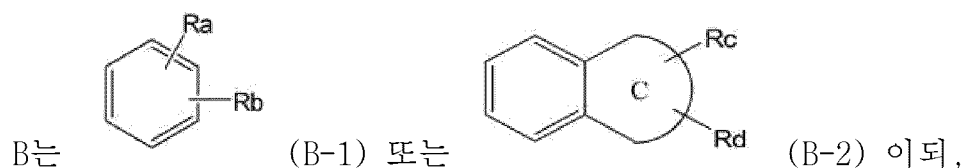


상기 식에서,

n은 1 또는 2이고,

X는 할로젠이고,

PG는 보호기이고,



이 때 Ra, Rb, Rc, 및 Rd는 각각 독립적으로, 수소, 할로젠, 하이드록시, 머캡토, 시아노, 나이트로, 아미노, 카복시, 옥소, C1-7알킬, C1-7알킬티오, C2-7알케닐, C2-7알키닐, C1-7알콕시, C1-7알콕시-C1-7알킬, C2-7알케닐-C1-7알킬옥시, C2-7알키닐-C1-7알킬옥시, C3-10사이클로알킬, C3-7사이클로알킬티오, C5-10사이클로알케닐, C3-10사이클로알킬옥시, C3-10사이클로알킬옥시-C1-7알콕시, 페닐-C1-7알킬, C1-7알킬티오-페닐, 페닐-C1-7알콕시, 모노- 또는 다이-C1-7알킬아미노, 모노- 또는 다이-C1-7알킬아미노-C1-7알킬, C1-7알카노일, C1-7알카노일아미노, C1-7알킬카보닐, C1-7알콕시카보닐, 카바모일, 모노- 또는 다이-C1-7알킬카바모일, C1-7알킬설포닐아미노, 페닐설포닐아미노, C1-7알킬설피닐, C6-14아릴설파닐, C6-14아릴설포닐, C6-14아릴, 5-13원 헤테로아릴, 5-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로사이클로알킬-C1-7알킬, 또는 5-10원 헤테로사이클로알킬-C1-7알콕시이고;

고리 C는 C3-10사이클로알킬, C5-10사이클로알케닐, C6-14아릴, 5-13원 헤테로아릴, 또는 5-10원 헤테로사이클로알킬이고;

상기 알킬, 알케닐, 알키닐 및 알콕시는, 각각 독립적으로, 비치환되거나 또는 할로젠, 하이드록시, 시아노, 나이트로, 아미노, 머캡토, C1-7알킬, 및 C2-7알키닐로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 갖고;

상기 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알

킬은, 각각 독립적으로, 비치환되거나 또는 할로젠, 하이드록시, 시아노, 나이트로, 아미노, 머캅토, C1-4알킬, 및 C1-4알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 갖고;

상기 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 N, S 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 함유한다.

【청구항 3】

제2항에 있어서,

상기 화학식 4의 화합물을 물 존재 하에 산 조건에서 탈보호 및 개환 반응시켜 얻은 반응생성물을 결정화하여 화학식 5의 화합물을 수득하는 것을 포함하는

화학식 5의 화합물의 제조방법.

【청구항 4】

제3항에 있어서,

상기 결정화는 화학식 5의 화합물을 용해시킬 수 있는 결정화 용매의 처리 및 화학식 5의 화합물의 재결정화에 의해 수행되는 것인

화학식 5의 화합물의 제조방법.

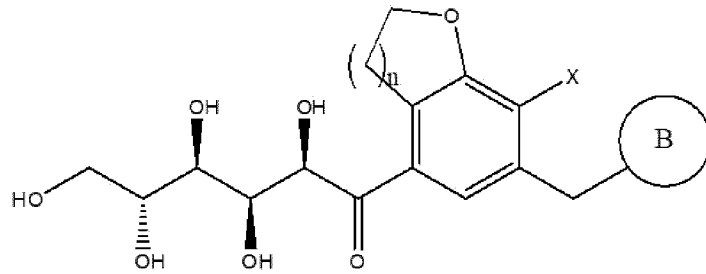
【청구항 5】

반응용매의 존재 하에 산 조건에서 화학식 5의 화합물을 고리화 및 메톡시화시켜 화학식 6의 화합물을 얻고,

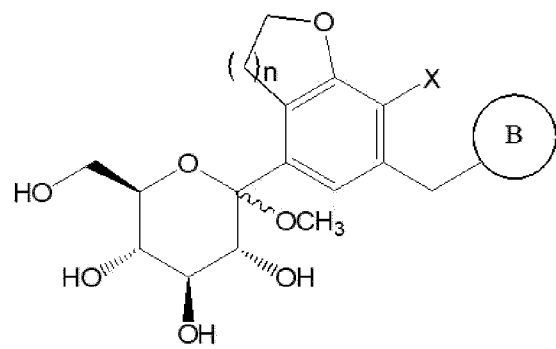
화학식 6의 화합물로부터 화학식 1의 화합물을 얻는 것을 포함하는

화학식 1의 화합물의 제조방법.

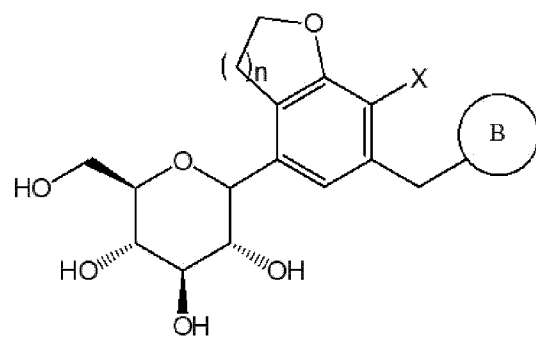
[화학식 5]



[화학식 6]



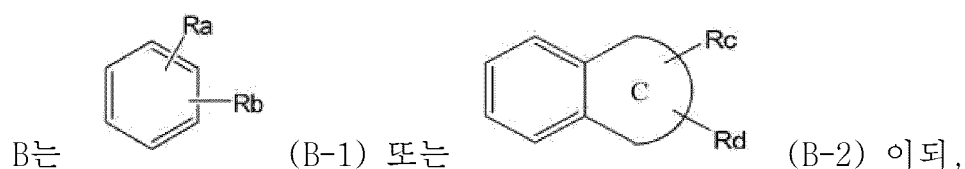
[화학식 1]



상기 식에서,

n은 1 또는 2이고,

X는 할로젠이고,



이 때 Ra, Rb, Rc, 및 Rd는 각각 독립적으로, 수소, 할로젠, 하이드록시, 머캡토, 시아노, 나이트로, 아미노, 카복시, 옥소, C1-7알킬, C1-7알킬티오, C2-7알케닐, C2-7알키닐, C1-7알콕시, C1-7알콕시-C1-7알킬, C2-7알케닐-C1-7알킬옥시, C2-7알키닐-C1-7알킬옥시, C3-10사이클로알킬, C3-7사이클로알킬티오, C5-10사이클로알케닐, C3-10사이클로알킬옥시, C3-10사이클로알킬옥시-C1-7알콕시, 페닐-C1-7알킬, C1-7알킬티오-페닐, 페닐-C1-7알콕시, 모노- 또는 다이-C1-7알킬아미노, 모노- 또는 다이-C1-7알킬아미노-C1-7알킬, C1-7알카노일, C1-7알카노일아미노, C1-7알킬카보닐, C1-7알콕시카보닐, 카바모일, 모노- 또는 다이-C1-7알킬카바모일, C1-7알킬설폰아미노, 페닐설폰아미노, C1-7알킬설피닐, C6-14아릴설파닐, C6-14아릴설폰, C6-14아릴, 5-13원 헤테로아릴, 5-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로사이클로알킬-C1-7알킬, 또는 5-10원 헤테로사이클로알킬-C1-7알콕시이고;

고리 C는 C3-10사이클로알킬, C5-10사이클로알케닐, C6-14아릴, 5-13원 헤테로아릴, 또는 5-10원 헤테로사이클로알킬이고;

상기 알킬, 알케닐, 알키닐 및 알콕시는, 각각 독립적으로, 비치환되거나 또

는 할로젠, 하이드록시, 시아노, 나이트로, 아미노, 머캅토, C1-7알킬, 및 C2-7알킬닐로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 갖고;

상기 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은, 각각 독립적으로, 비치환되거나 또는 할로젠, 하이드록시, 시아노, 나이트로, 아미노, 머캅토, C1-4알킬, 및 C1-4알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 갖고;

상기 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 N, S 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 함유한다.

【청구항 6】

제5항에 있어서,

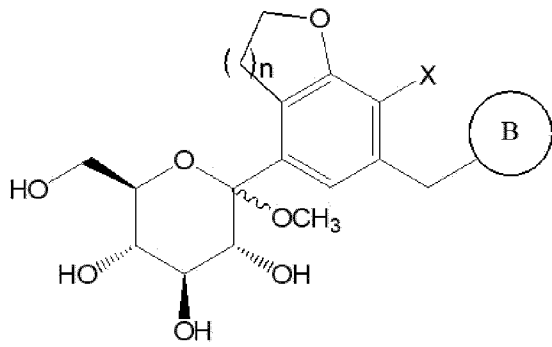
화학식 6의 화합물로부터 화학식 1의 화합물을 얻는 것은

화학식 6의 화합물을 환원시켜 하기 화학식 7의 화합물을 얻는 단계; 및

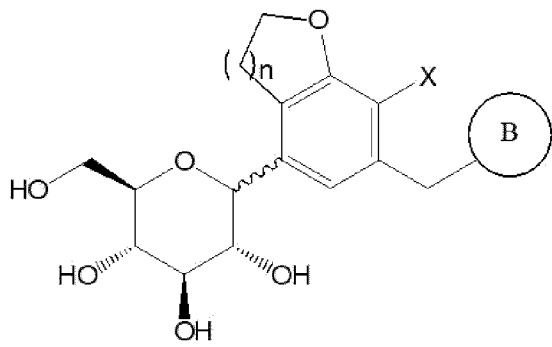
화학식 7의 화합물에 보호기를 도입하고 재결정화한 후 탈보호시켜 화학식 1의 화합물을 얻는 단계를 포함하여 수행되는 것인

화학식 1의 화합물의 제조방법:

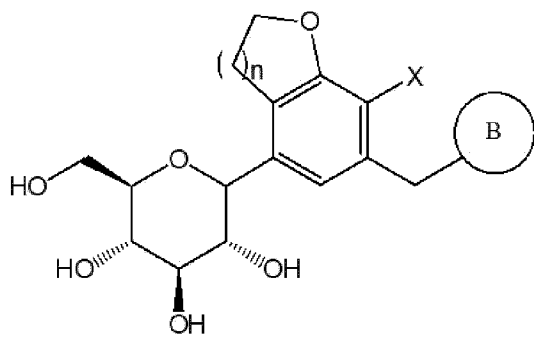
[화학식 6]



[화학식 7]



[화학식 1]



상기 n, B 및 X는 제5항에서 정의한 바와 같다.

【청구항 7】

제5항에 있어서,

화학식 6의 화합물로부터 화학식 1의 화합물을 얻는 것은

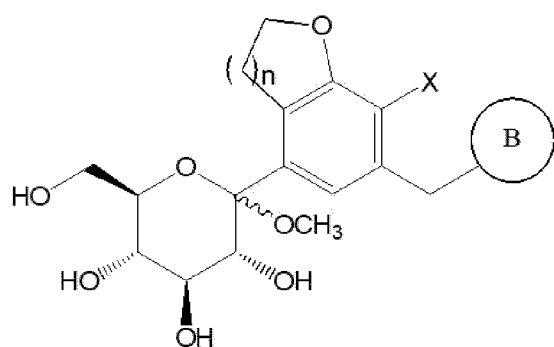
상기 화학식 6의 화합물을 환원시켜 하기 화학식 7의 화합물을 얻는 단계;

상기 화학식 7의 화합물에 보호기를 도입하고 재결정화하여 화학식 8의 화합물을 분리하는 단계; 및

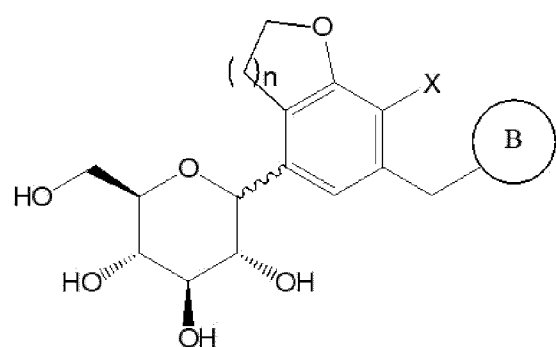
상기 화학식 8의 화합물을 탈보호시켜 화학식 1의 화합물을 얻는 단계를 포함하여 수행되며, 이로부터 얻어진 화학식 1의 화합물은 화학식 1a의 화합물인

화학식 1의 화합물의 제조방법:

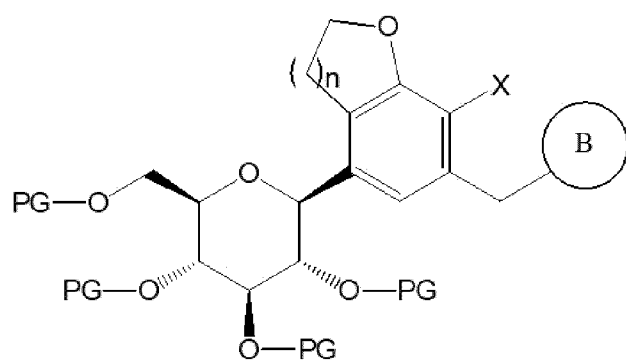
[화학식 6]



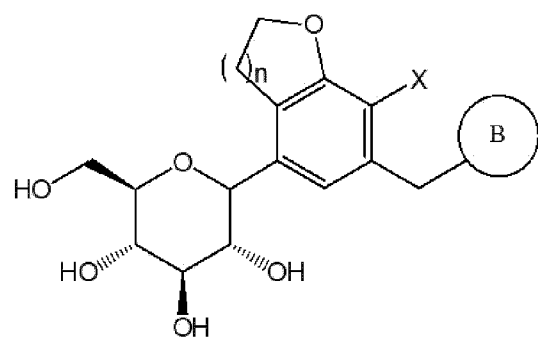
[화학식 7]



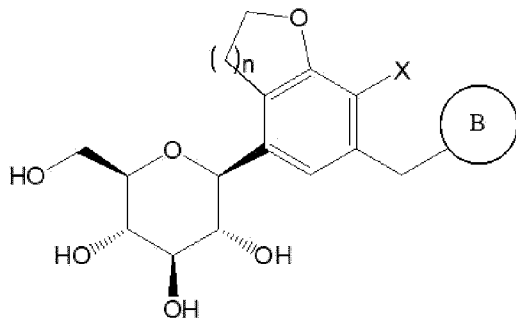
[화학식 8]



[화학식 1]



[화학식 1a]



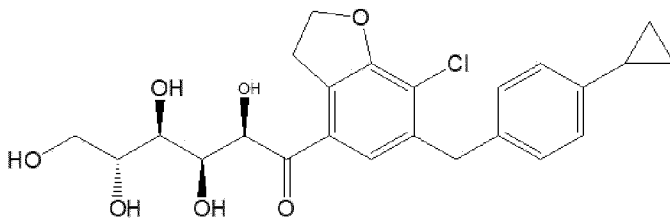
상기 식에서,

상기 PG는 보호기이고;

상기 n, B, 및 X는 제5항에서 정의한 바와 같다.

【청구항 8】

[화학식 A]



화학식 A의 결정형으로서, 상기 결정형이 7.8 ± 0.2 , 8.9 ± 0.2 , 15.1 ± 0.2 , 16.6 ± 0.2 , 17.9 ± 0.2 , 19.4 ± 0.2 , 20.2 ± 0.2 , 21.1 ± 0.2 , 22.5 ± 0.2 , 22.9 ± 0.2 , 24.5 ± 0.2 , 26.0 ± 0.2 , 및 28.7 ± 0.2 로부터 선택되는 $2[\theta]$ 값에서 8개 이상의 회절 피크를 가지는 X선 분말 회절 패턴으로 특정되는 것을 특징으로 하는 결정형.

【청구항 9】

제8항에 있어서,

상기 X선 분말 회절 패턴은 7.8 ± 0.2 , 8.9 ± 0.2 , 15.1 ± 0.2 , 16.6 ± 0.2 , 17.9 ± 0.2 , 및 19.4 ± 0.2 로부터 선택되는 $2[\theta]$ 값에서 회절 피크를 가지는 것을 특징으로 하는 결정형.

【청구항 10】

제8항에 있어서,

상기 화학식 A의 결정형은 190°C 내지 200°C 의 온도에서 최대 흡열 피크가 나타나는, 분당 1°C 의 승온 속도로 측정된 시차 주사 열량계 기록선으로 특정되는 것을 특징으로 하는 결정형.

【요약서】**【요약】**

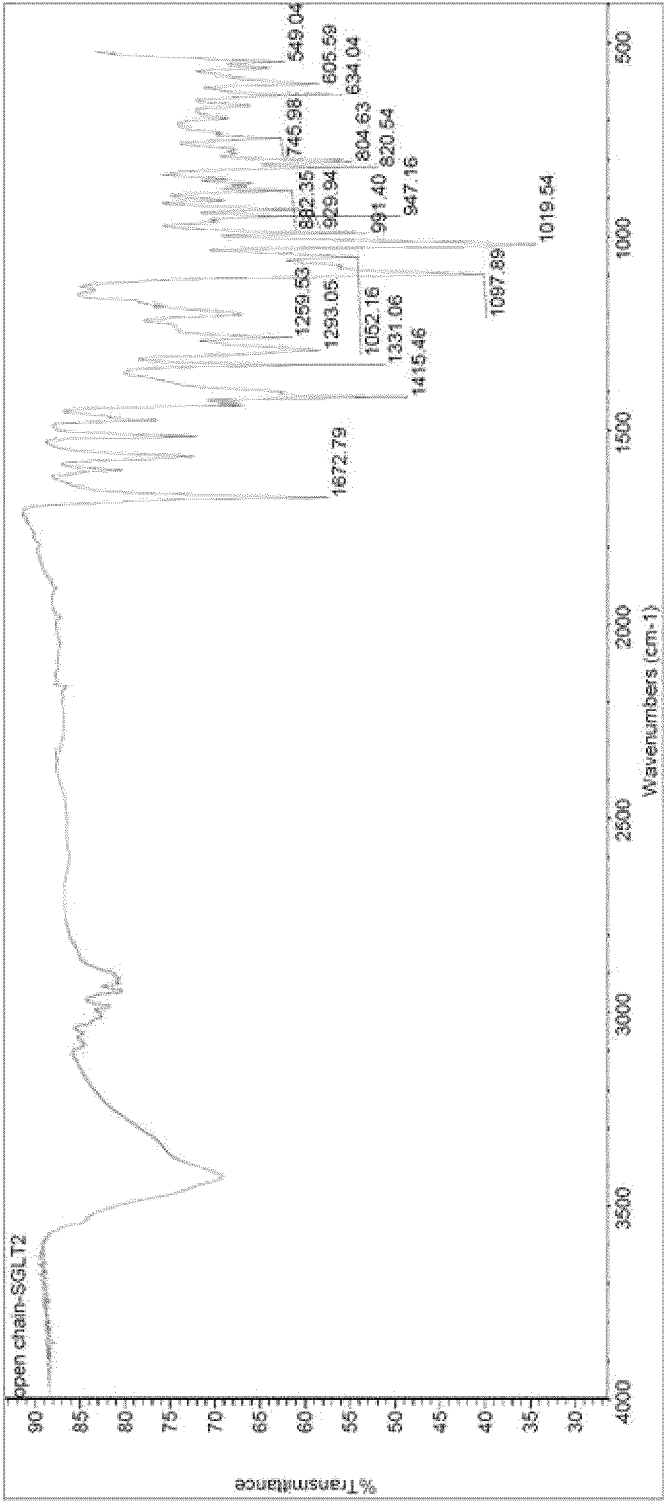
본 발명은 SGLT 저해제의 합성에 유용한 중간체 및 이를 이용한 SGLT 저해제의 제조 방법을 제공한다. 본 발명에 따르면 신규 중간체에 해당하는 화학식 5의 화합물을 개발함으로써 기존 공정의 정제의 어려움을 해결하고 정제 공정을 1회만 하여도 유연물질의 품질을 맞출 수 있을 뿐만 아니라 여러 단계를 in situ로 진행함에 따른 단계별 품질제어 문제를 해결할 수 있다는 장점이 있다. 본 발명에 따른 화학식 5의 화합물을 이용한 화학식 1의 화합물의 합성 방법은 화학식 5의 화합물 합성 단계에서 정제가 가능하므로 연속 공정으로 인하여 단계별로 유연물질 품질 제어가 어려웠던 기존 합성 공정의 문제점을 해소하고 최종 산물의 유연물질 양을 최소화하였다. 또한 정제단계가 늘어남에 따라 기존처럼 한 단계에서 2회 이상의 정제공정이 필요하지 않게 되어 공정을 간소화시킬 수 있으며, 이를 통해 화학식 1에 따른 다이페닐메탄 유도체의 생산 수율을 극대화시킬 수 있다.

【대표도】

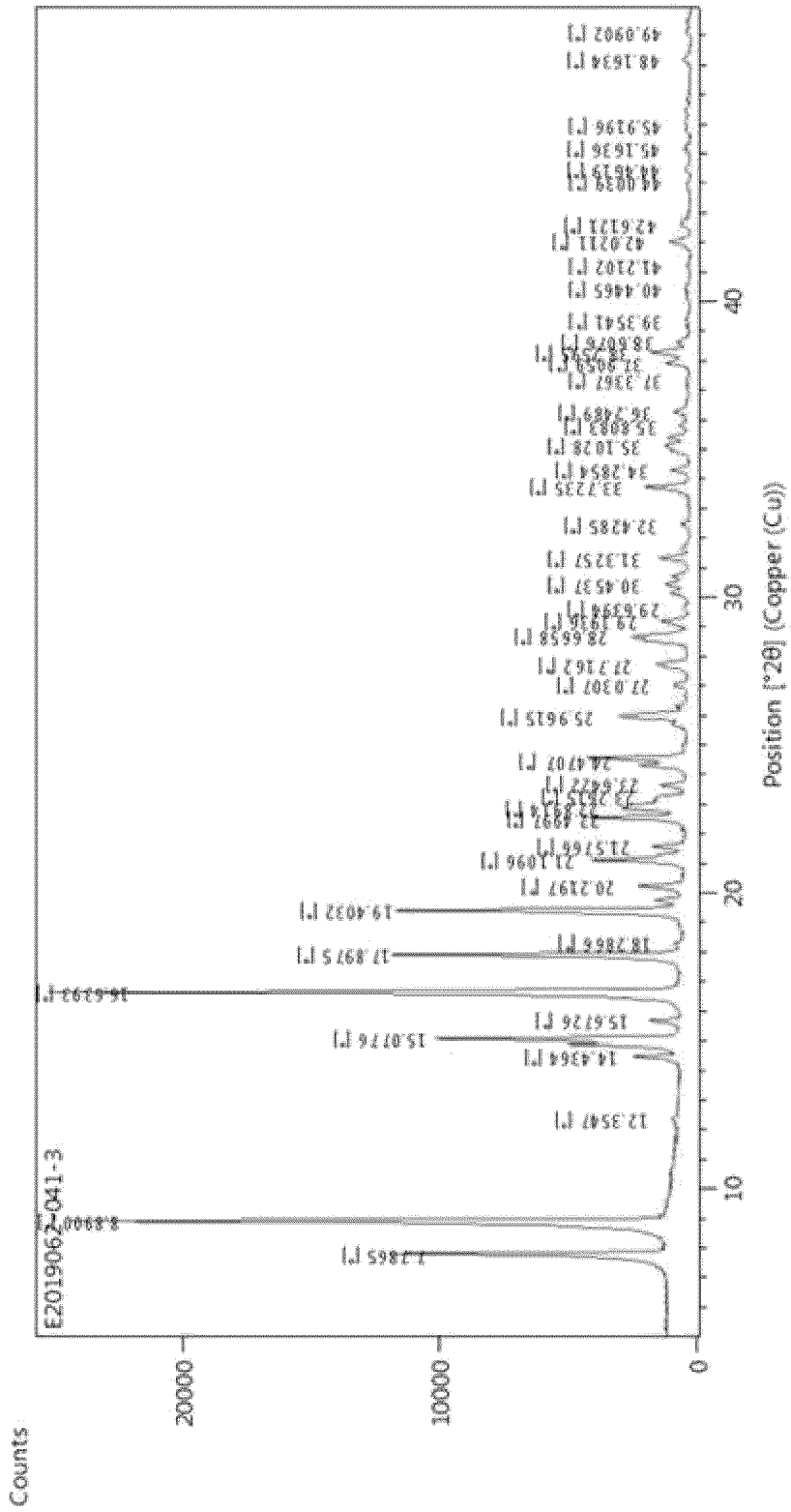
도 1

【도면】

【도 1】



【도 2】



【도 3】

