(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 918 698**

(51) Int. CI.:

C07J 41/00 (2006.01)
C07J 9/00 (2006.01)
C07J 51/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.11.2017 PCT/US2017/063720**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **07.06.2018 WO18102418**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.11.2017 E 17877352 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.04.2022 EP 3548038**

(54) Título: **Proceso para la preparación de derivados del ácido biliar de las sulfonilureas**

(30) Prioridad:

29.11.2016 US 201662427354 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.07.2022

(73) Titular/es:

ENANTA PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
500 Arsenal Street
Watertown, MA 02472, US

(72) Inventor/es:

WANG, GUOQIANG;
HE, YONG;
DAI, PENG;
XU, GUOYOU;
WANG, BIN;
LONG, JIANG y
OR, YAT, SUN

(74) Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

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

DESCRIPCIÓN

Proceso para la preparación de derivados del ácido biliar de las sulfonilureas

Solicitud relacionada

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos núm. 62/427,354 presentada el 29 de noviembre de 2016.

Campo técnico

La presente invención se refiere a procesos y productos intermedios útiles en la preparación de moléculas biológicamente activas útiles como moduladores de FXR o TGR5, especialmente se refiere a derivados de ácido biliar y métodos para su preparación y uso.

Antecedentes de la invención

El Receptor Farnesoide X (FXR) es un receptor nuclear huérfano identificado inicialmente a partir de una biblioteca de ADNc de hígado de rata (BM. Forman, et al., Cell, 1995, 81(5), 687-693) que está estrechamente relacionado con el receptor de la ecdisona de insectos. FXR es un miembro de la familia de receptores nucleares de factores de transcripción activados por ligandos que incluye receptores para las hormonas esteroides, retinoides y tiroides (DJ. Mangelsdorf, et al., Cell, 1995, 83(6), 841-850). Los ligandos fisiológicos relevantes de FXR son ácido biliar (D. Parks et al., Science, 1999, 284(5418), 1362-1365). El más potente es el ácido quenodesoxicólico (CDCA), que regula la expresión de varios genes que participan en la homeostasis del ácido biliar. El farnesol y los derivados, en conjunto llamados farnesoides, se describen originalmente como activadores del receptor ortólogo de rata a altas concentraciones, pero no activan el receptor humano o de ratón. El FXR se expresa en el hígado, en todo el tracto gastrointestinal, incluido el esófago, el estómago, el duodeno, el intestino delgado, el colon, el ovario, la glándula suprarrenal y el riñón. Más allá del control de la expresión génica intracelular, el FXR también parece estar involucrado en la señalización paracrina y endocrina al regular la expresión del factor de crecimiento de fibroblastos de citoquinas (J. Holt et al., Genes Dev., 2003, 17(13), 1581-1591; T. Inagaki et al., Cell Metab., 2005, 2(4), 217-225).

Los compuestos de moléculas pequeñas que actúan como moduladores de FXR se divulgan en las siguientes publicaciones: WO 2000/037077, WO 2003/015771, WO 2004/048349, WO 2007/076260, WO 2007/092751, WO 2007/140174, WO 2007/140183, WO 2008/051942, WO 2008/157270, WO 2009/005998, WO 2009/012125, WO 2008/025539, WO 2008/025540, WO 2011/020615 y WO 2013/007387.

Otras moléculas pequeñas moduladoras de FXR se han revisado recientemente (R.C. Buijsman et al. Curr. Med. Chem. 2005, 12, 1017-1075).

El receptor TGR5 es un receptor acoplado a la proteína G identificado como un receptor de la superficie celular que responde al ácido biliar (BA). Se encontró que la estructura primaria de TGR5 y su capacidad de respuesta al ácido biliar está altamente conservada en el TGR5 entre humano, bovino, conejo, rata y ratón, por lo que sugiere que TGR5 tiene funciones fisiológicas importantes. Se encontró que el TGR5 está ampliamente distribuido no solo en los tejidos linfoides sino también en otros tejidos. Se detectaron altos niveles de ARNm de TGR5 en placenta, bazo y monocitos/macrófagos. Se demostró que el ácido biliar induce la internalización de la proteína de fusión de TGR5 desde la membrana celular al citoplasma (Kawamata et al., J. Bio. Chem., 2003, 278, 9435). Se encontró que TGR5 es idéntico al hGPCR19 reportado por Takeda et al., FEBS Lett. 2002,520, 97-101.

TGR5 está asociado con la acumulación intracelular de AMPc, que se expresa ampliamente en diversos tipos de células. Mientras que la activación de este receptor de membrana en macrófagos disminuye la producción de citoquinas proinflamatorias, (Kawamata, Y., et al., J. Biol. Chem. 2003, 278, 9435-9440), la estimulación de TGR5 por los BA en adipocitos y miocitos aumnta el gasto de energía (Watanabe, M., et al. Nature. 2006, 439, 484-489). Este último efecto implica la inducción dependiente de AMPc de la yodotironina desyodinasa tipo 2 (D2), que al convertir localmente T4 en T3, aumenta la actividad de la hormona tiroidea. Consistente con el papel de TGR5 en el control del metabolismo energético, las ratas hembras mutantes nulas de TGR5 muestran una acumulación de grasa significativa con el aumento de peso corporal cuando se enfrentan con una dieta alta en grasas, lo que indica que la falta de TGR5 disminuye el gasto de energía y provoca obesidad (Maruyama, T., et al., J. Endocrinol. 2006, 191, 197-205). Además, y en línea con la participación de TGR5 en la homeostasis energética, también se ha informado que la activación con ácido biliar del receptor de membrana promueve la producción del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) en líneas celulares enteroendocrinas murinas (Katsuma, S., Biochem. Biophys. Res. Commun., 2005, 329, 386-390). En base a todas las observaciones anteriores, TGR5 es un objetivo atractivo para el tratamiento de enfermedades, por ejemplo, obesidad, diabetes y síndrome metabólico.

Además del uso de agonistas de TGR5 para el tratamiento y la prevención de enfermedades metabólicas, los compuestos que modulan los moduladores de TGR5 también son útiles para el tratamiento de otras enfermedades, por ejemplo, enfermedades del sistema nervioso central así como también enfermedades inflamatorias (documentos

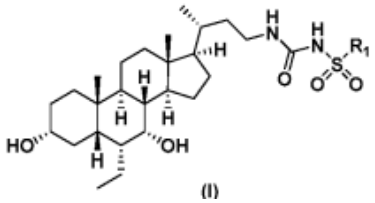
WO 01/77325 y WO 02/84286). Los moduladores de TGR5 también proporcionan métodos para regular la homeostasis del ácido biliar y el colesterol, la absorción de ácidos grasos y la digestión de proteínas y carbohidratos.

Los documentos WO2016/086134 y CN106518946 divulgan procesos para la producción de compuestos de fórmula (I) según se define en el presente documento.

Existe la necesidad de desarrollar moduladores de FXR y/o TGR5 para el tratamiento y la prevención de enfermedades. La presente invención proporciona un proceso e intermediarios para la preparación de compuestos, de fórmula (I) según se define en el presente documento, modulan FXR y/o TGR y que son útiles para tratar enfermedades.

Sumario de la invención

La presente invención se relaciona con procesos para la preparación de un compuesto de la Fórmula (I):

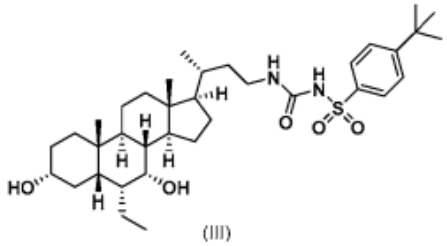


(I)

o una sal aceptable farmacéuticamente o solvato de la misma, en donde:
R_1 se selecciona del grupo que consiste en:

1) alquilo-C_1-C_8 sustituido o no sustituido;
2) alquenilo-C_2-C_8 sustituido o no sustituido;
3) alquinilo-C_2-C_8 sustituido o no sustituido;
4) cicloalquilo-C_3-C_8 sustituido o no sustituido;
5) arilo sustituido o no sustituido;
6) arilalquilo sustituido o no sustituido;
7) heterocicloalquilo sustituido o no sustituido de 3 a 12 miembros;
8) heteroarilo sustituido o no sustituido;
9) heteroarilalquilo sustituido o no sustituido; y
10) NR_2R_3; en donde, R_2 y R_3 cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo-C_1-C_8 sustituido o no sustituido, alquenilo-C_2-C_8 sustituido o no sustituido, alquinilo-C_2-C_8 sustituido o no sustituido, cicloalquilo-C_3-C_8 sustituido o no sustituido. Alternativamente, R_2 y R_3 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que se unen para formar un heterociclo de 3 a 12 miembros opcionalmente sustituido.

Una realización preferida de un compuesto de Fórmula (I) es el compuesto (III):



(III)

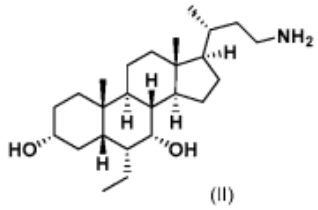
En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a un método para preparar una sal de dialquilamonio del compuesto (III).

En cierta realización, la presente invención se refiere a un proceso para preparar una forma cristalina de una sal de dialquilamonio de un compuesto (III).

En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a un proceso para preparar una forma amorfa sólida del compuesto (III) disolviendo el compuesto (III) en un disolvente polar, tal como, pero sin limitación, metanol, etanol, acetato de isopropilo, acetona, acetato de etilo, acetonitrilo, y luego mezclar la solución resultante con un antidisolvente, como, por ejemplo, pero sin limitación, agua, o un disolvente no polar miscible, como hexano o heptano, para precipitar la forma amorfa. Preferentemente, el compuesto (III) se disuelve en metanol, y luego la solución de metanol se agrega a agua para precipitar la forma amorfa del compuesto (III).

En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a métodos para preparar un compuesto (II) y sales y derivados

del mismo que son intermediarios útiles en la síntesis de moléculas biológicamente activas, incluyendo compuestos de Fórmula (I).



(II)

La invención se refiere además a métodos para aumentar el rendimiento del producto y disminuir las etapas del proceso para la producción a escala intermedia y a gran escala de compuestos de Fórmula (I), Compuesto (II) y Compuesto (III).

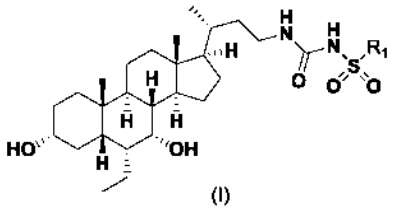
Los compuestos de Fórmulas (I) y Compuesto (III) son útiles para el tratamiento de una enfermedad hepática crónica, como una enfermedad que se selecciona del grupo que consiste en cirrosis biliar primaria (PBC), xantomatosis cerebrotendinosa (CTX), colangitis esclerosante primaria (PSC), colestasis inducida por fármacos, colestasis intrahepática del embarazo, colestasis asociada a la nutrición parenteral (PNAC), colestasis asociada a la proliferación bacteriana o sepsis, hepatitis autoinmune, hepatitis viral crónica, enfermedad hepática alcohólica, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), enfermedad asociada a trasplante hepático injerto contra huésped, regeneración de trasplante hepático de donante vivo, fibrosis hepática congénita, coledocolitiasis, enfermedad hepática granulomatosa, neoplasia intrahepática o extrahepática, síndrome de Sjogren, sarcoidosis, enfermedad de Wilson, enfermedad de Gaucher, hemocromatosis y deficiencia de alfa 1-antitripsina. Véase, por ejemplo, el documento WO2016/086218.

Breve sumario de las figuras

La Figura 1 presenta el espectro ^{1}H-NMR (en CD_3OD) del compuesto 2-E, como se prepara en el Ejemplo 1.
La Figura 2 presenta el espectro ^{1}H-NMR (en $CDCl_3$) del compuesto 4-E como se preparó en el Ejemplo 3.
La Figura 3 presenta el espectro ^{1}H-NMR (en $CDCl_3$) del compuesto 5-E como se preparó en el Ejemplo 4.
La Figura 4 presenta el espectro ^{1}H-NMR del compuesto 6-E (en $CDCl_3$) como se preparó en el Ejemplo 5.
La Figura 5 presenta el espectro ^{1}H-NMR (en $CDCl_3$) del compuesto 10D como se prepara en el Ejemplo 7.
La Figura 6 presenta el espectro ^{1}H-NMR (en $CDCl_3$) del compuesto 12 preparado en el Ejemplo 9a.
La Figura 7 presenta el ^{1}H-NMR (en $CDCl_3$) del compuesto (III) preparado en el Ejemplo 10a.
La Figura 8 presenta el patrón de XRPD del compuesto 12 recristalizado en acetona como en el Ejemplo 9b.
La Figura 9 presenta los termogramas de TGA y DSC del compuesto 12 recristalizado de acetona como en el Ejemplo 9b.
La Figura 10 presenta el patrón de XRPD del compuesto (III) precipitado de metanol como en el Ejemplo 10b.

Descripción detallada de la invención

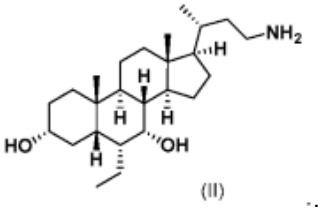
La presente invención se refiere a procesos para la preparación de un compuesto de la Fórmula (I):



(I)

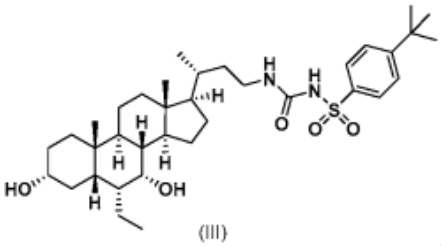
o una sal aceptable farmacéuticamente o solvato del mismo, en donde R_1 es como se definió previamente.

La presente invención también se refiere a un proceso para preparar el compuesto (II) y sus sales y derivados. Tales compuestos son intermediarios útiles en la síntesis de moléculas biológicamente activas,



(II)

En otra realización, la presente invención se refiere a procesos para preparar el compuesto (III),



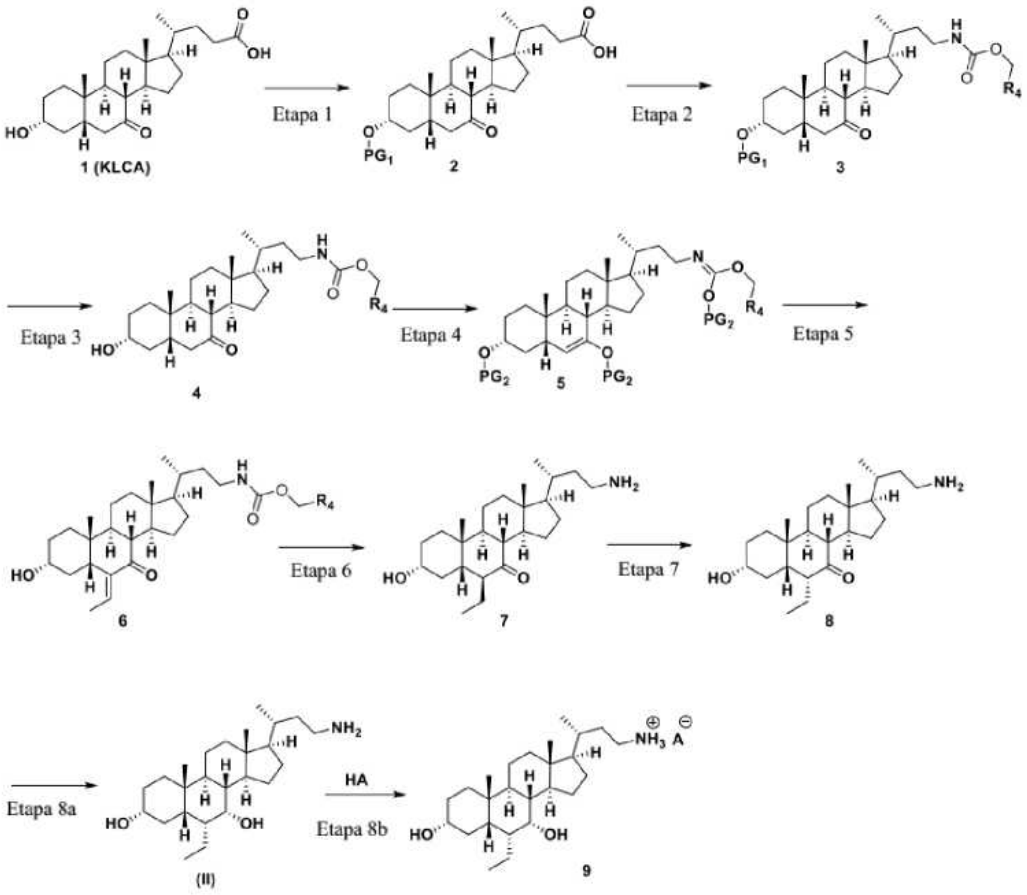
(III)

En otra realización más, la presente invención se refiere a procesos para preparar una forma cristalina de sal de dietilamonio del compuesto (III).

En otra realización más, la presente invención se refiere a procesos para preparar una forma amorfa del compuesto (III).

En una realización, la invención proporciona un método para preparar un compuesto (II) como se expone en el esquema 1. El método comprende las etapas de (1) proteger el grupo hidroxilo del ácido 7-ceto litocólico (KLCA, compuesto 1) para producir el compuesto 2; (2) hacer reaccionar el compuesto 2 con una fuente de azida en presencia de alcohol bencílico o un alcohol bencílico sustituido para producir el compuesto 3; (3) desproteger el compuesto 3 para producir el compuesto 4; (4) hacer reaccionar el compuesto 4 con un agente de sililación en presencia de una base para producir el compuesto 5; (5) hacer reaccionar el compuesto 5 con acetaldehído para producir el compuesto 6; (6) hidrogenar el compuesto 6 para producir el compuesto 7; (7) hacer reaccionar el compuesto 7 con una base en un disolvente prótico o una mezcla de un disolvente prótico y un disolvente no prótico para producir el compuesto 8; (8) reducir el compuesto 8 para producir el compuesto (II). Como se muestra en el esquema 1, el compuesto (II) se puede convertir en una sal de adición de ácido por reacción con un ácido HA. HA es preferentemente un ácido aceptable farmacéuticamente, tal como HCl.

Esquema 1



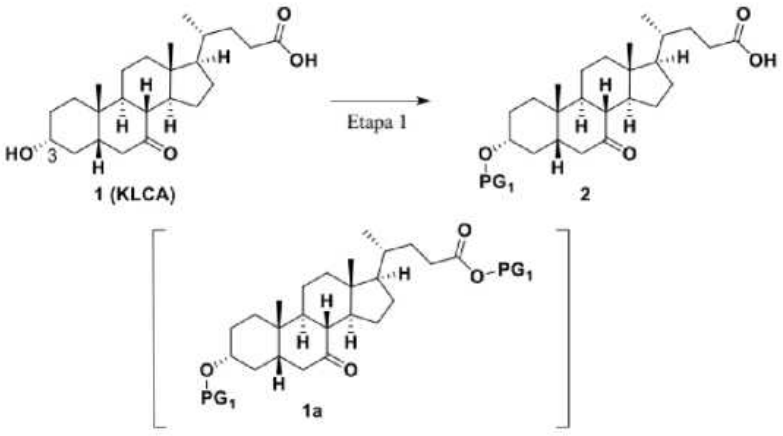
PG_1 es un grupo protector de hidroxilo tal como, pero sin limitación, acetilo, TBS, TES, TMS, TIPS, TBDPS, THP, MOM, MEM o SEM. Preferentemente PG_1 es TBS. PG_2 es un grupo sililo, como, por ejemplo, TMS o TES. Preferentemente PG_2 es TMS. R_4 es fenilo sustituido o no sustituido; Preferentemente R_4 es fenilo.

El proceso de la presente solicitud nunca se ha informado en la técnica. La síntesis del compuesto (II) se describió en la bibliografía (ACS Med Chem Lett 2013, 4, 1158) a partir de ácido obeticólico en 5 etapas. La síntesis de ácido obeticólico se informó en el documento US 2013/0345188 a partir de KLCA en 6 etapas. En general, el proceso conocido de preparación del compuesto (II) de amina implica más de 10 etapas que comienzan con KLCA con bajo rendimiento, y requieren purificación por cromatografía en columna, que es costosa y no es adecuada para la comercialización a gran escala. El proceso de la presente invención para preparar el compuesto (II) solo requiere 8 etapas con un buen rendimiento general y no requiere cromatografía en columna. El compuesto (II) puede formar una sal (como la sal de HCl), que se puede purificar por cristalización y recristalización. Los intermediarios clave, como el compuesto 4, se pueden obtener mediante cristalización en alta pureza.

Esquemas de síntesis

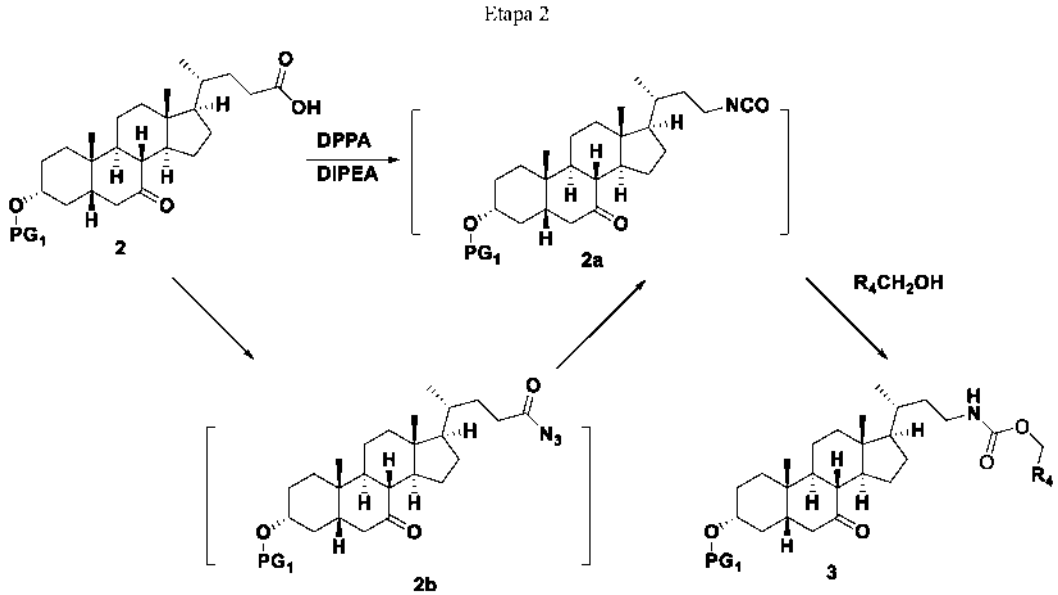
La presente invención se comprenderá mejor en relación con las Etapas 1-8, Esquemas 2-5, en donde PG_1, R_4, y PG_2 son como se definieron previamente a menos que se indique de otra forma. Será fácilmente evidente para un experto en la técnica que el proceso de la presente invención se puede practicar mediante la sustitución de los reactivos apropiados y que el orden de las etapas en sí puede variar.

Etapa 1: convertir el compuesto 1 en el compuesto 2:



El Compuesto 1, ácido 3α-hidroxi-7-ceto-5β-colan-24-óico (KLCA) se puede preparar a gran escala a partir de CDCA siguiendo los procedimientos de la bibliografía, por ejemplo, los procedimientos descritos en Organic Process Research & Development, 6(5), 665-669; 2002.

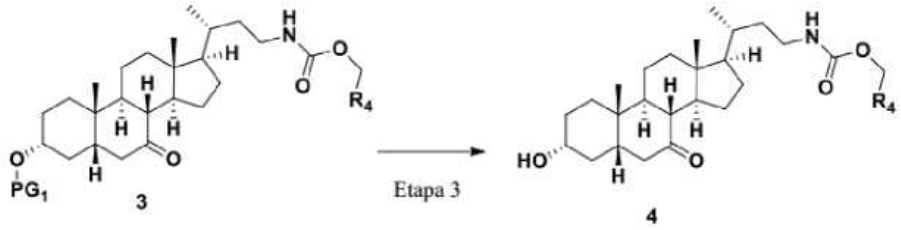
La etapa 1 es la protección del grupo 3-hidroxilo de KLCA con un grupo protector de hidroxilo adecuado PG_1, que puede ser, pero sin limitación, acetilo, TBS, TES, TMS, TIPS, TBDPS, THP, MOM, MEM y SEM. Preferentemente PG_1 es t-butildimetil sililo (TBS). En la etapa 1, KLCA se hace reaccionar con un reactivo PG_1-X, en donde X es un grupo saliente, preferentemente Cl, Br, I u OTf, en presencia de una base tal como, pero no limitado a, imidazol, TEA, DIPEA. La base preferida es imidazol. El KCLA se hace reaccionar preferentemente con una cantidad estequiométrica o en exceso del reactivo de protección del hidroxilo, tal como, pero sin limitación, 2 a 2,5 eq., por ejemplo, 2 eq., 2,2 eq., o 2,5 eq., para generar el intermediario 3,24-bis-O-PG_1 de fórmula (1a), que se trata con un alcohol, tal como, pero no limitado a MeOH, y una base inorgánica tal como, pero no limitado a, K_2CO_3, para dar el compuesto 2. En un aspecto, el intermediario 3,24-bis-O-PG_1, compuesto 1a, se aísla y luego se convierte en el compuesto 2. En un aspecto preferido, el compuesto 1a, no se aísla y se convierte directamente en el compuesto 2. Etapa 2: convertir el compuesto 2 en el compuesto 3:



La etapa 2 es la conversión del compuesto 2 en el compuesto 3 a través de un reordenamiento de Curtius que genera el compuesto de intermediario de isocianato 2a. En un aspecto, el isocianato intermediario 2a se genera directamente *in situ* haciendo reaccionar el compuesto 2 con un reactivo de formación de acilazida adecuado, tal como, pero sin limitación, DPPA en presencia de una base orgánica, tal como, pero sin limitación, DIPEA o TEA, a una temperatura elevada. La base orgánica preferida es DIPEA. En un aspecto, la temperatura elevada es de 50 °C a 120 °C. En un aspecto, la temperatura es de 60 °C a 110 °C. En un aspecto, la temperatura es de 80 a 90 °C. En otro aspecto, el intermediario de isocianato 2a se genera al convertir el grupo carboxílico del compuesto 2 en un intermediario de acil azida 2b primero a una temperatura más baja, tal como a partir de -10 °C a 25 °C, a través de los procedimientos de

síntesis de acil azida conocidos en la técnica, y luego el intermediario de acil azida 2b se convierte en el intermediario de isocianato 2a al calentar a una temperatura elevada, como de 50 °C a 120 °C. El intermediario de isocianato 2a reacciona con alcohol bencílico o alcohol bencílico sustituido R_4CH_2OH para dar el compuesto 3. En un aspecto de la etapa 2, el intermediario de isocianato 2a se aísla antes de reaccionar con R_4CH_2OH. En un aspecto preferido, se genera el intermediario de isocianato 2a in *situ* y el producto bruto reacciona con R_4CH_2OH para dar el compuesto 3 directamente.

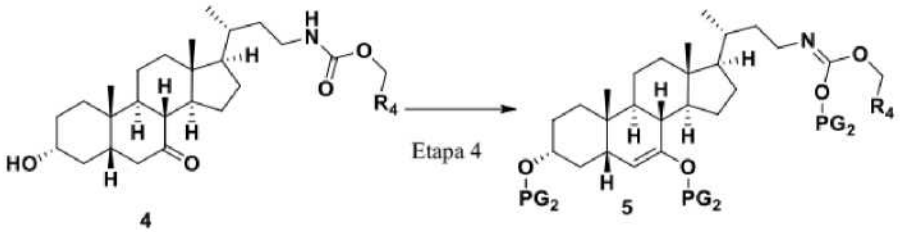
Etapa 3: convertir el compuesto 3 en el compuesto 4:



La etapa 3 es la eliminación del grupo protector, PG_1 del compuesto 3 para formar el compuesto 4. El grupo protector puede eliminarse en condiciones de desprotección adecuadas como se conoce en la técnica. Por ejemplo, cuando PG_1 es un grupo sililo, puede eliminarse mediante un reactivo de desprotección tal como, pero sin limitación, TBAF, o un ácido como HCl. Preferentemente, el compuesto 3 se trata con un ácido en un disolvente prótico. En un aspecto de la Etapa 3, el compuesto 3 de la Etapa 2 se usa directamente sin purificación adicional. Preferentemente, el compuesto 3 se trata con un ácido, tal como HCl, en un disolvente prótico como, pero sin limitación, MeOH, EtOH, iPrOH, H_2O, o una mezcla de dos o más de estos disolventes, o una mezcla del(de los) disolvente(s) prótico(s) anterior(es) con uno o más disolventes apróticos como, pero sin limitación, THF, DCM, EtOAc, acetonitrilo o tolueno. En un aspecto preferido, el disolvente es MeOH. En otro aspecto preferido, el disolvente es EtOH. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura que varía de -10 °C a 50 °C. En un aspecto preferido, la temperatura de reacción es de 0 °C a 30 °C. En otro aspecto preferido, la temperatura de reacción es aproximadamente 25 °C. En otro aspecto preferido, el compuesto 3 se trata con HCl en MeOH a temperatura ambiente para dar el compuesto 4. El compuesto 4 se puede cristalizar en MeOH para proporcionar el compuesto 4 con una pureza superior al 85 %. En un aspecto, la pureza del compuesto 4 obtenido es superior al 90 %. En un aspecto, la pureza del compuesto 4 obtenido es superior al 95 %.

El rendimiento global para la conversión del compuesto 2 en el compuesto 4 es superior al 60 % después de la recristalización del compuesto 4 en dos etapas.

Etapa 4: convertir el compuesto 4 en el compuesto 5:

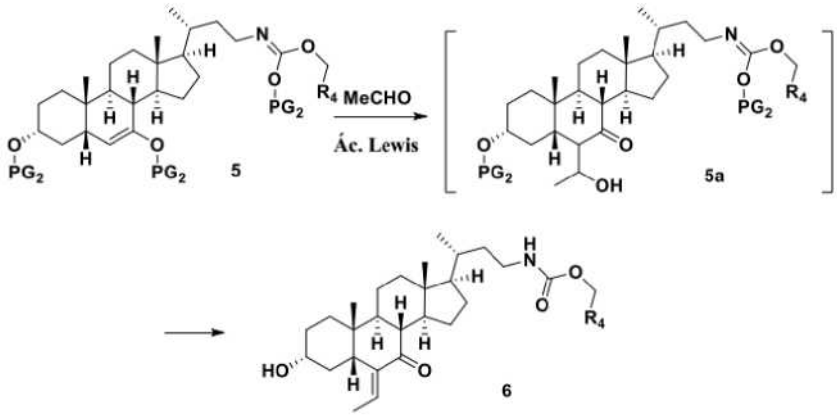


La etapa 4 es la formación del compuesto de silil éter 5 haciendo reaccionar el compuesto 4 con un agente de sililación en presencia de una base en un disolvente aprótico, tal como, pero sin limitación, DCM y THF.

En un aspecto de la Etapa 4, el agente de sililación es TMSCl, y la base es una base orgánica fuerte como, por ejemplo, NaHMDS, LiHMDS o LDA, y la reacción se produce a una temperatura más baja, como aproximadamente -78 °C.

En otro aspecto preferido de la Etapa 4, TMSOTf es el agente de sililación y se usa junto con una base orgánica tal como, pero no limitado a, TEA o DIPEA a una temperatura de reacción que varía de -20 °C a 30 °C. En un aspecto preferido, la temperatura de reacción es de aproximadamente – 5 °C a aproximadamente 15 °C. En otro aspecto, la temperatura es de aproximadamente 0 °C. La relación molar de TMSOTf al compuesto 4 varía preferentemente de 3 a 12. En un aspecto, la relación molar es de 3 a 6. En un aspecto, la relación molar es de 4,5 a 5,5.

Etapa 5: convertir el compuesto 5 en el compuesto 6:

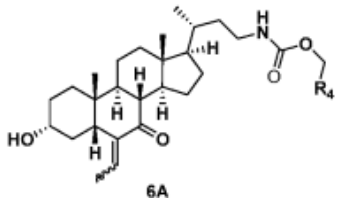


La etapa 5 es una reacción aldólica del compuesto 5 con acetaldehído para producir el compuesto intermediario 5a, seguido de la eliminación para formar el compuesto 6 en presencia de un ácido de Lewis, tal como, pero sin limitación, un BF_3 reactivo, o Ti $(OiPr)_4$. En un aspecto de la Etapa 5, el ácido de Lewis es un aducto de BF_3, como $BF_3{\cdot}Et_2O$. La reacción se lleva a cabo en un disolvente aprótico, tal como, pero sin limitación, DCM. La temperatura de reacción es preferentemente de aproximadamente -78 °C a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C). En un aspecto, la temperatura de reacción es de aproximadamente de -78 °C a aproximadamente -50 °C. En otro aspecto preferido, la temperatura de reacción es aproximadamente -60 °C.

Antes de realizar la Etapa 5, se prefiere eliminar el agua residual en el compuesto bruto 5 de la Etapa 4 para controlar la descomposición del compuesto 5. En un aspecto, el compuesto 5 producido en la etapa 4 se disuelve en un disolvente aprótico, tal como, pero sin limitación, DCM, heptano, hexanos o tolueno, y se lava abundantemente con agua para eliminar la traza de la base. El contenido de agua se limita preferentemente a <0,5 % (valoración de Karl Fisher) por co-destilación con un disolvente aprótico anhidro, como DCM, hexano, heptano, tolueno o THF.

Después de la reacción del compuesto 5 con acetaldehído de aproximadamente -78 °C a aproximadamente -50 °C, el compuesto 5a de producto Aldol se forma inicialmente como el producto principal. Luego se agrega metanol a la mezcla de reacción para detener la reacción y facilitar la eliminación para formar el compuesto olefínico 6. Alternativamente, se permite que la reacción proceda a una temperatura más alta, tal como desde -10 °C a temperatura ambiente, sin la adición de metanol para facilitar la formación de olefinas para proporcionar el compuesto 6.

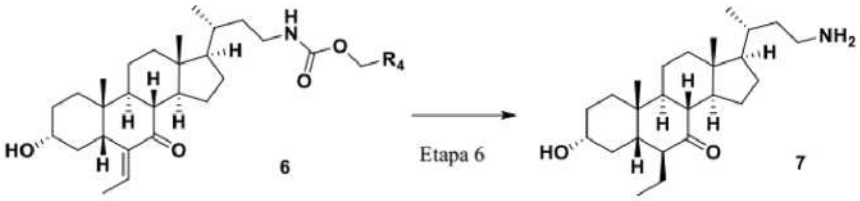
En un aspecto de la Etapa 5, el compuesto 6 es una mezcla de isómeros de olefinas *E* y *Z* como se ilustra mediante las estructuras del compuesto 6A a continuación. La relación E/Z puede ser 1/1 a >9/1.



En un aspecto de la Etapa 5, el compuesto 6 isómero *E* se obtiene como el isómero dominante (el isómero *E* 6 es mayor que el 80 % y el isómero Z es menor que el 20 %). En otro aspecto, el isómero *E* es mayor que 90 % y el isómero Z es menor que 10 %. En otro aspecto, el isómero *E* es mayor que 95 % y el isómero Z es menor que 5 %.

En un aspecto de la Etapa 5, el producto bruto 6 contiene menos del 5 % del compuesto 3 de cetona. En otro aspecto, el producto bruto 6 contiene menos del 3 % del compuesto 3 de cetona. En otro aspecto, el producto bruto 6 contiene menos del 2 % del compuesto 3 de cetona.

Etapa 6: convertir el compuesto 6 en el compuesto 7:



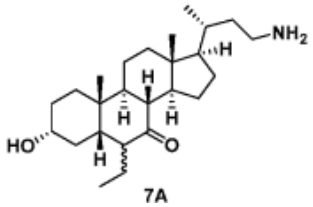
En la Etapa 6, el compuesto 6 de la Etapa 5 se convierte en el compuesto 7 a través de una hidrogenación catalítica para eliminar el grupo protector de carbamato de bencilo y reducir la olefina en una etapa.

En un aspecto de la Etapa 6, el producto bruto 6 obtenido después del tratamiento de la Etapa 5 se usa directamente sin purificación. En un aspecto de la Etapa 6, el producto bruto 6 contiene isómeros de olefinas *E* y *Z* (6A). El porcentaje de isómero Z varía preferentemente de 0 % a 5 0%.

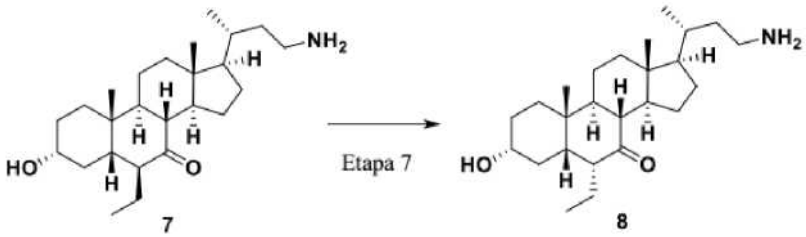
La hidrogenación catalítica se lleva a cabo en presencia de un catalizador como, pero sin limitación, paladio sobre carbono (Pd/C), Pd $(OAc)_2$, $Pd(OH)_2$ y PtO_2. El catalizador preferido es Pd/C. El contenido de paladio de este Pd/C puede oscilar de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 10 %. La cantidad de catalizador puede variar de aproximadamente 1 % en mol a aproximadamente 10 % en moles. La fuente de hidrógeno puede ser, pero sin limitación, gas hidrógeno y formiato de amonio. La presión del gas de hidrógeno varía preferentemente desde la presión atmosférica hasta aproximadamente 3447,378 kPa (500 psi). En un aspecto de la Etapa 6, la presión del gas hidrógeno es la presión atmosférica. En un aspecto de la Etapa 6, la presión del gas hidrógeno es de aproximadamente 344,737kPa a aproximadamente 1034,213 kPa (aproximadamente 50 a aproximadamente 150 psi). La temperatura de reacción de la Etapa 6 varía preferentemente de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 120 °C. En un aspecto de la Etapa 6, la temperatura de reacción es de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 80°°C. En un aspecto de la Etapa 6, la temperatura de reacción es de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 50 °C. En un aspecto de la Etapa 6, la temperatura de reacción es aproximadamente la temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C). En un aspecto de la Etapa 6, la temperatura de reacción es aproximadamente 50 °C. La reacción se puede realizar en un disolvente prótico o aprótico o en una mezcla de dos o más disolventes. Los disolventes adecuados incluyen, pero sin limitación, metanol, etanol, isopropanol, terc-butanol y THF. En un aspecto de la Etapa 6, el disolvente es etanol. En otro aspecto de la Etapa 6, el disolvente es metanol. En otro aspecto de la Etapa 6, el disolvente es una mezcla de metanol y THF. En un aspecto de la Etapa 6, se usa etanol y mezcla de THF como disolvente.

En ciertas realizaciones, el compuesto 7 se produce como una mezcla del isómero 6α-etilo y el isómero 6β-etilo. En ciertas realizaciones, el isómero 6β-etilo es el isómero dominante en el producto. En un aspecto de la Etapa 6, el compuesto bruto 7 contiene menos del 20 % de isómero 6α-etilo. En un aspecto de la Etapa 6, el compuesto bruto 7 contiene menos del 10 % de isómero 6α-etilo. En un aspecto de la Etapa 6, el compuesto bruto 7 contiene menos del 5 % de isómero 6α-etilo.

Aunque el compuesto 7 se muestra arriba como el isómero 6β-etilo, en realizaciones en las que el compuesto es una mezcla de los isómeros 6-alfa y 6-beta-etilo, puede representarse como el compuesto 7A a continuación.



Etapa 7: convertir el compuesto 7 en el compuesto 8:



La etapa 7 es la epimerización del isómero 6β-etilo del compuesto 7 al isómero 6α-etilo, compuesto 8, en condiciones básicas. En un aspecto de la Etapa 7, el producto bruto obtenido de la Etapa 6, que contiene tanto el isómero 6β-etilo

como el isómero 6α-etilo, se usa en la Etapa 7 sin purificación adicional.

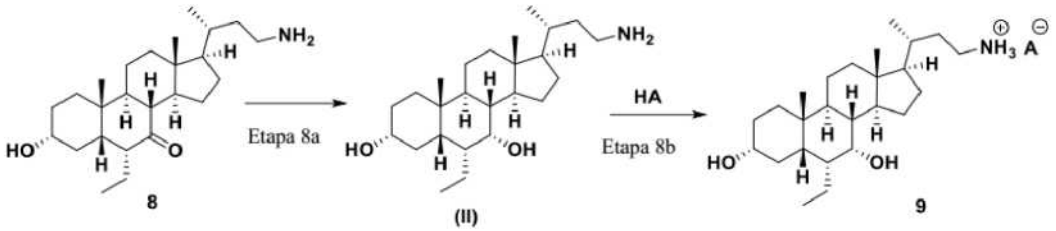
La base puede ser, pero sin limitación, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. En un aspecto, la base es una solución acuosa de hidróxido de sodio. En un aspecto de la Etapa 7, la base es una solución al 50 % de hidróxido de sodio en agua.

En un aspecto de la Etapa 7, el producto bruto de la Etapa 6 se usa directamente en la Etapa 7 después de la eliminación del catalizador, tal como Pd/C, por filtración. En un aspecto de la Etapa 7, el producto bruto 7 se usa después de la eliminación del catalizador y el disolvente.

La etapa 7 se lleva a cabo preferentemente en un disolvente prótico tal como, pero no limitado a metanol o etanol, o una mezcla de un disolvente prótico y no prótico, tal como, pero no limitado a una mezcla de metanol o etanol y THF.

En un aspecto de la Etapa 7, el disolvente es etanol. En otro aspecto de la Etapa 7, el disolvente es metanol. En otro aspecto de la Etapa 7, el disolvente es una mezcla de etanol y THF. En otro aspecto de la Etapa 7, el disolvente es una mezcla de metanol y THF.

Etapa 8: convertir el Compuesto 8 en el Compuesto (II):



La etapa 8a es la reducción de 7-cetona del compuesto 8 para formar el compuesto 7α-hidroxi de Fórmula II. Los agentes reductores adecuados incluyen, pero sin limitación, $LiBH_4$, $NaBH(OAc)_3$ y $NaBH_4$. El agente reductor preferido es $NaBH_4$. En un aspecto preferido, la mezcla de reacción bruta de la Etapa 7 que contiene el compuesto 8 se usa directamente en la Etapa 8a sin ningún tratamiento, por ejemplo, enfriando la mezcla a aproximadamente 0 °C y añadiendo el agente reductor, como $NaBH_4$. En otro aspecto, el compuesto bruto 8 se aísla siguiendo la etapa 7, por ejemplo, mediante tratamiento acuoso estándar, y se usa directamente en la Etapa 8 sin purificación adicional.

La temperatura de reacción de la Etapa 8a varía preferentemente de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 100 °C. En un aspecto de la Etapa 8, la temperatura de reacción es aproximadamente 0 °C. En un aspecto de la Etapa 8a, la temperatura de reacción es aproximadamente la temperatura ambiente (25 °C). En un aspecto de la Etapa 8a, la temperatura de reacción es aproximadamente 50 °C.

La etapa 8a se lleva a cabo en un disolvente prótico tal como, pero sin limitación, metanol o etanol o una mezcla de disolvente prótico y un disolvente aprótico, tal como, pero sin limitación, una mezcla de metanol y THF o etanol y THF.

Una vez terminada la reducción, la mezcla de reacción se extingue preferentemente con una solución de $NaHCO_3$ acuoso y el producto se extrae con una mezcla de disolventes, como metanol y DCM, etanol y DCM, o metanol y MTBE.

En la Etapa 8b, los extractos combinados que contienen el compuesto de la Fórmula II se acidifican luego con un ácido HA para producir el compuesto 9, que es la sal de HA del compuesto de la Fórmula II. Preferentemente, HA es un ácido aceptable farmacéuticamente. Los ácidos adecuados HA incluyen, pero sin limitación, HCl, TsOH y H_2SO_4. Preferentemente, HA es HCl.

El compuesto 9 se puede cristalizar a partir de un sistema disolvente tal como, pero sin limitación, acetonitrilo, metanol y DCM, etanol y DCM, o metanol y MTBE. Preferentemente, el compuesto 9 se recristaliza en metanol y MTBE.

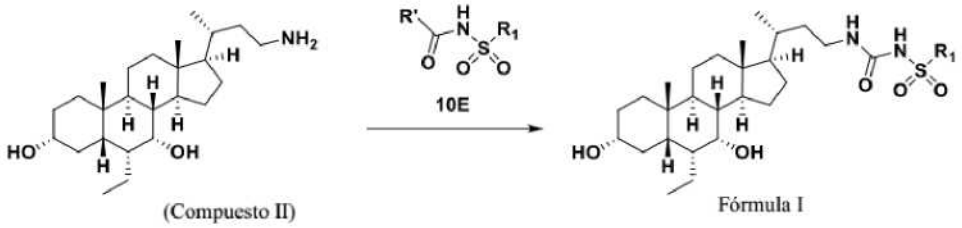
En un aspecto de la Etapa 8a y la Etapa 8b, la pureza del compuesto 9 obtenida después de la cristalización es superior al 90 % por análisis de HPLC. En un aspecto de la Etapa 8a y la Etapa 8b, la pureza del compuesto 9 obtenida después de la cristalización es superior al 95 % por análisis de HPLC. En un aspecto de la Etapa 8a y la Etapa 8b, la pureza del compuesto 9 obtenida después de la cristalización es superior al 98 % por análisis de HPLC.

Desde la Etapa 3 a la Etapa 8 de acuerdo con el Esquema 1, el compuesto 4 y el compuesto 9 se purifican preferentemente por cristalización. El compuesto 5 se usa preferentemente como producto bruto sin purificación. El compuesto 6, el compuesto 7 y el compuesto 8 se obtienen preferentemente como materiales brutos y se usan directamente en la siguiente etapa o, con mayor preferencia, se usan directamente sin aislamiento de una sola manera. El compuesto 7 y el compuesto 8 también pueden separarse como sus sales de HA.

Proceso para preparar un compuesto de la Fórmula (I):

La presente invención también incluye un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I) que comienza con el compuesto (II) como se muestra en el Esquema 2.

Esquema 2



El proceso implica convertir el compuesto (II) en el compuesto de la Fórmula (I), en donde R_1 es como se definió anteriormente, haciendo reaccionar el compuesto (II) con un compuesto representado por 10E en donde, R' es imidazol-1-ilo, alquil-O-aril-O, Cl o CCl_3, en presencia de una base orgánica. La reacción se lleva a cabo preferentemente en un disolvente aprótico, tal como, pero sin limitación, THF, DCM o tolueno. En otro aspecto, el disolvente de reacción es una mezcla de un disolvente aprótico, tal como THF, DCM o tolueno, con un disolvente prótico, tal como isopropanol, EtOH o MeOH. En un aspecto preferido, el disolvente de reacción es una mezcla de tolueno e isopropanol. Las bases orgánicas adecuadas incluyen, pero sin limitación, trimetilamina y diisopropiletilamina. La temperatura de reacción varía preferentemente de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 80 °C. En un aspecto, la reacción se lleva a cabo a aproximadamente 0 °C. En otro aspecto, la reacción se lleva a cabo aproximadamente a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C). En otro aspecto más, la reacción se lleva a cabo a aproximadamente 50 °C.

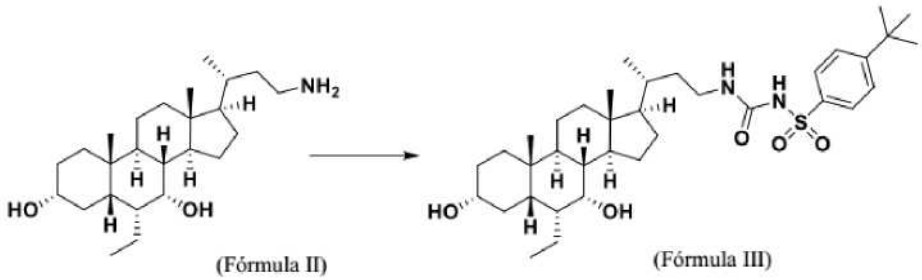
Preferentemente, R' en el compuesto 10E es imidazol-1-ilo, MeO-, EtO- o PhO-. Con mayor preferencia, R' es PhO-.

El disolvente, la base orgánica y las condiciones de reacción utilizadas en esta reacción también se pueden usar en la preparación del compuesto (III) que se muestra en el Esquema 3.

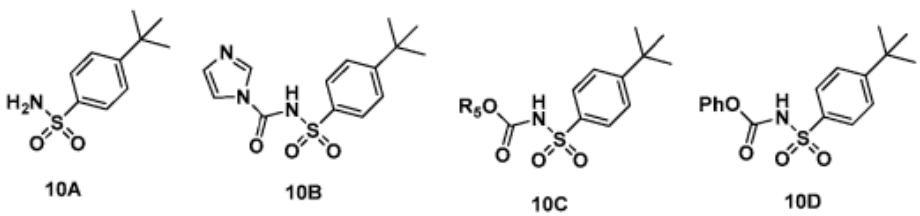
Proceso para Preparar el Compuesto (III)

El proceso de la presente invención también incluye un proceso de preparación del compuesto (III) a partir del compuesto (II) siguiendo el proceso que se describe en el Esquema 3.

Esquema 3



El proceso implica la conversión del compuesto de amina (II) al compuesto de sulfonilurea (III) con un reactivo apropiado, como los que se muestran a continuación, en presencia de una base orgánica.



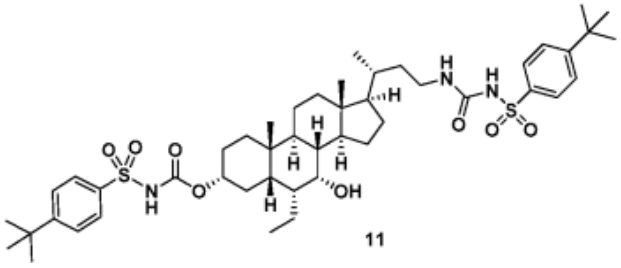
En un aspecto, el reactivo es 10B que puede formarse haciendo reaccionar el compuesto de sulfonamida 10A con

CDI.

En otro aspecto, dicho reactivo puede ser un compuesto de sulfonilcarbamato 10C, en donde R_5 es alquilo o arilo, preferentemente metilo, etilo o fenilo. El reactivo preferido es 10D.

En un aspecto, el compuesto de amina (II) reacciona con 10D en un disolvente aprótico, como, pero sin limitación, THF, DCM o tolueno. En otro aspecto, el disolvente de reacción es una mezcla de un disolvente aprótico, tal como THF, DCM o tolueno, con un disolvente prótico, tal como isopropanol, EtOH o MeOH. En un aspecto preferido, el disolvente de reacción es una mezcla de tolueno e isopropanol. Las bases orgánicas adecuadas incluyen, pero sin limitación, trietilamina y diisopropiletilamina. La temperatura de reacción varía preferentemente de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 80 °C. En un aspecto, la reacción se lleva a cabo a aproximadamente 0 °C. En otro aspecto, la reacción se lleva a cabo aproximadamente a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C). En otro aspecto más, la reacción se lleva a cabo a aproximadamente 50 °C.

Preferentemente, la cantidad de reactivo de sulfonilo 10B o 10C, por ejemplo, el compuesto 10D, usado en este proceso se elige para minimizar la formación del subproducto 11, con la estructura que se muestra a continuación. La presencia de la cantidad en exceso de compuesto 10D en la mezcla de reacción, por ejemplo, tiende a dar como resultado la formación del subproducto 11. En el sistema de disolvente de reacción que contiene disolvente prótico, como isopropanol, la formación del subproducto 11 se puede minimizar.



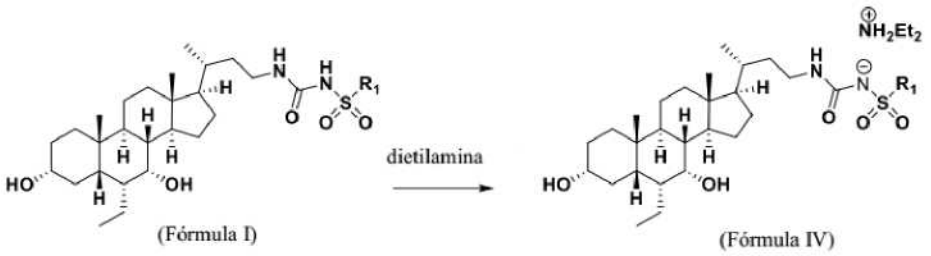
11

En un aspecto, la relación molar del compuesto (II) y el compuesto 10D es de aproximadamente 1 a 1. En otro aspecto, la relación molar del compuesto (II) y el compuesto 10D es de aproximadamente 1 a 1,05. En otro aspecto más, la relación molar del compuesto de la fórmula II y el compuesto 10D es de aproximadamente 1 a 1,1. En otro aspecto más, la relación molar del compuesto (II) y el compuesto 10D es de 1 a 1.15.

Proceso para preparar una forma cristalina del compuesto de la sal de dietilamonio de Fórmula (I)

En otra realización, la presente invención proporciona un proceso para preparar una forma cristalina de una sal de dietilamonio de un compuesto de la Fórmula (I), como se muestra en el Esquema 4.

Esquema 4

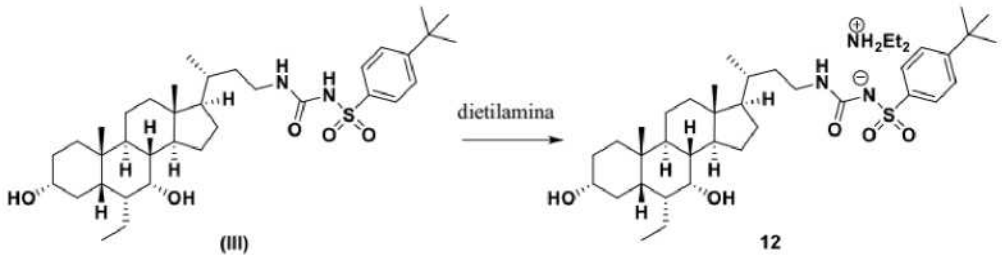


El proceso comprende tratar el compuesto de la Fórmula (I) con un exceso de dietilamina en solución, formando de esta manera la sal de dietilamonio del compuesto de la Fórmula (I), que se muestra en el Esquema 4 como Fórmula (IV). En una realización, el compuesto de la Fórmula (I) se hace reaccionar con dietilamina como el producto bruto del proceso mostrado en el Esquema 2. Es decir, el compuesto de la Fórmula (I) se puede hacer reaccionar con dietilamina sin aislar y/o purificar el compuesto. En otra realización, el compuesto de la Fórmula (I) se aísla y/o purifica antes de la reacción con dietilamina.

Proceso para preparar la forma cristalina de la sal de dietilamonio del compuesto (III)

En otra realización, la presente invención proporciona un proceso que prepara una forma cristalina de la sal de dietilamonio del compuesto (III), como se muestra en el Esquema 5.

Esquema 5



El Esquema 5 describe la formación del producto 12, la sal de dietilamonio del compuesto (III), que es preferentemente cristalina y de alta pureza. En un aspecto, el compuesto bruto (III) que sigue el proceso del Esquema 3 se usa después de un tratamiento ácido sin ninguna purificación adicional. En otra realización, el compuesto (III) se aísla y/o se purifica antes de la reacción con dietilamina. Los disolventes adecuados para usar en este proceso incluyen, pero sin limitación, acetona, acetato de isopropilo y acetato de etilo. Preferentemente, el disolvente es acetato de etilo. Tras el tratamiento del compuesto bruto (III) con dietilamina en acetona, el compuesto 12 se cristaliza lentamente a partir de la solución como un material cristalino. La relación molar de dietilamina a compuesto (III) en el proceso de formación de sal varía preferentemente de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 10:1.

En un aspecto, la relación molar de dietilamina a compuesto (III) varía de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 5:1. En otro aspecto, la relación molar de dietilamina a compuesto (III) varía de aproximadamente 1.2:1 a aproximadamente 3:1. En otro aspecto más, la relación molar de dietilamina a compuesto (III) varía de aproximadamente 1,2:1 a aproximadamente 2:1.

En una realización, después de la reacción, el compuesto 12 se cristaliza a partir de la mezcla de reacción bruta directamente. En un aspecto, el compuesto 12 se obtiene con una pureza superior a aproximadamente el 90 % después de la cristalización. En otro aspecto, el compuesto 12 se obtiene con una pureza superior a aproximadamente el 95 % después de la cristalización. En otro aspecto más, el compuesto 12 se obtiene con una pureza superior a aproximadamente el 98 % después de la cristalización.

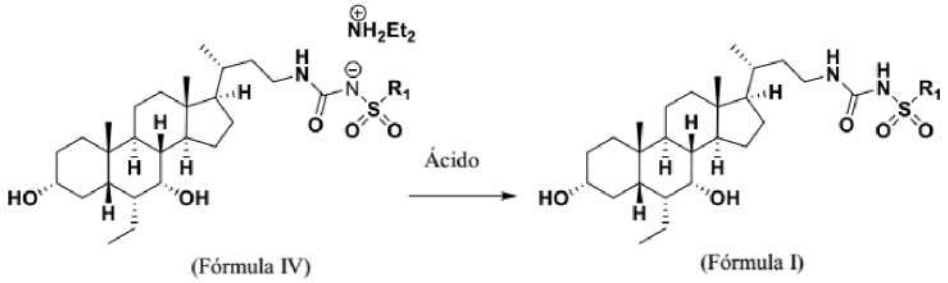
En otra realización, el compuesto 12 se recristaliza a partir de un disolvente, tal como, pero sin limitación, acetona, acetato de isopropilo o acetato de etilo.

En otra realización, el compuesto 12 se recristaliza a partir de una mezcla de disolventes, tales como, pero sin limitación, MeOH y acetona, acetato de etilo y acetona, o tolueno y acetona. En un aspecto, el MeOH se agrega primero para disolver el compuesto 12, luego concentrar la solución eliminando parcialmente el MeOH, seguido de la adición de acetona para generar la forma cristalina del compuesto 12. En un aspecto, el compuesto 12 se disuelve en una mezcla de metanol y acetona, preferentemente en un intervalo de 5 % a 20 % en volumen de metanol, calentando a aproximadamente 40-50 °C. La solución se enfría entonces de 0 °C a temperatura ambiente para generar una forma cristalina del compuesto 12. Preferentemente, la relación en volumen de metanol a acetona es 1:9. En un aspecto, el compuesto 12 se obtiene con una pureza superior a aproximadamente el 90 % después de la recristalización. En otro aspecto, el compuesto 12 se obtiene con una pureza superior a aproximadamente el 95 % después de la recristalización. En otro aspecto más, el compuesto 12 se obtiene con una pureza superior a aproximadamente el 98 % después de la recristalización.

Proceso para preparar una forma amorfa del compuesto de la Fórmula (I)

En otra realización, la presente invención proporciona un proceso para preparar una forma sólida amorfa del compuesto de la Fórmula (I), a partir de la sal de dietilamonio de la Fórmula (IV). Este proceso se muestra en el Esquema 6.

Esquema 6



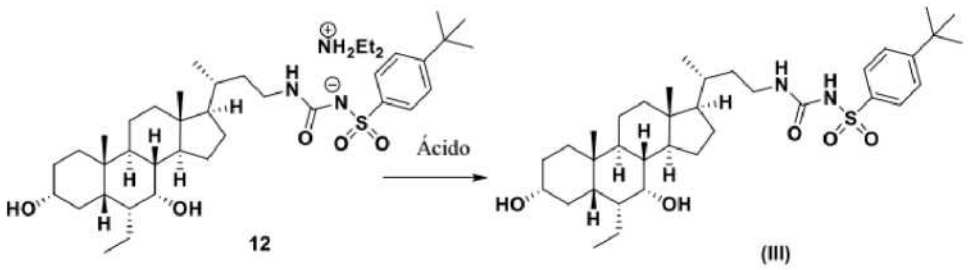
(Fórmula IV) (Fórmula I)

El proceso comprende la etapa de tratar el compuesto de la Fórmula (IV) con un ácido en solución para formar el compuesto de la Fórmula (I), y luego aislar la forma sólida amorfa del compuesto de la Fórmula (I). En un aspecto, el ácido utilizado es el ácido cítrico. En otro aspecto, el ácido utilizado es HCl.

Proceso para preparar una forma amorfa del Compuesto (III)

En otra realización, la presente invención proporciona un proceso para preparar una forma sólida amorfa del compuesto (III) partiendo del compuesto 12. El proceso se ilustra en el Esquema 7.

Esquema 7



12 (III)

El método comprende hacer reaccionar el compuesto 12 con un ácido en solución para producir el compuesto (III) y aislar una forma amorfa del compuesto (III). En un aspecto, el ácido utilizado es el ácido cítrico. En otro aspecto, el ácido es HCl. En una realización, el compuesto 12 reacciona con el ácido lavando una solución del compuesto 12 en un disolvente orgánico tal como, pero sin limitación, EtOAc, DCM o iPrOAc, con una solución acuosa del ácido. En un aspecto, el disolvente orgánico es EtOAc. En un aspecto, la solución ácida acuosa es ácido cítrico al 10 % en agua. Preferentemente, el proceso comprende además secar y concentrar la fase orgánica proporcionando la forma sólida amorfa del compuesto de la fórmula III. En otra realización, la solución del compuesto 12 se lava con ácido y luego se intercambia a disolvente con metanol. La solución de metanol se agrega a agua para formar un precipitado, que preferentemente se aísla por filtración para proporcionar una forma sólida amorfa del compuesto III.

Definiciones

Más abajo se mencionan las definiciones de diversos términos usados para describir esta invención. Estas definiciones se aplican a los términos a medida que se usan a lo largo de esta memoria descriptiva y las reivindicaciones, a menos que se limite de cualquier otra manera en casos específicos, ya sea individualmente o como parte de un grupo más grande.

El término “alquilo”, como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarburo saturado monovalente de cadena lineal o ramificada. Los radicales alquilo preferidos incluyen radicales alquilo C_1-C_6 y alquilo C_1-C_8. Ejemplos de grupos alquilo C_1-C_6 incluyen, pero sin limitación, grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, neopentilo, n-hexilo; y ejemplos de grupos alquilo C_1-C_8 incluyen, pero sin limitación, grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, terc- butilo, neopentilo, n-hexilo, heptilo y octilo.

El término “alquenilo”, como se usa en el presente documento, denota un grupo monovalente derivado de un resto hidrocarburo mediante la eliminación de un solo átomo de hidrógeno en donde el resto hidrocarburo tiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Los grupos alquenilo preferidos incluyen grupos alquenilo C_2-C_6 y alquenilo C_2-C_8. Los grupos alquenilo incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo, 1-metil-2-buten-1-ilo, heptenilo, octenilo y similares.

El término “alquinilo”, como se usa en el presente documento, denota un grupo monovalente derivado de un resto hidrocarburo mediante la eliminación de un solo átomo de hidrógeno en el que el resto hidrocarburo tiene al menos un

enlace triple carbono-carbono. Los grupos alquinilo preferidos incluyen grupos alquinilo C_2-C_6 y alquinilo C_2-C_8. Los grupos alquinilo representativos incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 1-butinilo, heptinilo, octinilo y similares.

El término “cicloalquilo”, como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo carbocíclico saturado monocíclico o policíclico o a un grupo bi o tricíclico fusionado, sistema puente o espiro, y los átomos de carbono pueden oxo-sustituirse opcionalmente o sustituirse opcionalmente con doble enlace olefínico exocíclico. Los grupos cicloalquilo preferidos incluyen grupos cicloalquilo C_3-C_8 y cicloalquilo C_3-C_{12}. Ejemplos de cicloalquilo C_3-C_8 incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentilo y ciclooctilo; y ejemplos de cicloalquilo C_3-C_{12} incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclooctilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, espiro[2.5]octilo, 3-metilenbicilo[3.2.1]octilo, espiro[4.4]nonanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, espiro[2.3]hexanilo, biciclo[3.1.1]heptanilo, espiro[2.5]octanilo, biciclo[4.1.0]heptanilo, biciclo[3.1.0]hexano-6-ilo, espiro[2.3]hexan-5-ilo, biciclo[3.1.1]heptan-3-ilo, espiro[2.5]octan-4-ilo y biciclo[4.1.0]heptan-3-ilo y similares.

El término “cicloalquenilo”, como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo carbocíclico monocíclico o policíclico o a un grupo bi o tricíclico fusionado, sistema puente o espiro que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono y los átomos de carbono pueden oxo-sustituirse opcionalmente o sustituirse opcionalmente con doble enlace olefínico exocíclico. Los grupos cicloalquenilo preferidos incluyen grupos cicloalquenilo C_3-C_8 y cicloalquenilo C_3-C_{12}. Ejemplos de cicloalquenilo C_3-C_8 incluyen, pero sin limitación, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo y similares; y ejemplos de cicloalquenilo C_3-C_{12} incluyen, pero sin limitación, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, biciclo[2.2.1]hept-2-enilo, biciclo[3.1.0]hex-2-enilo, espiro[2.5]oct-4-enilo, espiro[4.4]non-1-enilo, biciclo[4.2.1]non-3-en-9-ilo, y similares.

Los términos “heterocíclico” o “heterocicloalquilo” pueden usarse indistintamente y se refieren a un anillo no aromático o a un grupo bi o tricíclico fusionado, sistema puente o espiro, en donde (i) cada sistema de anillos contiene al menos un heteroátomo que se selecciona independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, (ii) cada sistema de anillos puede ser saturado o insaturado (iii) los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente, (iv) el heteroátomo de nitrógeno puede ser cuaternizado opcionalmente, (v) cualquiera de los anillos anteriores pueden fusionarse a un anillo aromático, y (vi) los átomos restantes del anillo son átomos de carbono que pueden oxosustituirse opcionalmente o sustituirse opcionalmente con doble enlace olefínico exocíclico. Los grupos heterocicloalquilo representativos incluyen, pero sin limitación, [1,3]-dioxolano, pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, quinoxalinilo, piridazinonilo, 2-azabiciclo[2.2.1]-heptilo, 8-azabiciclo[3.2.1]octilo, 5-azaespiro[2.5]octilo, 1-oxa-7-azaespiro[4.4]nonanilo, 7-oxooxepan-4-ilo y tetrahidrofurilo. Dichos grupos heterocíclicos pueden sustituirse adicionalmente. Los grupos heteroarilo o heterocíclicos pueden unirse a C o a N (donde sea posible).

El término “arilo”, como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillos carbocíclicos mono o policíclicos que comprenden al menos un anillo aromático, que incluye, pero sin limitación, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo e indenilo. Un arilo policíclico es un sistema de anillos policíclicos que comprenden al menos un anillo aromático. Los arilos policíclicos pueden comprender anillos fusionados, anillos unidos covalentemente o una combinación de estos.

Como se usa en el presente documento, el término “arilalquilo” se refiere a un grupo funcional en donde una cadena de alquileno se une a un grupo arilo, por ejemplo, -CH_2CH_2-fenilo. El término “arilalquilo sustituido” se refiere a un grupo funcional arilalquilo en el cual el grupo arilo está sustituido. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, bencilo, fenetilo y similares. Los grupos arilalquilo preferidos incluyen grupos aril-C_1-C_8-alquilo.

El término “heteroarilo”, como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo mono, bi o tricíclico que comprende al menos un anillo aromático de 5 o 6 miembros que comprende al menos un átomo del anillo que se selecciona de S, O y N. Los grupos heteroarilo preferidos son monocíclicos o bicíclicos. Los grupos heteroarilo incluyen grupos monocíclicos que tienen 5 o 6 átomos del anillo y grupos bicíclicos fusionados que comprenden de 8 a 10 átomos del anillo. En este caso, los grupos de heteroarilo incluyen, pero sin limitación, piridinilo, pirazolilo, pirazinilo, piriminilo, pirolilo, pirazolilo, imidazolilo, penacho, trenzolilo, triclolinato de litio, adenocolol, adenazolilo, oxazolilo, isazazolilo, tiazolol, triazolilo, adenocoligero, ooliazolilo, adenovolilo, adenovolilo, adenazolilo, oxazolilo, isazazolilo, tiazolilo, triazolilo, adenololizado, adenovolilo, adenazolil, oxazolilo, isazololilo, adenazol, etc. benzooxazolilo, benzotienilo, quinoxalilo, indolilo, indazolilo, benzisoxazolilo, benzofuranilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo y similares.

El término “heteroarilalquilo” como se usa en el presente documento, se refiere a una cadena alquileno unido a un grupo heteroarilo. El término “heteroarilalquilo sustituido” se refiere a un grupo funcional heteroarilalquilo en el cual el grupo heteroarilo está sustituido. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, piridinilmetilo, pirimidiniletilo y similares. Los grupos heteroarilalquilo preferidos incluyen grupos heteroaril-C_1-C_8-alquilo.

El término “biarilo”, como se usa en el presente documento, se refiere a un resto que consiste en dos grupos arilo, dos grupos heteroarilo o un grupo arilo y un grupo heteroarilo, en donde los dos grupos están conectados por un enlace sencillo. Un grupo biarilo sustituido es un grupo biarilo en el que al menos uno de los grupos conectados tiene al menos un sustituyente no hidrógeno. Los ejemplos de grupos biarilo incluyen grupos bifenilo, piridilfenilo, pirimidilfenilo,

pirimidipiridilo y pirimidiloxadizolilo. El término “aril-heterociclilo” se refiere a un grupo bicíclico que comprende un grupo arilo o heteroarilo monocíclico conectado a un grupo heterocíclico por un enlace sencillo. Los ejemplos de grupos aril-heterociclilo incluyen grupos fenil-piperidinilo y piridil-piperidinilo.

Como se usa en el presente documento, el término “alcoxi” empleado solo o en combinación con otros términos se refiere, a menos que se indique de cualquier otra manera, a un grupo alquilo que tiene el número designado de átomos de carbono conectados al resto de la molécula por medio de un átomo de oxígeno, tales como, por ejemplo, metoxi, etoxi, 1-propoxi, 2-propoxi (isopropoxi) y los homólogos e isómeros superiores. Los alcoxi preferidos son alcoxi (C_1-C_3).

El término “sustituido” se refiere a la sustitución por reemplazo independiente de uno, dos, o tres o más de los átomos de hidrógeno con sustituyentes que incluyen, pero sin limitación, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, alquilo C_1-C_{12}; alquenilo C_2-C_{12}, alquinilo C_2-C_{12}, hidroxi protegido, -NO_2, -N_3, -CN, -NH_2, amino protegido, oxo, tioxo, -NH-C_1-C_{12}-alquilo, -NH-C_2-C_8-alquenilo, -NH-C_2-C_8-alquinilo, -NH-C_3-C_{12}-cicloalquilo, -NH-arilo, -NH-heteroarilo, -NH-heterocicloalquilo, -dialquilamino, -diarilamino, -diheteroarilamino, -O-C_1-C_{12}-alquilo, -O-C_2-C_8-alquenilo, -O-C_2-C_8-alquinilo, -O-C_3-C_{12}-cicloalquilo, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-heterocicloalquilo, -C(O)-C_1-C_{12}-alquilo, -C(O)-C_2-C_8- alquenilo, -C(O)-C_2-C_8-alquinilo, -C(O)-C_3-C_{12}-cicloalquilo, -C(O)-arilo, -C(O)-heteroarilo, -C(O)-heterocicloalquilo, -$CONH_2$, -CONH-C_1-C_{12}-alquilo, -CONH-C_2-C_8-alquenilo, -CONH-C_2-C_8-alquinilo, -CONH-C_3-C_{12}-cicloalquilo, -CONH-arilo, -CONH-heteroarilo, -CONH-heterocicloalquilo, -OCO_2-C_1-C_{12}-alquilo, -OCO_2-C_2-C_8-alquenilo, -OCO_2-C_2-C_8-alquinilo, -OCO_2-C_3-C_{12}-cicloalquilo, -OCO_2-arilo, -OCO_2-heteroarilo, -OCO_2-heterocicloalquilo, -CO_2-C_1-C_{12}alquilo, -CO_2-C_2-C_8-alquenilo, -CO_2-C_2-C_8-alquinilo, CO_2-C_3-C_{12}-cicloalquilo, -CO_2-arilo, CO_2- heteroarilo, CO_2-heterocicloalquilo, -$OCONH_2$, -OCONH-C_1-C_{12}-alquilo, -OCONH-C_2-C_8-alquenilo, -OCONH-C_2-C_8-alquinilo, -OCONH-C_3-C_{12}-cicloalquilo, -OCONH-arilo, -OCONH- heteroarilo, -OCONH-heterociclo-alquilo, -NHC(O)H, -NHC(O)-C_1-C_{12}-alquilo, -NHC(O)-C_2-C_8-alquenilo, -NHC(O)-C_2-C_8-alquinilo, -NHC(O)-C_3-C_{12}-cicloalquilo, -NHC(O)-arilo, -NHC(O)- heteroarilo, -NHC(O)-heterociclo-alquilo, -$NHCO_2$-C_1-C_{12}-alquilo, -$NHCO_2$-C_2-C_8-alquenilo, - $NHCO_2$- C_2-C_8-alquinilo, -$NHCO_2$-C_3-C_{12}-cicloalquilo, -$NHCO_2$-arilo, -$NHCO_2$-heteroarilo, -$NHCO_2$-heterocicloalquilo, -$NHC(O)NH_2$, -NHC(O)NH-C_1-C_{12}-alquilo, -NHC(O)NH-C_2-C_8- alquenilo, -NHC(O)NH-C_2-C_8-alquinilo, -NHC(O)NH-C_3-C_{12}-cicloalquilo, -NHC(O)NH-arilo, -NHC(O)NH-heteroarilo, -NHC(O)NH-heterocicloalquilo, $NHC(S)NH_2$, -NHC(S)NH-C_1-C_{12}-alquinilo, -NHC(S)NH-C_2-C_8-alquenilo, -NHC(S)NH-C_2-C_8-alquinilo, -NHC(S)NH-C_3-C_{12}-cicloalquilo, -NHC(S)NH-arilo, -NHC(S)NH-heteroarilo, -NHC(S)NH-heterocicloalquilo, -$NHC(NH)NH_2$, -NHC(NH)NH-C_1-C_{12}-alquilo, -NHC(NH)NH-C_2-C_8-alquenilo, -NHC(NH)NH-C_2-C_8-alquinilo, -NHC(NH)NH-C_3-C_{12}-cicloalquilo, -NHC(NH)NH-arilo, -NHC(NH)NH-heteroarilo, -NHC(NH)NH-heterocicloalquilo, -NHC(NH)-C_1-C_{12}-alquilo, -NHC(NH)-C_2-C_8-alquenilo, -NHC(NH)-C_2-C_8-alquinilo, -NHC(NH)-C_3-C_{12}-cicloalquilo, -NHC(NH)-arilo, -NHC(NH)-heteroarilo, -NHC(NH)- heterocicloalquilo, -C(NH)NH-C_1-C_{12}-alquilo, -C(NH)NH-C_2-C_8-alquenilo, -C(NH)NH-C_2-C_8- alquinilo, -C(NH)NH-C_3-C_{12}-cicloalquilo, -C(NH)NH-arilo, -C(NH)NH-heteroarilo, -C(NH)NH- heterocicloalquilo, -S(O)-C_1-C_{12}-alquilo, -S(O)-C_2-C_8-alquenilo, - S(O)-C_2-C_8-alquinilo, -S(O)-C_3-C_{12}-cicloalquilo, -S(O)-arilo, -S(O)-heteroarilo, -S(O)-heterocicloalquilo, -SO_2NH_2, -SO2NH-C_1-C_{12}-alquilo, -SO2NH-C_2-C_8-alquenilo, -SO_2NH-C_2-Cs-alquinilo, -SO_2NH-C_3-C_{12}-cicloalquilo, - SO_2NH-arilo, -SO_2NH-heteroarilo, -SO2NH- heterocicloalquilo, -$NHSO_2$-C_1-C_{12}-alquilo, -$NHSO_2$-C_2-C_8-alquenilo, - $NHSO_2$-C_2-C_8-alquinilo, -$NHSO_2$-C_3-C_{12}-cicloalquilo, -$NHSO_2$-arilo, -$NHSO_2$- heteroarilo, -$NHSO_2$-heterocicloalquilo, -CH_2NH_2, -$CH_2SO_2CH_3$, -arilo, -arilalquilo, -heteroarilo, - heteroarilalquilo, -heterocicloalquilo, -C_3-C_{12}-cicloalquilo, polialcoxialquilo, polialcoxi, -metoximetoxi, -metoxietoxi, -SH, -S-C_1-C_{12}-alquilo, -S-C_2-C_8-alquenilo, -S-C_2-C_8-alquinilo, -S-C_3- C_{12}-cicloalquilo, -S-arilo, -S-heteroarilo, -S-heterocicloalquilo, o metiltio-metilo. Se entiende que los arilos, heteroarilos, alquilos, cicloalquilos y similares pueden sustituirse adicionalmente. En algunos casos, cada sustituyente en un resto sustituido está adicionalmente opcionalmente sustituido con uno o más grupos, cada grupo se selecciona independientemente de -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -NO_2, -CN, o - NH_2.

La expresión “opcionalmente sustituido”, como se usa en el presente documento, se refiere a que el grupo referenciado puede estar sustituido o no. En una realización, el grupo referenciado se sustituye opcionalmente con cero sustituyentes, es decir, el grupo referenciado no se sustituye. En otra realización, el grupo referenciado se sustituye opcionalmente con uno o más grupos adicionales individualmente y se selecciona independientemente de los grupos descritos en el presente documento.

De acuerdo con la invención, cualquiera de los arilos, arilos sustituidos, heteroarilos y heteroarilos sustituidos descritos en el presente documento, puede ser cualquier grupo aromático. Los grupos aromáticos pueden ser sustituidos o no sustituidos.

Se entiende que cualquier resto alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloalquenilo descrito en el presente documento también puede ser un grupo alifático, un grupo alicíclico o un grupo heterocíclico. Un “grupo alifático” es un resto no aromático que puede contener cualquier combinación de átomos de carbono, átomos de hidrógeno, átomos de halógeno, oxígeno, nitrógeno u otros átomos, y contiene opcionalmente una o más unidades de insaturación, por ejemplo, dobles y/o triples enlaces. Un grupo alifático puede ser de cadena lineal, ramificada o cíclica y preferentemente contiene entre aproximadamente 1 y aproximadamente 24 átomos de carbono, más típicamente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 12 átomos de carbono. Además de los grupos de hidrocarburos alifáticos, los grupos alifáticos incluyen, por ejemplo, polialcoxialquilos, tales como polialquilenglicoles, poliaminas y poliiminas, por ejemplo. Dichos grupos alifáticos pueden sustituirse adicionalmente. Se entiende que los grupos alifáticos pueden usarse en lugar de los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, alquileno, alquenileno y alquinileno

descritos en la presente descripción.

El término “alicíclico”, como se usa en el presente documento, denota un grupo monovalente derivado de un compuesto de anillo carbocíclico saturado monocíclico o policíclico mediante la eliminación de un solo átomo de hidrógeno. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[2.2.1]heptilo y biciclo[2.2.2]octilo. Dichos grupos alicíclicos pueden sustituirse adicionalmente.

Resultará evidente que, en diversas realizaciones de la invención, el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y heterocicloalquilo sustituidos o no sustituidos están destinados a ser monovalentes o divalentes. Por lo tanto, los grupos alquileno, alquenileno y alquinileno, cicloalquileno, cicloalquenileno, cicloalquinileno, arilalquileno, heteroarilalquileno y heterocicloalquileno deben incluirse en las definiciones anteriores, y son aplicables para proporcionar las Fórmulas de la presente descripción con la valencia adecuada.

Como se usa en el presente documento, los términos “halógeno” y “halo” se refieren a un átomo seleccionado de flúor, cloro, bromo y yodo.

El término “hidrógeno” incluye hidrógeno y deuterio. Además, la mención de un átomo incluye otros isótopos de ese átomo siempre que el compuesto resultante sea aceptable farmacéuticamente.

En determinadas realizaciones, los compuestos de cada fórmula en la presente se definen para incluir compuestos marcados isotópicamente. Un “compuesto marcado isotópicamente” es un compuesto en el que al menos una posición atómica está enriquecida en un isótopo específico del elemento designado a un nivel que es significativamente mayor que la abundancia natural de ese isótopo. Por ejemplo, una o más posiciones de átomos de hidrógeno en un compuesto pueden estar enriquecidas con deuterio a un nivel que es significativamente mayor que la abundancia natural de deuterio, por ejemplo, enriquecimiento a un nivel de al menos 1 %, preferentemente al menos 20 % o al menos 50 %. Un compuesto deuterado de este tipo puede, por ejemplo, metabolizarse más lentamente que su análogo no deuterado, y por lo tanto muestra una vida media más larga cuando se administra a un sujeto. Dichos compuestos pueden sintetizarse mediante el uso de métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante el empleo de materiales de partida deuterados. A menos que se indique lo contrario, los compuestos marcados isotópicamente son aceptables farmacéuticamente.

La expresión “grupo activante de hidroxilo”, como se usa en el presente documento, se refiere a un resto químico lábil que se conoce en la técnica por activar un grupo hidroxilo de manera que salga durante los procedimientos de síntesis tal como en una reacción de sustitución o de eliminación. Los ejemplos de un grupo activante de hidroxilo incluyen, pero sin limitación, mesilato, tosilato, triflato, p-nitrobenzoato, fosfonato y similares.

La expresión “hidroxilo activado”, como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidroxilo activado con un grupo activante de hidroxilo, como se definió anteriormente, lo que incluye grupos mesilato, tosilato, triflato, p-nitrobenzoato, fosfonato, por ejemplo.

La expresión “grupo protector de hidroxilo” como se usa en el presente documento, se refiere a un resto químico lábil que se conoce en la técnica por proteger un grupo hidroxilo contra reacciones no deseadas durante los procedimientos de síntesis. Después de dicho(s) procedimiento(s) de síntesis el grupo protector de hidroxilo como se describe en el presente documento puede eliminarse selectivamente. Los grupos protectores de hidroxilo como se conocen en la técnica se describen en general en T.H. Greene y P.G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ra edición, John Wiley & Sons, Nueva York (1999). Los ejemplos de grupos protectores de hidroxilo incluyen benciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, terc-butoxi-carbonilo, isopropoxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, aliloxicarbonilo, acetilo, formilo, cloroacetilo, trifluoroacetilo, metoxiacetilo, fenoxiacetilo, benzoilo, metilo, t-butilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetilsilil etilo, alilo, bencilo, trifenil-metil (tritilo), metoximetilo, metiltiometilo, benciloximetilo, 2-(trimetilsilil)-etoximetilo, metanosulfonilo, trimetilsililo, triisopropilsililo y similares.

La expresión “hidroxilo protegido”, como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidroxilo protegido con un grupo protector de hidroxilo, como se definió anteriormente, lo que incluye grupos benzoilo, acetilo, trimetilsililo, trietilsililo, metoximetilo, por ejemplo.

La expresión “grupo protector de amino”, como se usa en el presente documento, se refiere a un resto químico lábil que se conoce en la técnica por proteger un grupo amino contra reacciones no deseadas durante los procedimientos de síntesis. Después de dicho(s) procedimiento(s) de síntesis el grupo protector de amino como se describe en el presente documento puede eliminarse selectivamente. Los grupos protectores amino como se conocen en la técnica se describen en general en T.H. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ra edición, John Wiley & Sons, Nueva York (1999). Los ejemplos de grupos protectores de amino incluyen, pero sin limitación, metoxicarbonilo, t- butoxicarbonilo, 9-fluorenil-metoxicarbonilo, benciloxicarbonilo y similares.

La expresión “amino protegido”, como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo amino protegido con un grupo protector de amino como se definió anteriormente.

El término “aminoácido” se refiere a aminoácidos de origen natural y sintético α, β, γ o δ e incluye, pero sin limitación, aminoácidos encontrados en proteínas o intermediarios en el metabolismo de aminoácidos o proteínas, es decir, glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, metionina, fenilalanina, triptófano, prolina, serina, treonina, cisteína, tirosina, asparagina, glutamina, aspartato, glutamato, lisina, citrulina, arginina e histidina. En determinadas realizaciones, el aminoácido está en la configuración L. En determinadas realizaciones, el aminoácido está en la configuración D. En determinadas realizaciones, el aminoácido se proporciona como un sustituyente de un compuesto descrito en el presente documento, en donde el aminoácido es un residuo que se selecciona del grupo que consiste en alanilo, valinilo, leucinilo, isoleuccinilo, prolinilo, fenilalaninilo, triptofanilo, metioninilo, glicinilo, serinilo, treoninilo, cisteinilo, tirosinilo, asparaginilo, glutaminilo, aspartoilo, glutaroilo, lisinilo, argininilo, histidinilo, β-alanilo, β-valinilo, β-leucinilo, β-isoleuccinilo, β-prolinilo, β-fenilalaninilo, β-triptofanilo, β-metioninilo, β-glicinilo, β-serinilo, β-treoninilo, β-cisteinilo, β-tirosinilo, β-asparaginilo, β-glutaminilo, β-aspartoilo, β-glutaroilo, β-lisinilo, β-argininilo y β-histidinilo.

La expresión “derivado de aminoácido” se refiere a un grupo derivable de un aminoácido de origen natural o no natural, como se describe y ejemplifica en el presente documento. Los derivados de aminoácidos son evidentes para los expertos en la técnica e incluyen, pero sin limitación, derivados de ésteres, aminoalcoholes, aminoaldehídos, aminolactonas, y N-metilo de aminoácidos de origen natural y no natural. En una realización, un derivado de aminoácido se proporciona como un sustituyente de un compuesto descrito en la presente descripción, en donde el sustituyente es $-NR^u-G(S_c)-C(O)-Q^1$, en donde Q^1 es $-SR^v$, $-NR^vR^v$ o alcoxilo, R^v es hidrógeno o alquilo, Sc es una cadena lateral de un aminoácido de origen natural o no natural, G es alquilo C_1-C_2, y R^u es hidrógeno; o R^u y Sc se toman junto con los átomos a los que se unen para formar un anillo heterocíclico de cinco miembros. En una realización, un derivado de aminoácido se proporciona como un sustituyente de un compuesto descrito en la presente descripción, en donde el sustituyente es $-O-C(O)-G(Sc)-NH-Q^2$, en donde Q^2 es hidrógeno o alcoxilo, Sc es una cadena lateral de un aminoácido de origen natural o no natural y G es alquilo C_1-C_2. En determinadas realizaciones, Q^2 y Sc se toman junto con los átomos a los que se unen para formar un anillo heterocíclico de cinco miembros. En determinadas realizaciones, G es un metileno opcionalmente sustituido y Sc se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilalquilo, heterocicloalquilo, carboxilalquilo, heteroarilalquilo, aminoalquilo, hidroxilalquilo, aminoiminoaminoalquilo, aminocarbonilalquilo, sulfanilalquilo, carbamoilalquilo, alquilsulfanilalquilo e hidroxilarilalquilo. En una realización, un derivado de aminoácido se proporciona como un sustituyente de un compuesto descrito en el presente documento, en donde el derivado de aminoácido está en la configuración D. En una realización, un derivado de aminoácido se proporciona como un sustituyente de un compuesto descrito en el presente documento, en donde el derivado de aminoácido está en la configuración L.

La expresión “grupo saliente” se refiere a un grupo funcional o átomo que puede desplazarse por otro grupo funcional o átomo en una reacción de sustitución, tal como una reacción de sustitución nucleofílica. A modo de ejemplo, los grupos salientes representativos incluyen grupos cloro, bromo y yodo; grupos de éster sulfónico, tales como mesilato, tosilato, brosilato, nosilato y similares; y grupos aciloxi, tales como acetoxi, trifluoroacetoxi y similares. Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces olefínicos, otra insaturación, u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique de cualquier otra manera, se pretende que los compuestos incluyan ambos isómeros geométricos E y Z o isómeros cis y trans. Igualmente, se pretende que se incluyan además todas las formas tautoméricas. La configuración de cualquier doble enlace carbono-carbono que aparece en la presente descripción se selecciona solo por conveniencia y no pretende designar una configuración particular a menos que el texto así lo indique; por tanto, un doble enlace carbono-carbono o un doble enlace carbono-heteroátomo representado arbitrariamente en la presente descripción como *trans* puede ser *cis*, *trans*, o una mezcla de los dos en cualquier proporción.

El término “sujeto”, como se usa en el presente documento, se refiere a un mamífero. Un sujeto se refiere además, por ejemplo, a perros, gatos, caballos, ganado, cerdos, conejillos de India, y similares. Preferentemente, el sujeto es un humano. Cuando el sujeto es un ser humano, el sujeto puede ser referido en la presente descripción como un paciente.

Como se usa en el presente documento, el término “sal aceptable farmacéuticamente” se refiere a las sales de los compuestos formados por los procesos de la presente invención que están dentro del alcance del buen juicio médico, y son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin exceso de toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y se corresponden con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales aceptables farmacéuticamente se conocen bien en la técnica.

Berge, et al. describen sales aceptables farmacéuticamente en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977). Las sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y la purificación final de los compuestos de la invención, o separadamente mediante la reacción de la función de base libre con un ácido orgánico adecuado. Los ejemplos de sales aceptables farmacéuticamente incluyen, pero sin limitación, las sales por adición de ácido no tóxicas que son sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o mediante el uso de otros métodos usados en la técnica tal como el intercambio iónico. Otras sales aceptables farmacéuticamente incluyen, pero sin limitación, sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato,

citrato, ciclopentano-propionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato y similares. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares. Otras sales aceptables farmacéuticamente incluyen, cuando es adecuado, cationes no tóxicos de amonio, amonio cuaternario, y amina formados mediante el uso de contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, sulfonato y aril sulfonato.

Como se usa en el presente documento, la expresión “éster aceptable farmacéuticamente” se refiere a ésteres formados por el proceso de la presente invención que se hidrolizan *in vivo* e incluyen los que se metabolizan fácilmente en el cuerpo humano para dejar el compuesto de origen o una sal de los mismos. Los grupos éster adecuados incluyen, por ejemplo, los derivados de ácidos carboxílicos alifáticos aceptables farmacéuticamente, particularmente ácidos alcanoico, alquenoico, cicloalcanoico y alcanodioico, en los cuales cada resto alquilo o alquenilo tiene ventajosamente no más de 6 átomos de carbono. Los ejemplos de ésteres particulares incluyen, pero sin limitación, formiatos, acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos y etilsuccinatos.

El término “tratar”, como se usa en el presente documento, significa aliviar, disminuir, reducir, eliminar, modular, o mejorar, es decir, causar la regresión del estado o condición de la enfermedad. El tratamiento también puede incluir inhibir, es decir, detener el desarrollo de un estado o condición de enfermedad existente, y aliviar o mejorar, es decir, causar la regresión de un estado o condición de enfermedad existente, por ejemplo, cuando el estado o condición de enfermedad ya puede estar presente.

El término “prevenir”, como se usa en el presente documento, significa, detener completamente o casi por completo el estado o condición de una enfermedad, de que ocurra en un paciente o sujeto, especialmente cuando el paciente o sujeto está predispuesto a eso o en riesgo de contraer un estado patológico o afección.

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención, por ejemplo, las sales de los compuestos, pueden existir en forma hidratada o no hidratada (anhidra) o como solvatos con otras moléculas de disolvente. Los ejemplos no limitantes de hidratos incluyen monohidratos, dihidratos, etc. Los ejemplos no limitantes de solvatos incluyen solvatos de etanol, solvatos de acetona, etcétera.

“Solvatos” significa formas de adición de disolventes que contienen cantidades ya sean estequiométricas o no estequiométricas del disolvente. Algunos compuestos tienen una tendencia a atrapar una relación molar fija de moléculas de disolvente en el estado sólido cristalino, para formar así un solvato. Si el disolvente es agua, el solvato formado es un hidrato, cuando el disolvente es alcohol, el solvato formado es un alcoholato. Los hidratos se forman por la combinación de una o más moléculas de agua con una de las sustancias en las que el agua retiene su estado molecular como H_2O, tal combinación puede formar uno o más hidratos.

Como se usa en el presente documento, el término “análogo” se refiere a un compuesto químico que es estructuralmente similar a otro pero que difiere ligeramente en su composición (como en la sustitución de un átomo por un átomo de un elemento diferente o en presencia de un grupo funcional particular, o la sustitución de un grupo funcional por otro grupo funcional). Por lo tanto, un análogo es un compuesto que es similar o comparable en función y apariencia al compuesto de referencia.

El término “disolvente aprótico,” como se usa en el presente documento, se refiere a un disolvente que es relativamente inerte a la actividad de protones, es decir, que no actúa como un donante de protones. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, hidrocarburos, tales como hexano y tolueno, por ejemplo, hidrocarburos halogenados, tales como, por ejemplo, cloruro de metileno, cloruro de etileno, cloroformo, y similares, compuestos heterocíclicos, tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano y N-metilpirrolidinona, y éteres tales como éter dietílico, éter bis-metoximetílico. Dichos disolventes se conocen bien por los expertos en la técnica, y disolventes individuales o mezclas de estos pueden preferirse para compuestos y condiciones de reacción específicos, en dependencia de factores tales como la solubilidad de los reactivos, la reactividad de los reactivos y los intervalos de temperatura preferidos, por ejemplo. Otros análisis de los disolventes apróticos pueden encontrarse en libros de texto de química orgánica o en monografías especializadas, por ejemplo: Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification, 4ta ed., editado por John A. Riddick et al., Vol. II, en Techniques of Chemistry Series, John Wiley & Sons, NY, 1986.

La expresión “disolvente orgánico protogénico” o “disolvente prótico”, como se usa en el presente documento, se refiere a un disolvente que tiende a proporcionar protones, tal como un alcohol, por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, t-butanol y similares. Dichos disolventes se conocen bien por los expertos en la técnica, y disolventes individuales o mezclas de estos pueden preferirse para compuestos y condiciones de reacción específicos, en dependencia de factores tales como la solubilidad de los reactivos, la reactividad de los reactivos y los intervalos de temperatura preferidos, por ejemplo. Otros análisis de disolventes protogénicos pueden encontrarse en libros de texto de química orgánica o en monografías especializadas, por ejemplo: Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification, 4ta ed., editado por John A. Riddick et al., Vol. II, en Techniques of Chemistry Series, John

Wiley & Sons, NY, 1986.

Las combinaciones de sustituyentes y variables previstas por esta invención son solo aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables. El término “estable”, como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que poseen estabilidad suficiente para permitir su producción y que mantiene la integridad del compuesto por un periodo de tiempo suficiente para ser útil para los propósitos detallados en la presente descripción (por ejemplo, administración terapéutica o profiláctica a un sujeto).

Los compuestos sintetizados pueden separarse de una mezcla de reacción y purificarse adicionalmente mediante un método tal como cromatografía en columna, cromatografía líquida de alta presión, o recristalización. Adicionalmente, las diversas etapas de síntesis pueden realizarse en una secuencia u orden alternos para producir los compuestos deseados. Además, los disolventes, temperaturas, duraciones de reacción, etcétera, delineados en la presente son solo para fines de ilustración y la variación de las condiciones de reacción puede producir los productos de isoxazol deseados de la presente invención. Las transformaciones químicas de síntesis y las metodologías de grupos protectores (protección y desprotección) útiles en la síntesis de los compuestos descritos en la presente descripción incluyen, por ejemplo, aquellas tales como las descritas en R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2da. Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser y M. Fieser, Fieser and Fierser’s Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); y L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley y Sons (1995).

Abreviaturas

Las abreviaturas que se usaron en las descripciones de los esquemas y los ejemplos que siguen son:

Ac para acetilo;
AcOH para ácido acético;
ACN para acetonitrilo;
AIBN para azobisisobutironitrilo;
ac. para acuoso;
$B0C_2O$ para di-terc-butil dicarbonato;
Boc para t-butoxicarbonilo;
BPO para el peróxido de benzoilo;
Bz para benzoilo;
Bn para bencilo;
t-BuOK para terc-butóxido de potasio;
Bu_3SnH para hidruro de tributilestaño;
Salmuera para solución de cloruro de sodio en agua;
n-BuLi para n-butil litio;
i-BuLi para i-butil litio;
t-BuLi para t-butil litio;
t-BuOH para terc-butanol;
Bu_4NBr para bromuro de tetrabutilamonio;
Bu_4NCl para cloruro de tetrabutilamonio;
Bu_4NI para yoduro de tetrabutilamonio;
Cbz para carbobenciloxi;
CDI para carbonildiimidazol;
DBU para 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno;
DCC para N,N'-diciclohexilcarbodiimida;
DCE para 1,2-dicloroetano;
DIBAL-H para hidruro de diisobutilaluminio;
DIPEA o $(i\text{-}Pr)_2EtN$ para N, N-diisopropiletilamina;
Periodinano de Dess-Martin para 1,1,1 -tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-ona;
DMAP para 4-dimetilamino-piridina;
DME para 1,2-dimetoxietano;
DMF para N,N-dimetilformamida;
DMSO para sulfóxido de dimetilo;
DPPA para difenil fosforil azida;
EDC, para N-(3-dimetilaminopropil)-N’-etilcarbodiimida;
EDC·HCl para clorhidrato de N- (3-dimetilamino-propil)-N'-etilcarbodiimida;
EtOAc para acetato de etilo;
EtOH para etanol;
Et_2O para dietil éter;
eq. para equivalente;
Fmoc para 9-fluorenilmetoxicarbonilo;
HATU para O-(7-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato;
hrs para horas;

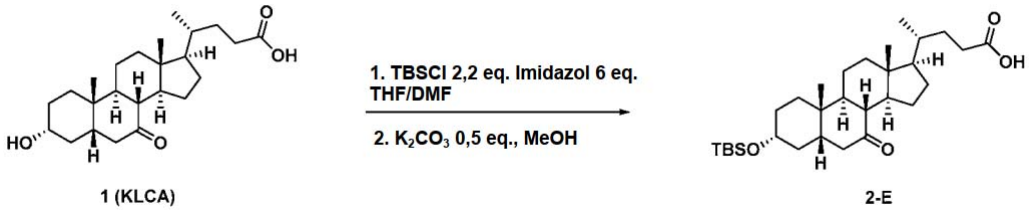
KHMDS para potasio bis(trimetilsilil)amida;
Ph para fenilo;
PhLi para fenil litio;
LDA para diisopropilamida de litio;
LiHMDS para bis(trimetilsilil)amida de litio;
MOM para metoximetilo;
MEM para 2-metoxietoximetilo;
MTBE para metil t-butil éter;
Ms para mesilo;
min para minutos;
NaHMDS para bis(trimetilsilil)amida de sodio;
NMO para N-óxido de N-metilmorfolina;
t/n para toda la noche;
PDC para dicromato de piridinio;
i-PrOAc para acetato de isopropilo;
Ph para fenilo;
PMB para p-metoxibencilo;
TA o ta para temperatura ambiente;
sat. para saturado;
SEM para (trimetilsilil)etoximetilo;
TBAF para Fluoruro de tetrabutilamonio;
TBS para terc-butil dimetilsililo;
TEA o Et_3N para trietilamina;
TFA o CF_3COOH para ácido trifluoroacético;
THF para tetrahidrofurano;
TMEDA para N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina;
TPP o PPh_3 para trifenilfosfina;
Ts para tosil o $-SO_2-DO_6H_4CH_3$;
TsOH para ácido p-tolilsulfónico;
TMS para trimetilsililo;
TMSCl para cloruro de trimetilsililo;
TMSOTf para trimetilsilil trifluorometanosulfonato;
TBS para terc-butil(dimetil)sililo;
TBSCl para cloruro de terc-butil(dimetil)sililo;
TES para trietilsililo;
TBDPS para terc-butil(difenil)sililo;
TIPS para triisopropilsililo;
THP para tetrahidropiranilo;
TTMSS o $(Me_3Si)_3SiH$ para tris (trimetilsilil)silano
TBME para terc-butil metil éter;
Tf_2O para anhídrido trifluorometanosulfónico;
TLC para cromatografía de capa fina;
$(TMS)_2NH$ para hexametildisilazano;
TMSOTf para trimetilsilil trifluorometanosulfonato;
TPAP Perrutenato de tetrapropilamonio;
TPP o PPh_3 para trifenilfosfina;
TrCl para cloruro de tritilo.

A todas las demás abreviaturas utilizadas en la presente descripción, que no se describen específicamente más arriba, se les debe otorgar el significado que un experto en la técnica atribuiría.

Ejemplos

Los compuestos y procesos de la presente invención se entenderán mejor junto con los siguientes ejemplos, que se destinan solo como una ilustración y no son limitantes del alcance de la invención.

Ejemplo 1. Preparación del compuesto 2-E a partir del compuesto 1.



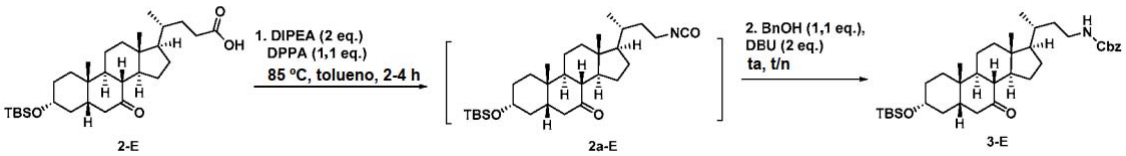
1 (KLCA) 2-E

A una solución del compuesto 1 (2,5 kg, 6,4 mol, 1,0 eq) en THF anhidro (20,0 l, 8v) y DMF anhidro (5,0 l, 2v) en un matraz de 50 l bajo N_2 a 5 °C se cargó imidazol (2,6 kg, 38,4 mol, 6,0 eq) en porciones para mantener la temperatura interna por debajo de 5 °C. Se añadió lentamente una solución de TBSCl (2,10 kg, 14,1 mol, 2,2 eq) en tolueno anhidro (2,5 l, 1v) para mantener la temperatura interna por debajo de 10 °C. La mezcla de reacción se agitó a 15 ± 5 °C durante aproximadamente 2 horas y se controló por HPLC hasta que el compuesto 1 fue ≤0,5 %.

Metanol (5,0 l, 2,0v) y K_2CO_3 (442,0 g, 3,2 mol, 0,5 eq) se agregaron y la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 2 horas a 20 ± 5 °C hasta que la HPLC indicó que el intermediario de 3,24-bis-TBS se convirtió en el compuesto 2-E completamente.

La mezcla de reacción se enfrió luego a 5 °C y se ajustó a pH ~ 7 cargando HCl ac. (2N, 9,3 L, 3,7v) lentamente para mantener la temperatura interna por debajo de 15 °C. El pH se ajustó adicionalmente a 4-5 cargando 10 % en peso ac. ácido cítrico (12,5 l, 2,5v). La mezcla se extrajo una vez con tolueno (25 l, 10v). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (2x10 kg, 2x4v) y se concentró a ~3v. Se añadió 4v de heptano y la mezcla se concentró a ~3v. Se agregaron 4v de heptano adicionales y la mezcla se concentró hasta ~5v. La solución resultante que contenía lotes de suspensión sólida blanca se dejó enfriar a 15 ± 5 °C y se filtró. La torta del filtro se lavó con heptano (2,5 l, 1 v) y se secó a alto vacío a 40 ± 5 °C durante 16 horas para proporcionar el compuesto deseado 2-E (2,9 kg, 89,8 % de rendimiento, HPLC, pureza ELSD: 99,0%) como un sólido blanco.

Ejemplo 2. Preparación del compuesto 3-E a partir del compuesto 2-E.

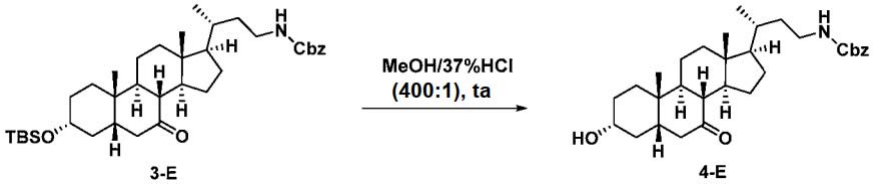


2-E 2a-E 3-E

El compuesto 2-E (103 g, ~204 mmol) se disolvió en tolueno anhidro (800 ml, 8v) en un matraz al que se aplicó un flujo de gas nitrógeno continuamente durante todo el proceso de reacción. Se añadió DIPEA (71,3 ml, 409 mmol, 2 eq) y la mezcla resultante se calentó a ~85 °C. Se añadió gota a gota una solución de DPPA (62 g, 225 mmol, 1,1 eq) en tolueno anhidro (160 ml, 2v) para mantener la temperatura interna a ~85 ± 5 °C durante la adición. Una vez terminada la adición de DPPA en aproximadamente 2-3 horas, la mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 85 °C por 2~3 h adicionales. Luego se añadió BnOH (24,35 g, 225 mmol, 1,1 eq) seguido de DBU (62,3 g, 409 mmol, 2 eq).

La mezcla turbia resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se detuvo por adición lenta de ácido cítrico ac. al 10 % (800 ml, 10v) a <25 °C. La mezcla se extrajo una vez con tolueno (400 ml, 5v) y se separó. La capa orgánica se lavó con 10 % de ácido cítrico ac. (800 ml, 10v), H_2O (2x10v), $NaHCO_3$ ac. sat. (800 ml, 10v), se seca con Na_2SO_4, se concentró y se secó adicionalmente a alto vacío para proporcionar el compuesto bruto 3-E (124,5 g, que contenía aproximadamente 4 % de BnOH), que se usó directamente en la siguiente etapa. LC-MS, ES^+(m/z): 627,50 ($M+NH_4^+$).

Ejemplo 3. Preparación del compuesto 4-E a partir del compuesto 3-E.

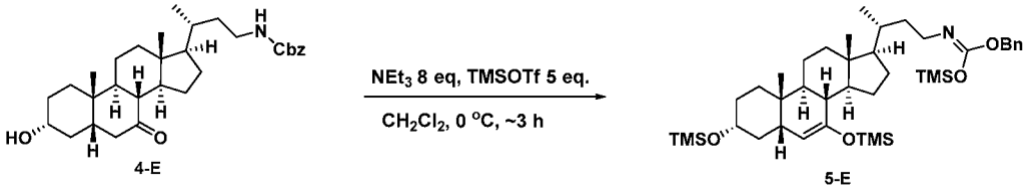


3-E 4-E

A una solución del compuesto bruto 3-E de la última etapa (~112 g, ~183 mmol) en MeOH (500 ml, 4,4v) a temperatura

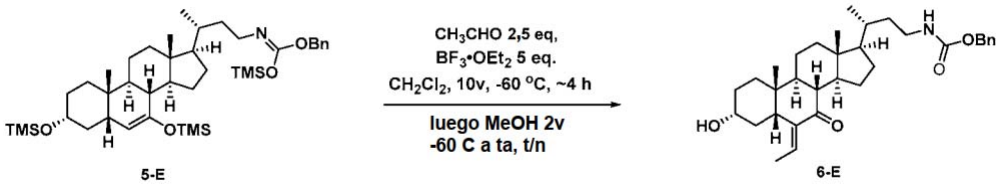
ambiente se le añadió HCl al 37 % en agua (1,26 ml). El producto sólido comenzó a precipitarse después de ~30 min. Después de agitar a temperatura ambiente durante toda la noche, la precipitación sólida resultante se recogió por filtración, se enjuagó con MeOH frío (~50 a 100 ml, 0,5v a 1v) y se secó a alto vacío toda la noche a 30 °C para proporcionar un compuesto sólido cristalino blanco 4-E (56,8 g, 62,4 % de rendimiento total para 4 etapas de KCLA, pureza por HPLC = 99,4 % @UV 210 nm). LC-MS, ES^+(m/z): 513,37 ($M+NH_4^+$).

Ejemplo 4. Preparación del compuesto 5-E a partir del compuesto 4-E.



A una solución del compuesto 4-E (45 g, 91 mmol) y trietilamina (101 ml, 726 mmol, 8 eq) en CH_2Cl_2 anhidro (900 ml, 20v) a 0 °C bajo N_2 se añadió TMSOTf (82 ml, 454 mmol, 5 eq) gota a gota durante 30 minutos para mantener la temperatura interna por debajo de 5 °C. Después de agitar a 0 °C durante aproximadamente 2 horas, la TLC mostró un consumo completo de sm. La solución de reacción se añadió luego a una solución de solución de $NaHCO_3$ sat. (400 ml, ~9 v) a 0 °C lentamente durante 3 horas para mantener la temperatura interna a <10 °C. La capa orgánica se separó y se lavó con agua (3 x 1 l) y salmuera (500 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El aceite residual se volvió a disolver en hexanos (1 l) y se lavó con agua (1 l), $NaHCO_3$ sat. (800 ml), agua (800 ml), salmuera (500 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y se secó adicionalmente a alto vacío para dar el compuesto 5-E (62,7 g) como un sólido blanco, que se usó directamente en la siguiente etapa.

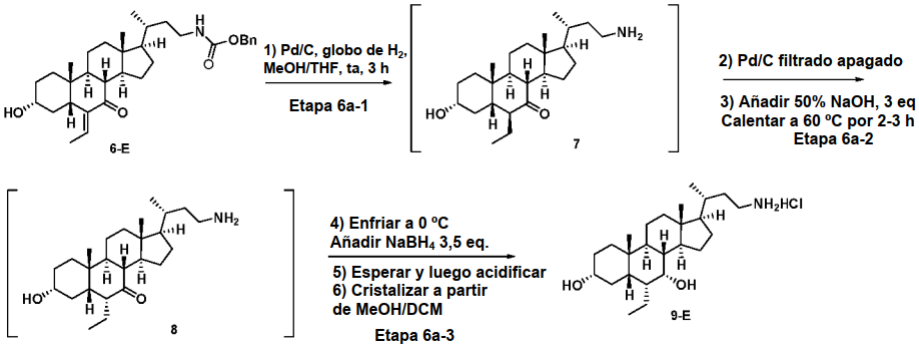
Ejemplo 5. Preparación del compuesto 6-E a partir del compuesto 5-E.



A una solución del compuesto 5-E (61 g, ~81 mmol) en DCM anhidro (570 ml, ~9v) a -60 °C (temperatura interna) bajo N_2 se añadió CH_3CHO frío (12,09 ml, 214 mmol, 2,5 eq) seguido de la adición gota a gota de $BF_3.Et_2O$ (54,3 ml, 428 mmol, 5 eq) lentamente para mantener la temperatura interna por debajo de -60 °C.

Después de agitar a -60 °C durante 2-3 h (LC-MS y HPLC indicaron que los intermediarios de Aldol HO iniciales se formaron como los productos principales), se añadió gota a gota MeOH (120 ml, 2 v) durante 20 minutos para desactivar la reacción. La mezcla resultante se dejó calentar hasta 10 °C a 15 °C lentamente. Después de agitar durante toda la noche, la reacción se detuvo añadiendo la mezcla a una solución previamente enfriada con una solución de $NaHCO_3$ sat. (1 l) a 0 °C. La capa orgánica se separó y se lavó con H_2O (300 ml), salmuera (300 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró para proporcionar el producto bruto 6-E en forma de un sólido blanquecino (47,4 g). LC-MS, ES^+(m/z): 539,46 ($M+NH_4^+$). El compuesto bruto 6-E se usó directamente en la siguiente etapa.

Ejemplo 6: Preparación del compuesto 9-E a partir del compuesto 6-E Método A

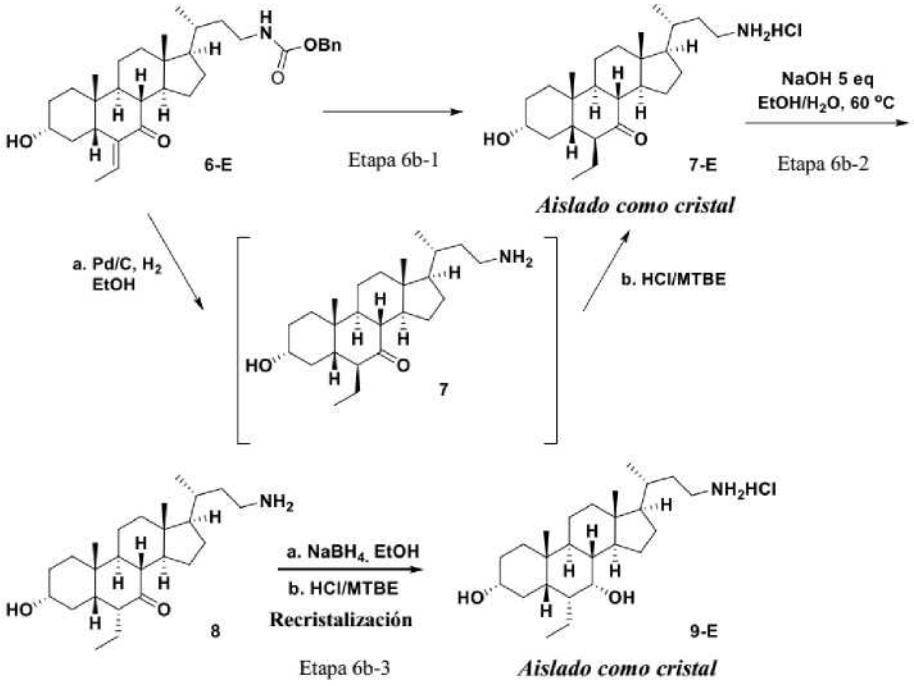


A una mezcla del compuesto 6-E (10 g, ~19,1 mmol, el producto bruto de la etapa anterior) en THF (30 ml, 3v) y EtOH (30 ml, 3v) a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C) se añadió Pd/C (contenía 50 % de agua, 10 % de Pd en base seca, 1,02 g, 0,48 mmol, 0,025 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo un globo de H_2 durante 3 horas y monitoreado por LC-MS y HPLC. Cuando se terminó, el catalizador se filtró a través de celite y se enjuagó con EtOH (2x10 ml) y el filtrado que contiene el compuesto 7 se usó directamente en la siguiente etapa. LC-MS, ES^+(m/z): 390,34 (M+1).

A un matraz de fondo redondo de 250 ml que contenía compuesto 7 (~19,1 mmol) en THF (30 ml)/EtOH (50 ml) a temperatura ambiente se añadió 50 % de NaOH en agua (3,04 ml, 57,5 mmol, 3 eq.). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C bajo N_2 y monitoreado por LC-MS y HPLC. Después de 2-3 horas, la HPLC y LC-MS indicaron la formación completa del compuesto 8. LC-MS, ES^+(m/z): 390,34 (M+1).

La mezcla de reacción que contiene el compuesto 8 (~19,1 mmol) se enfrió a 0 °C con un baño de agua con hielo. $NaBH_4$ (2,54 g, 67,1 mmol, 3,5 eq) se agregó en porciones. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente lentamente y se agitó durante la noche y se controló por HPLC y LC-MS. Si aún quedaba el compuesto 8, se calentó la reacción a 35 °C durante varias horas para terminar la reacción. $NaBH_4$ (hasta 1 eq) adicional también se puede agregar, si es necesario. Después del consumo completo del compuesto 8, la reacción se enfrió a 0 °C y se detuvo mediante la adición gota a gota de una solución acuosa de $NaHCO_3$ sat. (~200 ml). La mezcla resultante se extrajo con DCM (200 ml) una vez y una vez más con MeOH al 20 % en DCM (240 ml). A las capas orgánicas combinadas a temperatura ambiente se añadió HCl 2N en éter (30 ml, 60 mmol, ~3 eq) gota a gota con agitación. La mezcla resultante se concentró lentamente a presión reducida a 35 °C (temperatura del baño de agua) para eliminar ~200 ml de disolventes. Se formaron muchos sólidos incoloros durante la concentración. La mezcla resultante se diluyó con DCM (200 ml) y se concentró de nuevo para eliminar aproximadamente 200 ml de disolventes. Se agregaron otros ~50 ml de DCM a la mezcla restante que contenía lotes de producto sólido incoloro a 35 °C y la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente durante la noche para completar el proceso de cristalización. El producto sólido se recogió por filtración, se enjuagó con DCM (3x) y se secó para proporcionar sal de HCl del compuesto 9-E en forma de un sólido incoloro (6,8 g, rendimiento del 83% en 5 etapas a partir del compuesto 4-E). Compuesto 9-E: LC-MS, ES^+(m/z): 392,35 (M+1).

Método B



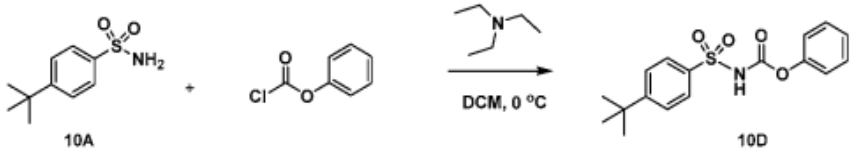
Etapa 6b-1, se cargó la solución del compuesto 6-E en EtOH (10 v), Pd/C al 10 % húmedo (50 % de agua, 25 % en peso) a un reactor de hidrogenación, se usó Pd/C al 10 % en peso a pequeña escala. El reactor se sometió a vacío y luego se inertizó con atmósfera de nitrógeno, luego se aplicó presión de hidrógeno a 2-3 atms. Repetir el procedimiento de aplicar la presión de hidrógeno a 2-3 atms por 3 veces. La solución se agitó a 25 ± 5 °C y 2-3 atms en atmósfera de hidrógeno durante aproximadamente 12 horas.

Se monitoreó la reacción por HPLC (y LC-MS) hasta que el contenido de compuesto 6-E fue ≤ 0,5 % y el compuesto 7 ≤ 0,5 %. El compuesto 7-E y el compuesto 7 no se separaron en el método de HPLC normal. Se filtró y se recogió el filtrado, se lavó la torta de filtro con 2v de EtOH, se concentró la solución orgánica a 2,0 v, se cargó MTBE (4v) y 2N HCl en MTBE (5v, recién preparado disolviendo gas HCl en MTBE) a otro matraz y se enfrió a 0±5 °C, solución cargada gota a gota de la Etapa 8 (solución de EtOH, 2 v) a la solución de MTBE (4 v) y HCl 2N en MTBE (5 v) lentamente por debajo de 5 °C, se agitó durante 4 horas a 0-5 °C, cargado 5v MTBE lentamente, se agitó durante 1 hora a 0-5 °C, se filtró, se recogió la torta y se lavó con 2v de MTBE, se secó la torta bajo vacío a 30+5 °C para proporcionar el compuesto 7-E como un sólido blanco (480 g, Rendimiento ~80 % para 3 etapas; HPLC (ELSD)=98,5 %).

Etapa 6b-2, cargar el compuesto 7-E y EtOH (7 v), enfriando a 20±5 °C, cargar NaOH ac. al 50 % (10,0 eq. NaOH total es 5,0 eq), calentar a 65-70 °C, agitar a 60°C durante 12 horas, controlando por HPLC (ELSD) hasta que el compuesto 7-E ≤ 0,5 %, se enfrió a 0±5°C, se ajustó el pH=7-8 con HCl 6N a 0±5 °C, se agitó durante 30 minutos, se filtró, se recogió la torta y se lavó con 2 v de EtOH, se recogió y se combinó el filtrado, se usó el filtrado como compuesto 8 para la siguiente etapa directamente.

Etapa 6b-3, se cargó la solución del compuesto 8 en EtOH en un matraz, se enfrió a 10±5 °C, se cargó $NaBH_4$ (4,0 eq.) a 10±5 °C en porciones durante 30 minutos, agitado a 25±5 °C durante 4 horas, se controló la reacción mediante HPLC-ELSD hasta que el contenido de compuesto 8 ≤ 0,5 %, se enfrió a 0±5 °C, se desactivó la reacción con $NaHCO_3$ sat. (10 v), se cargaron 20 v DCM, se separó y se extrajo el acuoso con DCM/MeOH=5/1 (10 v), se combinó la capa orgánica, se enfrió a 0±5 °C, se cargó HCl 2N en MTBE (4,0 eq.), se agitó a 20±5 °C durante 3 horas, se concentró hasta 2 v, se cargó MTBE (10 v), se concentró a 4 v; la solución es turbia, se cargó 6 v MTBE, se enfrió a 0±5 °C; se agitó a 0±5 °C durante 1 hora, se filtró, y se obtuvo el producto bruto del compuesto 9-E (~500 g). Procedimiento de recristalización: se disolvió el compuesto bruto 9-E en EtOH (2,5v) a 55±5 °C para proporcionar una solución clara, se cargó MTBE gota a gota (7,5 v) a 55±5 °C, formó una solución turbia, se enfrió a 10±5 durante 2 horas, se agitó a 10±5 °C durante 2 horas, se filtró y se lavó la torta con MTBE (40 ml, 1 v), se secó la torta al vacío a 30+5 °C para proporcionar el compuesto 9-E como un sólido blanco (270 g, 56 % de rendimiento en dos etapas. Pureza HPLC (ELSD) 98,6 %, pureza HPLC por CAD 92,8 %).

Ejemplo 7: Preparación de fenil ((4-(terc-butil)fenil)sulfonil)carbamato (10D)

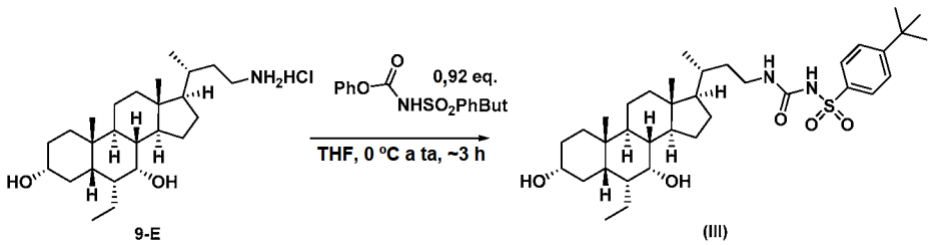


10A 10D

A una solución de 4-(terc-butil)bencenosulfonamida 10A (20 g, 94 mmol) y trietilamina (32,7 ml, 234 mmol, 2,5 eq.) en DCM seco (200 ml) a 0 °C se le añadió cloroformiato de fenilo (14,12 ml, 113 mmol, 1,2 eq.) en porciones. Después de agitar a 0 °C durante 4-6 horas, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (~300 ml) y se lavó con H_2O (2x200 ml), ácido cítrico al 10 % (2x200 ml), salmuera (200 ml) y se secó sobre Na_2SO_4. La capa orgánica se concentró a presión reducida a ~35 °C hasta ~100 ml. Lotes de producto sólido cristalizaron y la suspensión resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente durante toda la noche. El precipitado sólido se recogió por filtración, se enjuagó con DCM frío (3 x 10 ml), se secó para proporcionar el producto deseado fenil((4-(terc-butil)fenil)sulfonil)carbamato 10D (19,5 g, 75 % de rendimiento). LC-MS, ES^-(m/z): 332,10 (M-1).

Ejemplo 8: Síntesis del Compuesto (III) a partir del compuesto 9-E.

Método A:

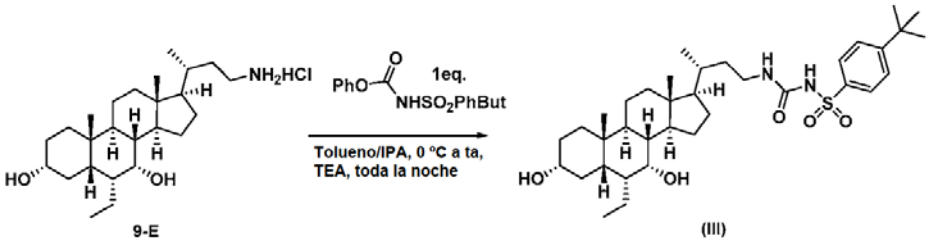


9-E (III)

A una mezcla de la sal de HCl de compuesto 9-E (1 g, ~2,1 mmol) y trietilamina (0,83 ml, 5,99 mmol, 3 eq.) en THF seco (8 ml, 8v) a 0 °C se le añadió fenil((4-(terc-butil)fenil)sulfonil)carbamato (10D) (666 mg, 2,0 mmol, ~0,95 eq.). Después de agitar a 0 °C durante aproximadamente 5 minutos, se retiró el baño de hielo/agua y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 horas y se controló mediante HPLC y CL-EM. Al terminar, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (~30 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con H_2O (30 ml), $NaHCO_3$ sat. (30 ml), H_2O (30 ml), ácido cítrico acuoso al 10 % (2x30 ml), salmuera (30 ml), se secó y se concentró para

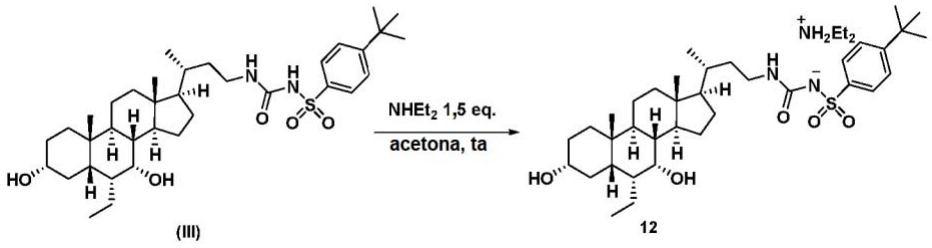
proporcionar el compuesto bruto (III) (1,4 g) que se usó directamente en la siguiente etapa para la formación de la sal. LC-MS, ES^-(m/z): 629,40 (M-1).

Método B:



A un matraz de fondo redondo de 500 ml se cargó el compuesto 9-E (30 g, sal de HCl, ~70 mmol, pureza por HPLC 92,8 % por HPLC-CAD), tolueno (6v, 180 ml) e isopropanol (3v, 90 ml) para formar una suspensión blanca, se agregó trietilamina (30 ml, 3 eq.) para formar una mezcla turbia, enfriada a ~5 °C con baño de hielo/agua, se cargó el compuesto 10D (22,2 g, 1 eq.) se añadió en forma discontinua, ligeramente exotérmica, la temperatura aumentó aproximadamente 1 ˚C, se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El IPC por LC-MS y HPLC indicó la finalización de la reacción, se diluyó con acetato de etilo (10v, 300 ml). Se lavó con ácido cítrico ac. al 10 % (300 ml) y agua (300 ml x 2), el orgánico se secó con Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar el compuesto bruto (III) en forma de espuma/goma blanca (~65 g), que se usó tal como está en la siguiente etapa.

Ejemplo 9a: Síntesis del compuesto 12, la sal de dietilamina del compuesto (III).



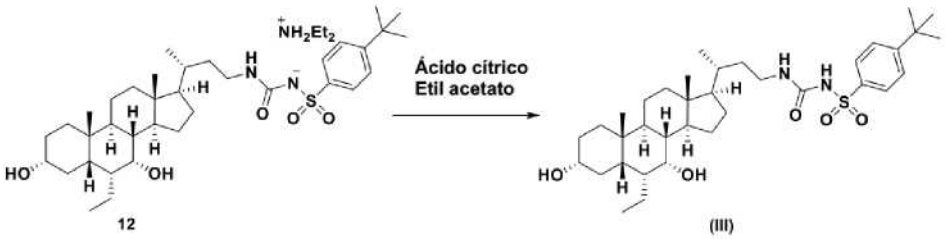
A una solución del compuesto (III) (1,4 g, ~2,1 mmol, producto bruto de la última etapa, Ejemplo 8, Método A) en acetona (7 ml, 5 v) se añadió dietilamina (0,31 ml, 3,0 mmol, 1,5 eq.). La solución resultante se asentó a temperatura ambiente para permitir la formación de cristales. Después de aproximadamente 48 horas, el sólido cristalino incoloro resultante se recogió por filtración y se enjuagó con acetona fría (2x1,5 ml) para proporcionar el compuesto 12 en forma de un sólido cristalino incoloro (1,1 g, ~67 % de rendimiento del compuesto 8-E en 2 etapas). LC-MS, ES^-(m/z): 629,40 (M-1).

Ejemplo 9b: Recristalización del compuesto 12.

El compuesto 12 del Ejemplo 9a se disolvió en MeOH (~4v) para formar una solución de color amarillo pálido, luego la solución se concentró al vacío (baño ~35 °C), para dar un espeso jarabe amarillo pálido. Se cargó acetona (de ~8v a ~10v) y la mezcla resultante se calentó a 35 °C, y se asentó con el compuesto 12. Luego, la solución se enfrió a temperatura ambiente lentamente y se incubó a temperatura ambiente durante 18 h, se filtró y se lavó con acetona fría. La torta húmeda se secó para proporcionar el compuesto 12 (HPLC-pureza 96,8 % por HPLC-CAD) como un sólido blanco. El producto se caracterizó por difracción de rayos X en polvo (XRPD), análisis termogravimétrico (TGA) y calorimetría diferencial de barrido (DSC).

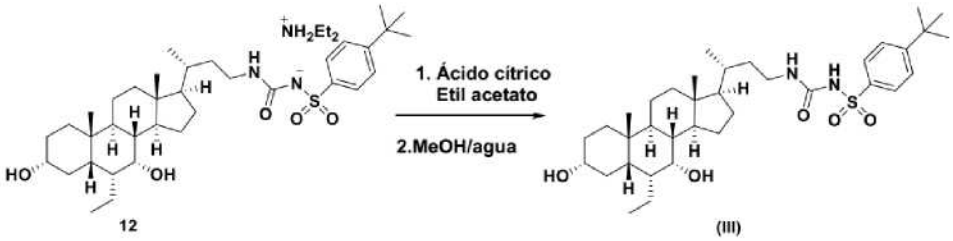
Ejemplo 10: Síntesis del Compuesto (III) a partir del Compuesto 12.

Método A:



El compuesto 12 (500 mg, 0,71 mmol) se disolvió en EtOAc (20 ml, 40v) y se lavó con ácido cítrico al 10 % (2x15 ml), H_2O (2x15 ml), salmuera (15 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a sequedad para proporcionar el compuesto (III) (440 mg, 98 % de rendimiento) como un sólido incoloro. LC-MS, ES^-(m/z): 629,40 (M-1).

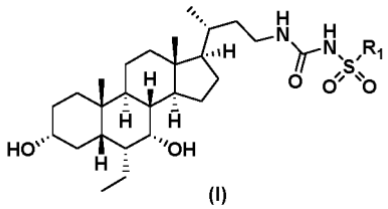
Método B:



El reactor se cargó con el compuesto 12 (215 g), acetato de etilo (10v, 2,1 l) y solución acuosa al 10 % de ácido cítrico (6v, 1,2 l). La mezcla se agitó durante 15 min y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (6v X 2, 1,2 l X 2). La capa orgánica se intercambió con disolvente con metanol (400 ml x 3 veces) a presión reducida para proporcionar una solución de metanol (~1 l). La solución se filtró a través de un filtro en línea de 0,2 µm. Al reactor encamisado se cargó agua (3 l, ~15v) y se calentó a 40 °C. La solución de metanol se añadió lentamente para formar una suspensión blanca. La suspensión blanca se incubó a 40 °C durante 1 h, se enfrió lentamente a temperatura ambiente y luego se incubó a temperatura ambiente durante 18 h. Esta suspensión se filtró al vacío a través de un embudo sinterizado con papel de filtro y se lavó con agua (~200 ml, ~1v) para proporcionar una torta húmeda (407 g). La torta de filtro se secó a 37 °C al vacío (con un pequeño flujo de N_2) durante 48 h hasta peso constante para proporcionar el compuesto III (180,1 g, rendimiento del 94 %) como un sólido blanco. El patrón de XRPD del producto indica que es un sólido amorfo.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar una forma sólida amorfa de un compuesto de la Fórmula I:



(I)

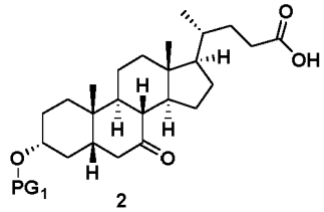
en donde

R_1 se selecciona del grupo que consiste en:

1) alquilo-C_1-C_8 sustituido o no sustituido;
2) alquenilo-C_2-C_8 sustituido o no sustituido;
3) alquinilo-C_2-C_8 sustituido o no sustituido;
4) cicloalquilo-C_3-C_8 sustituido o no sustituido;
5) arilo sustituido o no sustituido;
6) arilalquilo sustituido o no sustituido;
7) heterocicloalquilo sustituido o no sustituido de 3 a 12 miembros;
8) heteroarilo sustituido o no sustituido;
9) heteroarilalquilo sustituido o no sustituido; y
10) NR_2R_3; en donde, R_2 y R_3 cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo-C_1-C_8 sustituido o no sustituido, alquenilo-C_2-C_8 sustituido o no sustituido, alquinilo-C_2-C_8 sustituido o no sustituido, cicloalquilo-C_3-C_8 sustituido o no sustituido, alternativamente R_2 y R_3 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que se unieron para formar un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros;

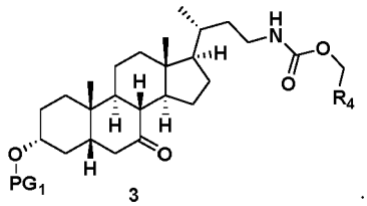
comprendiendo dicho proceso las etapas de:

a) hacer reaccionar ácido 7-ceto litocólico con un reactivo protector de hidroxilo para producir el compuesto 2;



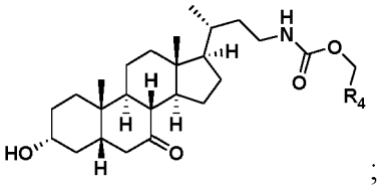
2

en donde PG_1 es un grupo protector de hidroxilo;
b) hacer reaccionar el compuesto 2 con una fuente de azida en presencia de R_4CH_2OH para producir el compuesto 3:



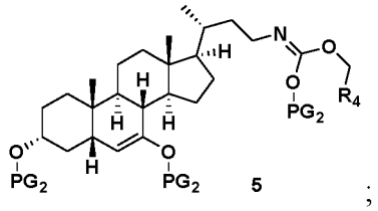
3 ;

en donde R_4 es un fenilo sustituido o no sustituido;
c) desproteger el compuesto 3 para producir el compuesto 4:



;

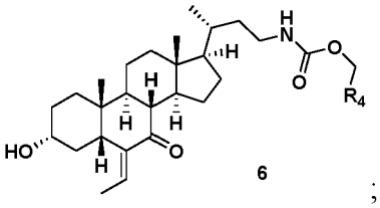
d) hacer reaccionar el compuesto 4 con un agente de sililación en presencia de una base para producir el compuesto 5:



5 ;

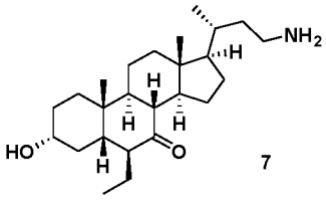
en donde PG_2 es un grupo sililo;

e) hacer reaccionar el compuesto 5 con acetaldehído en presencia de un ácido de Lewis para producir el compuesto 6:



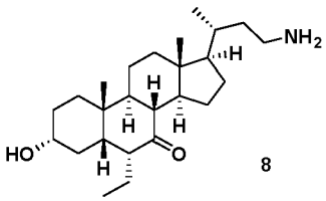
6 ;

f) hidrogenar el compuesto 6 para producir el compuesto 7:



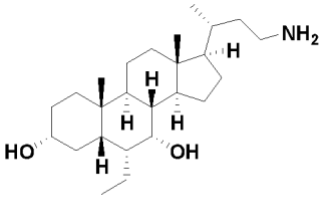
7 ;

g) hacer reaccionar el compuesto 7 con una base en un disolvente prótico o una mezcla de un disolvente prótico y un disolvente no prótico para producir el compuesto 8:



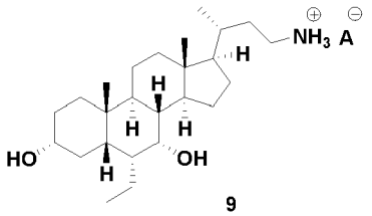
8 ;

h) reducir el compuesto 8 para producir el compuesto (II);



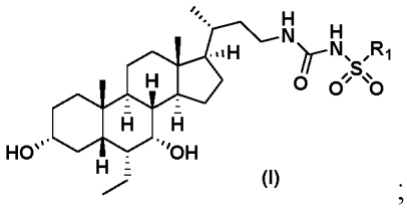
(II) ;

i) opcionalmente hacer reaccionar el compuesto (II) con HA, en donde HA es un ácido, para formar la sal 9,



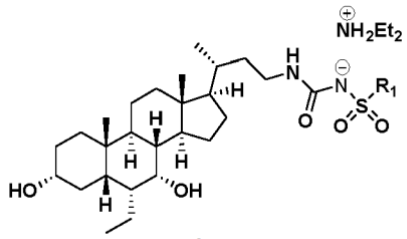
9

j) hacer reaccionar el compuesto (II) o la sal 9 con un reactivo de sulfonamida para formar el compuesto de la Fórmula (I):



(I) ;

k) tratar el compuesto de la Fórmula (I) con dietilamina para producir un compuesto de la Fórmula (IV):

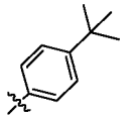


(Fórmula IV)

; y

l) tratar el compuesto de la Fórmula (IV) con un ácido, produciendo de esta manera la forma amorfa del compuesto de la Fórmula (I).

2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_1 es



.

3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde en la etapa a), el reactivo protector de hidroxilo es TBSCl.

4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde en la etapa b), la fuente de azida es DPPA.

5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde en la etapa c), el compuesto 3 se desprotege por reacción con HCl en metanol.

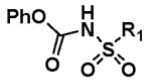
6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde en la etapa d), el agente de sililación es TMSOTf.

7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde en la etapa e), el ácido de Lewis es $BF_3 \cdot Et_2O$.

8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde en la etapa g), la base es NaOH.

9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde en la etapa h), el agente reductor es $NaBH_4$.

10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde en la etapa j) el agente de sulfonamida está representado por 10E,

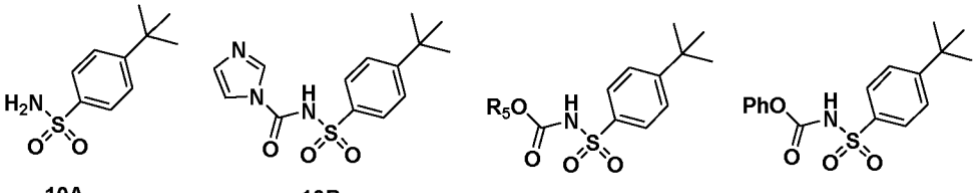


10E

’,

en donde R_1 es según se definió en la reivindicación 1.

11. El proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde en la etapa j), el reactivo de sulfonamida se selecciona de compuestos de fórmulas 10A, 10B, 10C y 10D:

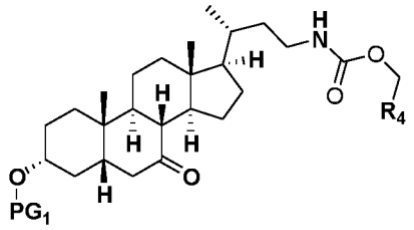


10A 10B 10C 10D

en donde R_5 es alquilo o arilo.

12. Un compuesto seleccionado de:

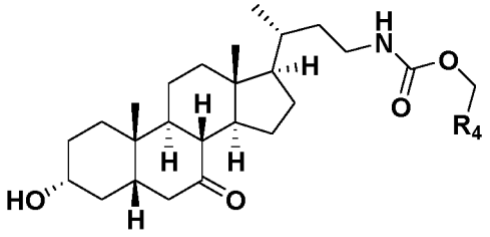
(a) un compuesto de la Fórmula 3,



3

,

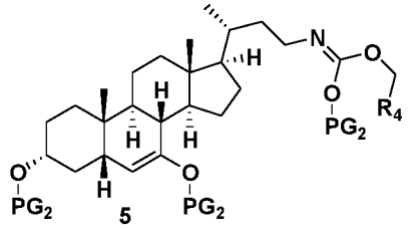
en donde PG_1 es un grupo protector de hidroxilo y R_4 es fenilo o fenilo sustituido.
(b) un compuesto de la Fórmula 4,



4

,

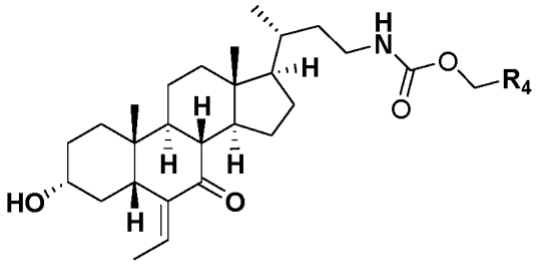
en donde R_4 es fenilo o fenilo sustituido;
(c) un compuesto de la Fórmula 5,



5

.

en donde PG_2 es un grupo sililo y R_4 es fenilo o fenilo sustituido;
(d) un compuesto de la Fórmula 6,

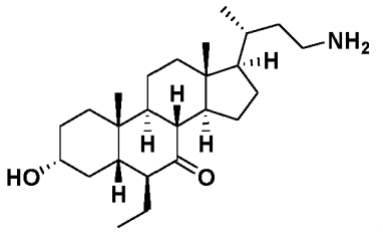


6

,

en donde R_4 es fenilo o fenilo sustituido.

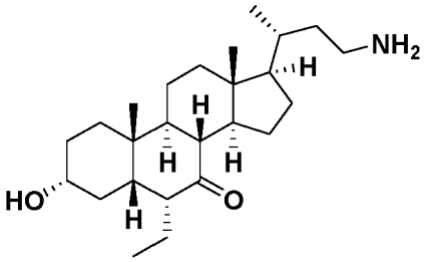
(e) un compuesto de la Fórmula,



,

o una sal de este; o

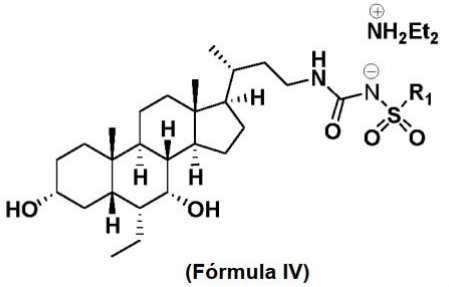
(f) un compuesto de la Fórmula,



,

o una sal de este.

13. Un compuesto de la Fórmula IV,



(Fórmula IV)

,

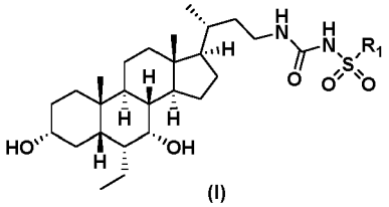
en donde

R_1 se selecciona del grupo que consiste en:

1) alquilo-C_1-C_8 sustituido o no sustituido;
2) alquenilo-C_2-C_8 sustituido o no sustituido;
3) alquinilo-C_2-C_8 sustituido o no sustituido;
4) cicloalquilo-C_3-C_8 sustituido o no sustituido;
5) arilo sustituido o no sustituido;
6) arilalquilo sustituido o no sustituido;
7) heterocicloalquilo sustituido o no sustituido de 3 a 12 miembros;

8) heteroarilo sustituido o no sustituido;
9) heteroarilalquilo sustituido o no sustituido; y
10) NR_2R_3; en donde, R_2 y R_3 cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo-C_1-C_8 sustituido o no sustituido, alquenilo-C_2-C_8 sustituido o no sustituido, alquinilo-C_2-C_8 sustituido o no sustituido, cicloalquilo-C_3-C_8 sustituido o no sustituido, alternativamente R_2 y R_3 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que se unieron para formar un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros.

14. Un proceso para preparar un compuesto de la Fórmula I:



(I)

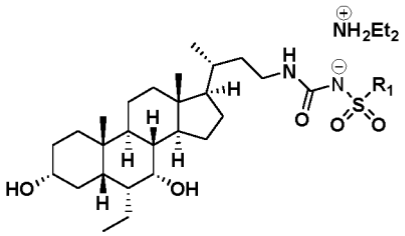
en donde

R_1 se selecciona del grupo que consiste en:

1) alquilo-C_1-C_8 sustituido o no sustituido;
2) alquenilo-C_2-C_8 sustituido o no sustituido;
3) alquinilo-C_2-C_8 sustituido o no sustituido;
4) cicloalquilo-C_3-C_8 sustituido o no sustituido;
5) arilo sustituido o no sustituido;
6) arilalquilo sustituido o no sustituido;
7) heterocicloalquilo sustituido o no sustituido de 3 a 12 miembros;
8) heteroarilo sustituido o no sustituido;
9) heteroarilalquilo sustituido o no sustituido; y
10) NR_2R_3; en donde, R_2 y R_3 cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo-C_1-C_8 sustituido o no sustituido, alquenilo-C_2-C_8 sustituido o no sustituido, alquinilo-C_2-C_8 sustituido o no sustituido, cicloalquilo-C_3-C_8 sustituido o no sustituido, alternativamente R_2 y R_3 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que se unieron para formar un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros;

comprendiendo dicho proceso las etapas de:

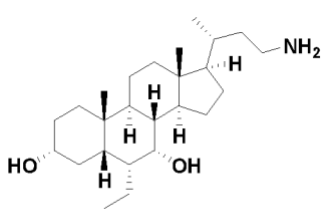
a) tratar el compuesto de la Fórmula (I) con dietilamina para producir un compuesto de la Fórmula (IV):



(Fórmula IV) ;

y
b) tratar el compuesto de la Fórmula (IV) con un ácido, produciendo así una forma amorfa del compuesto de la Fórmula (I).

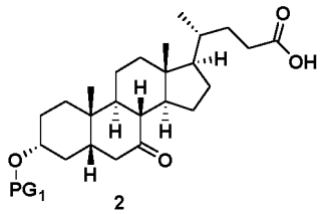
15. Un proceso para producir compuesto (II),



(II) ,

que comprende las etapas de

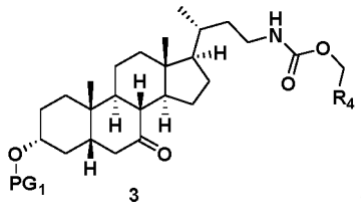
a) hacer reaccionar ácido 7-ceto litocólico con un reactivo protector de hidroxilo para producir el compuesto 2;



2

en donde PG_1 es un grupo protector de hidroxilo;

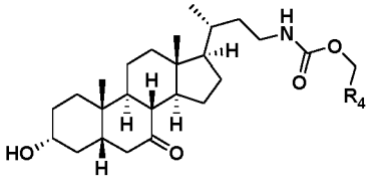
b) hacer reaccionar el compuesto 2 con una fuente de azida en presencia de R_4CH_2OH para producir el compuesto 3:



3 ;

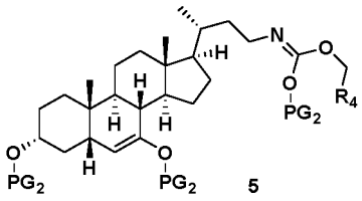
en donde R_4 es un fenilo sustituido o no sustituido;

c) desproteger el compuesto 3 para producir el compuesto 4:



;

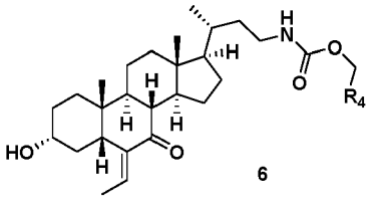
d) hacer reaccionar el compuesto 4 con un agente de sililación en presencia de una base para producir el compuesto 5:



5 ;

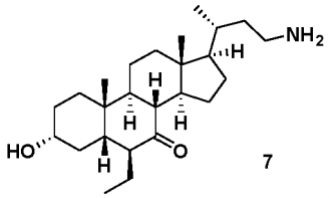
en donde PG_2 es un grupo sililo;

e) hacer reaccionar el compuesto 5 con acetaldehído en presencia de un Lewis para producir el compuesto 6:



6 ;

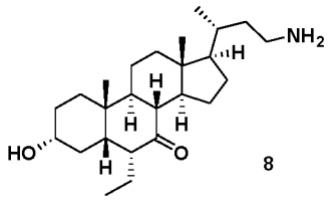
f) hidrogenar el compuesto 6 para producir el compuesto 7:



7

;

g) hacer reaccionar el compuesto 7 con una base en un disolvente prótico o una mezcla de un disolvente prótico y un disolvente no prótico para producir el compuesto 8:



8

;

y

h) reducir el compuesto 8, produciendo de esta manera el compuesto (II).

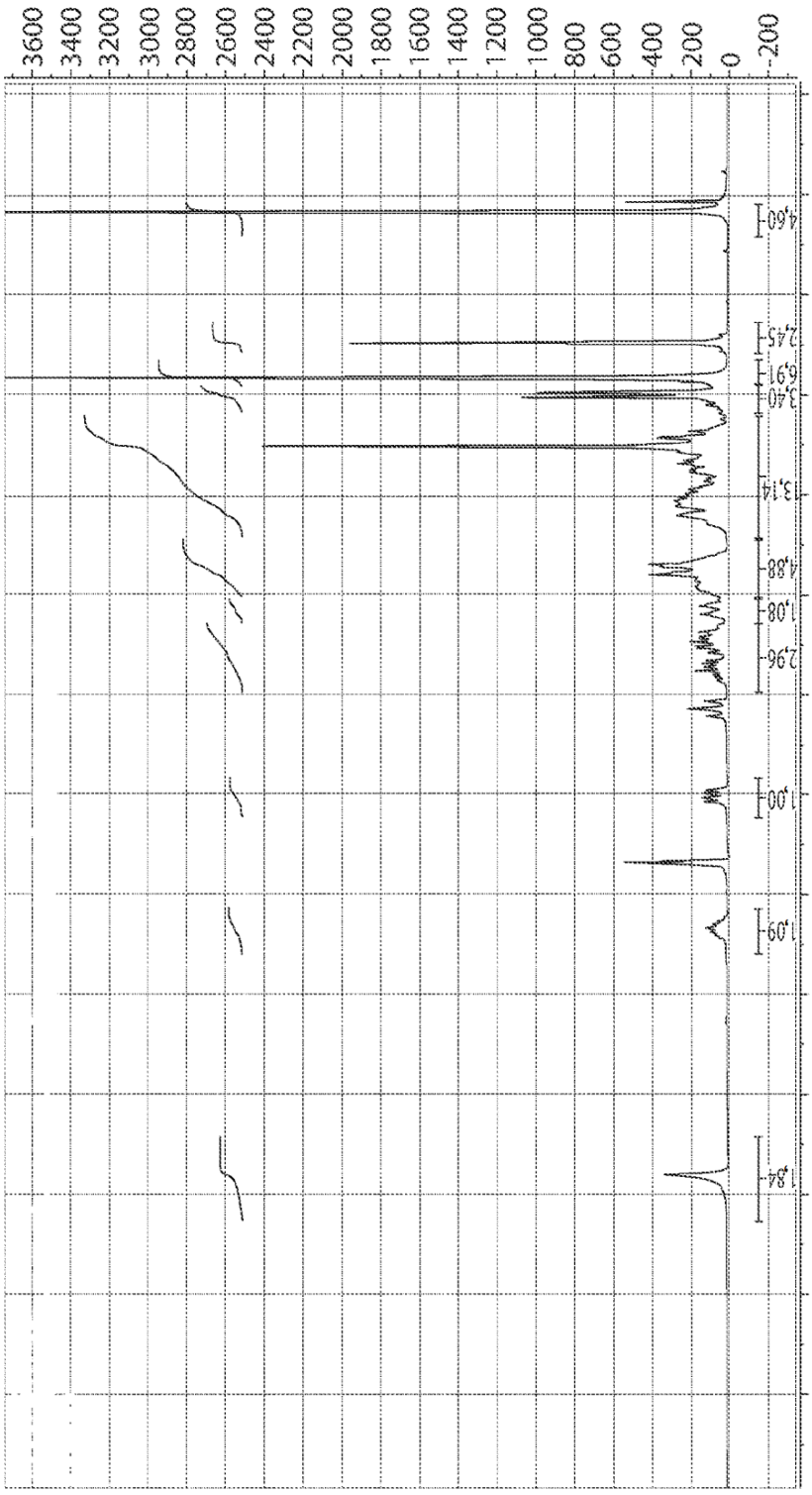

3600
3400
3200
3000
2800
2600
2400
2200
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
-200
-0,5
0,0
0,5
1,0
1,5
2,0
2,5
3,0
3,5
4,0
4,5
5,0
5,5
6,0
f1 (ppm)
4,60
2,45
6,91
3,40
3,14
4,88
1,08
2,96
1,00
1,09
1,84

FIG. 1

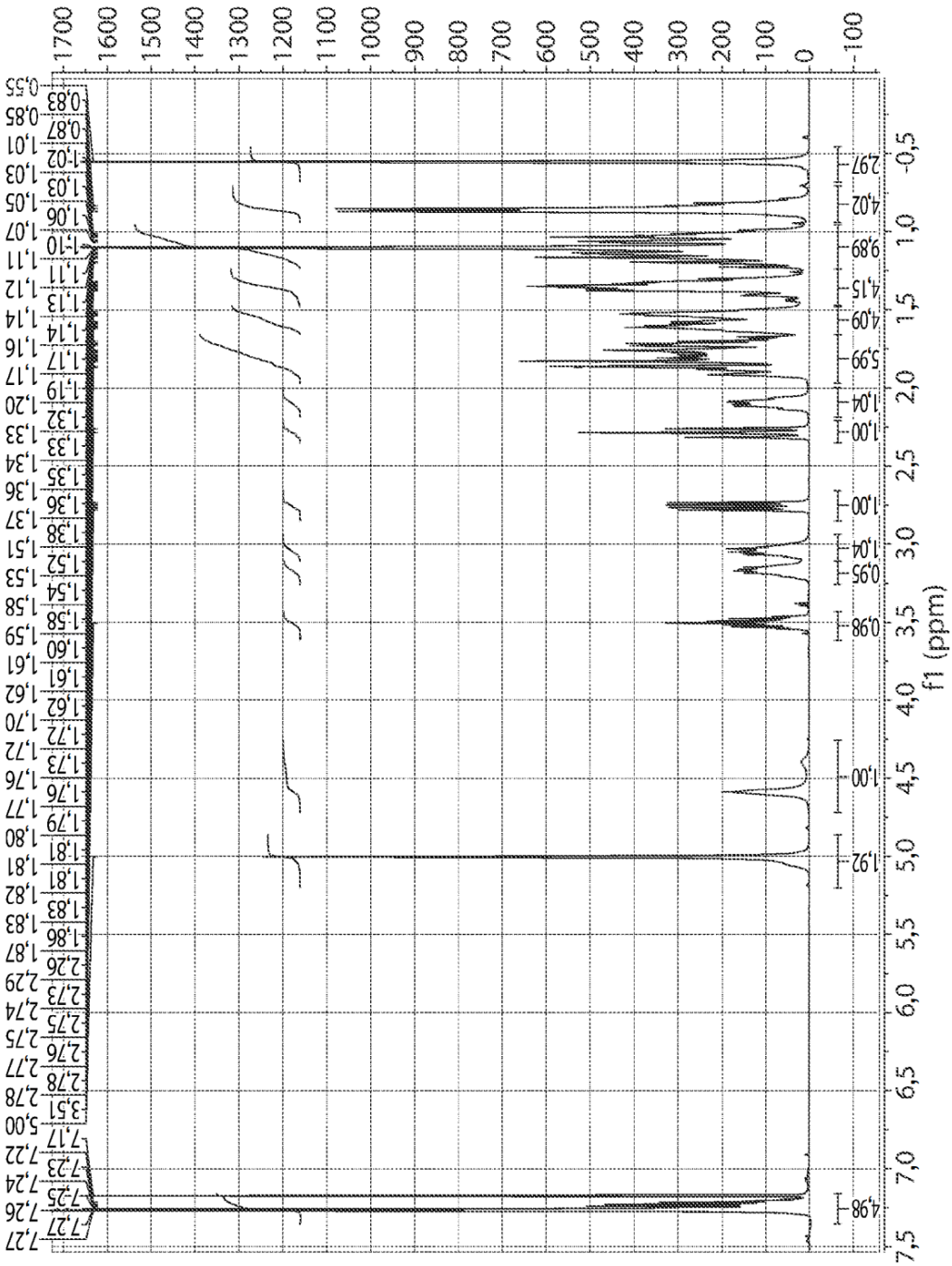


FIG. 2

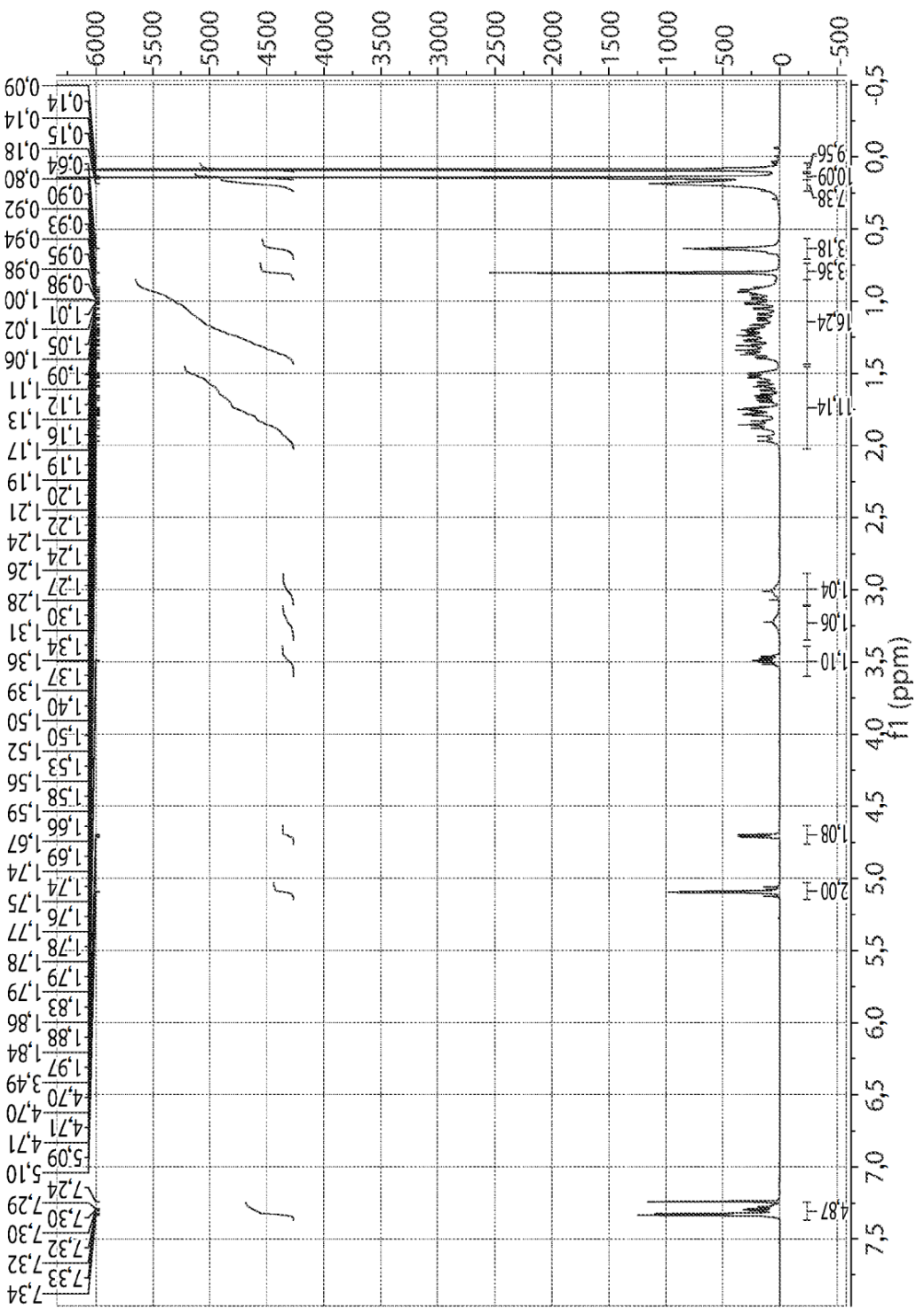


FIG. 3

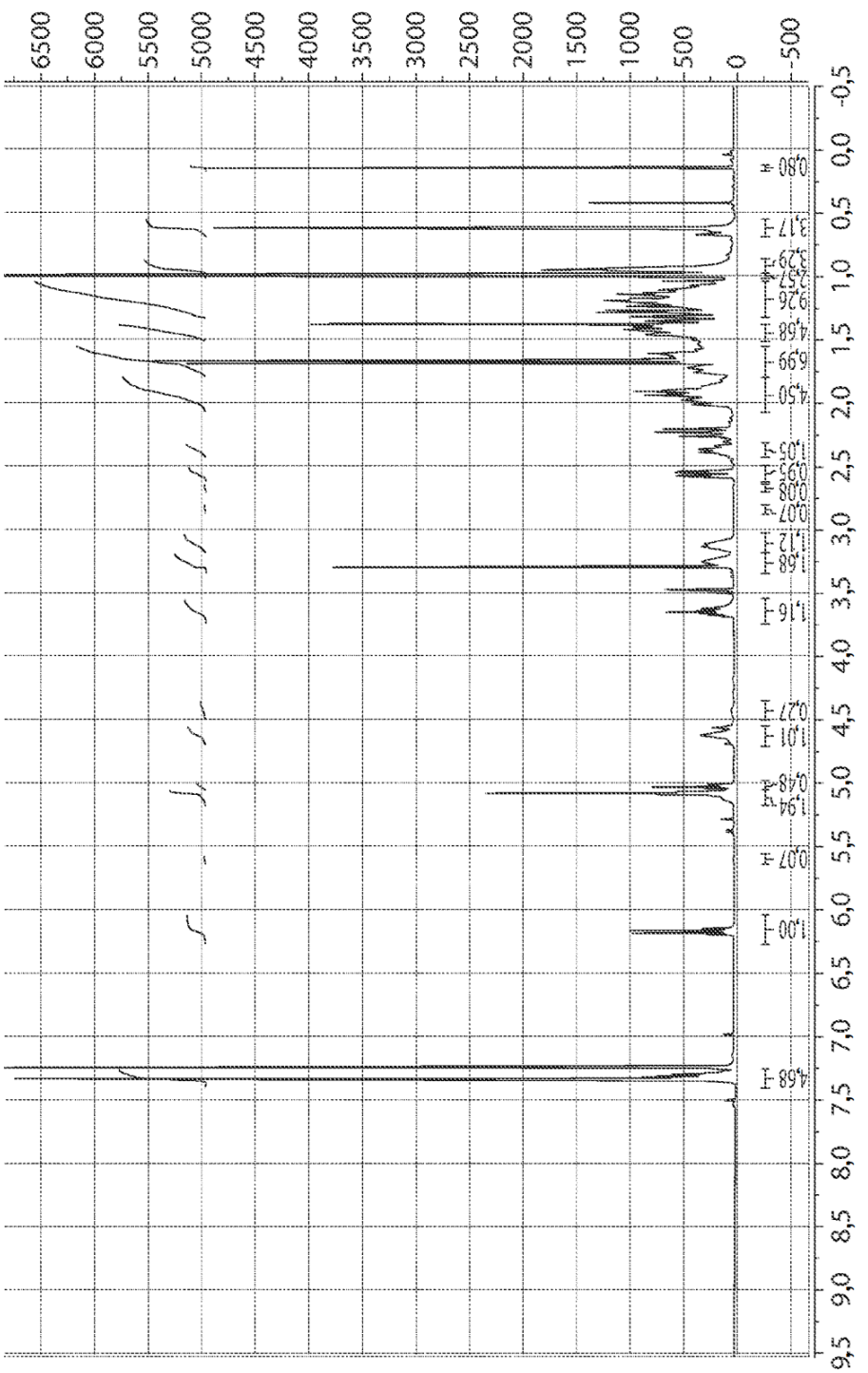


FIG. 4

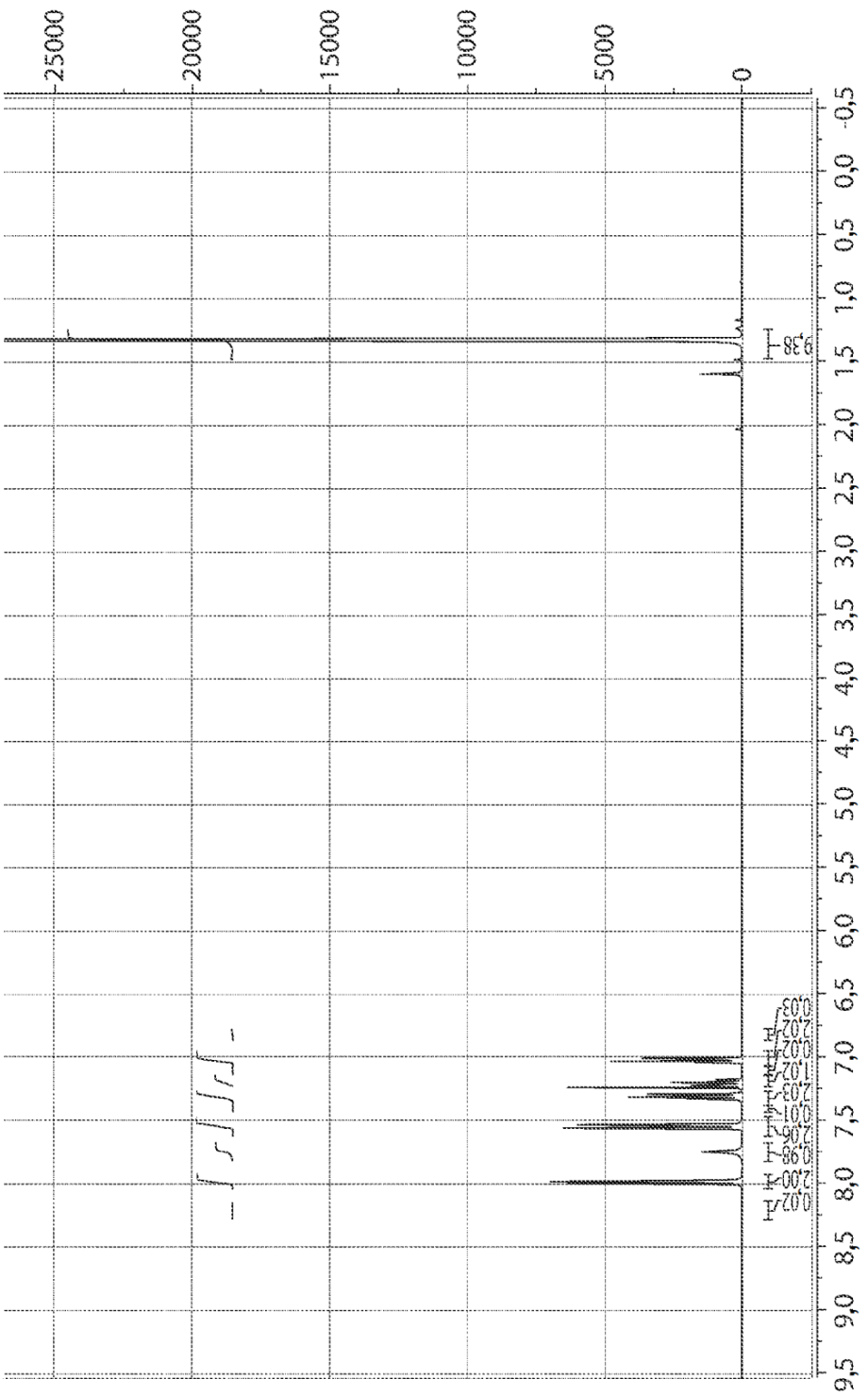

25000
20000
15000
10000
5000
0
-0,5
0,0
0,5
1,0
1,5
2,0
2,5
3,0
3,5
4,0
4,5
5,0
5,5
6,0
6,5
7,0
7,5
8,0
8,5
9,0
9,5
f1 (ppm)
9,38
0,03
2,02
1,02
2,03
0,01
2,06
0,98
2,00
0,02

FIG. 5

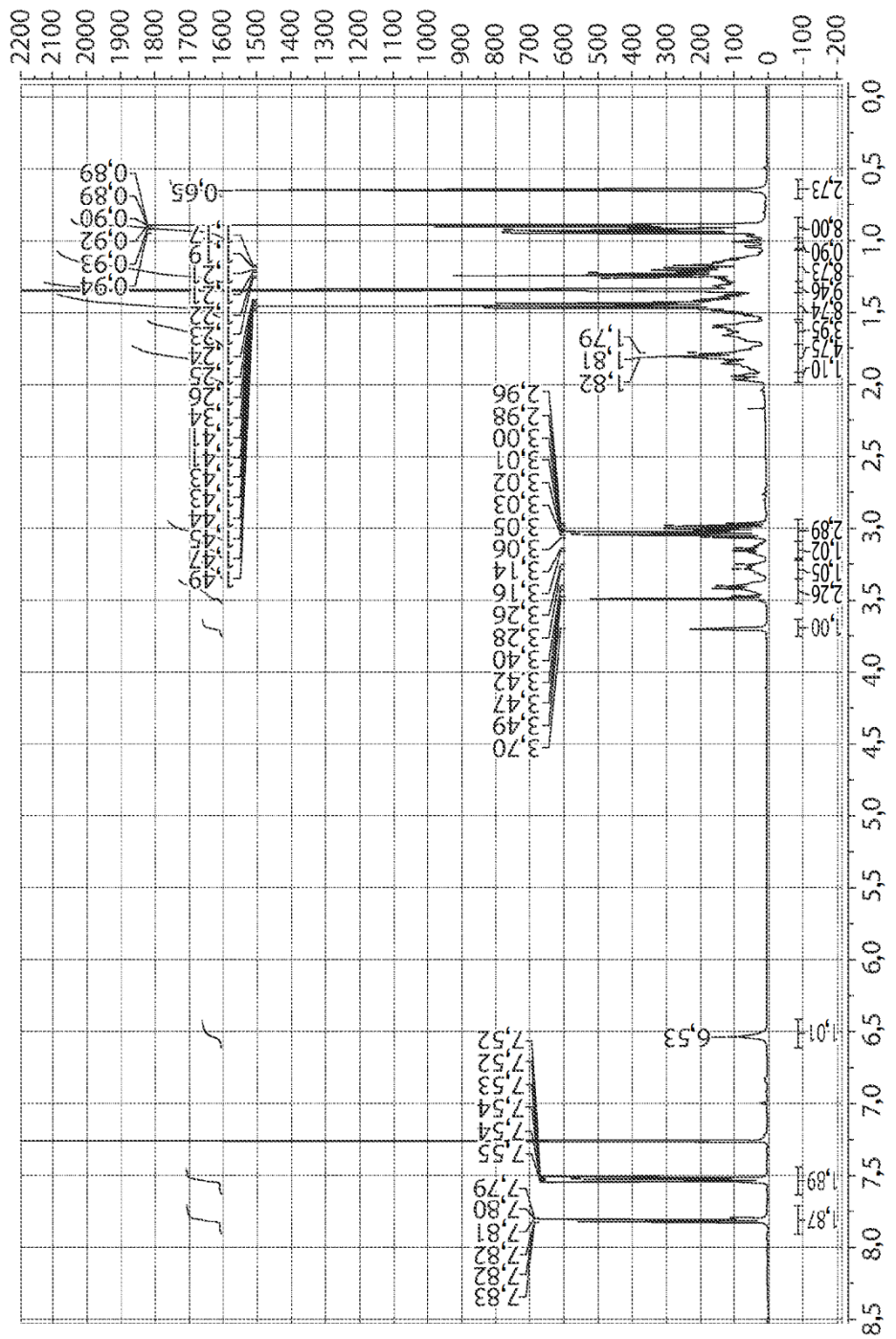


FIG. 6

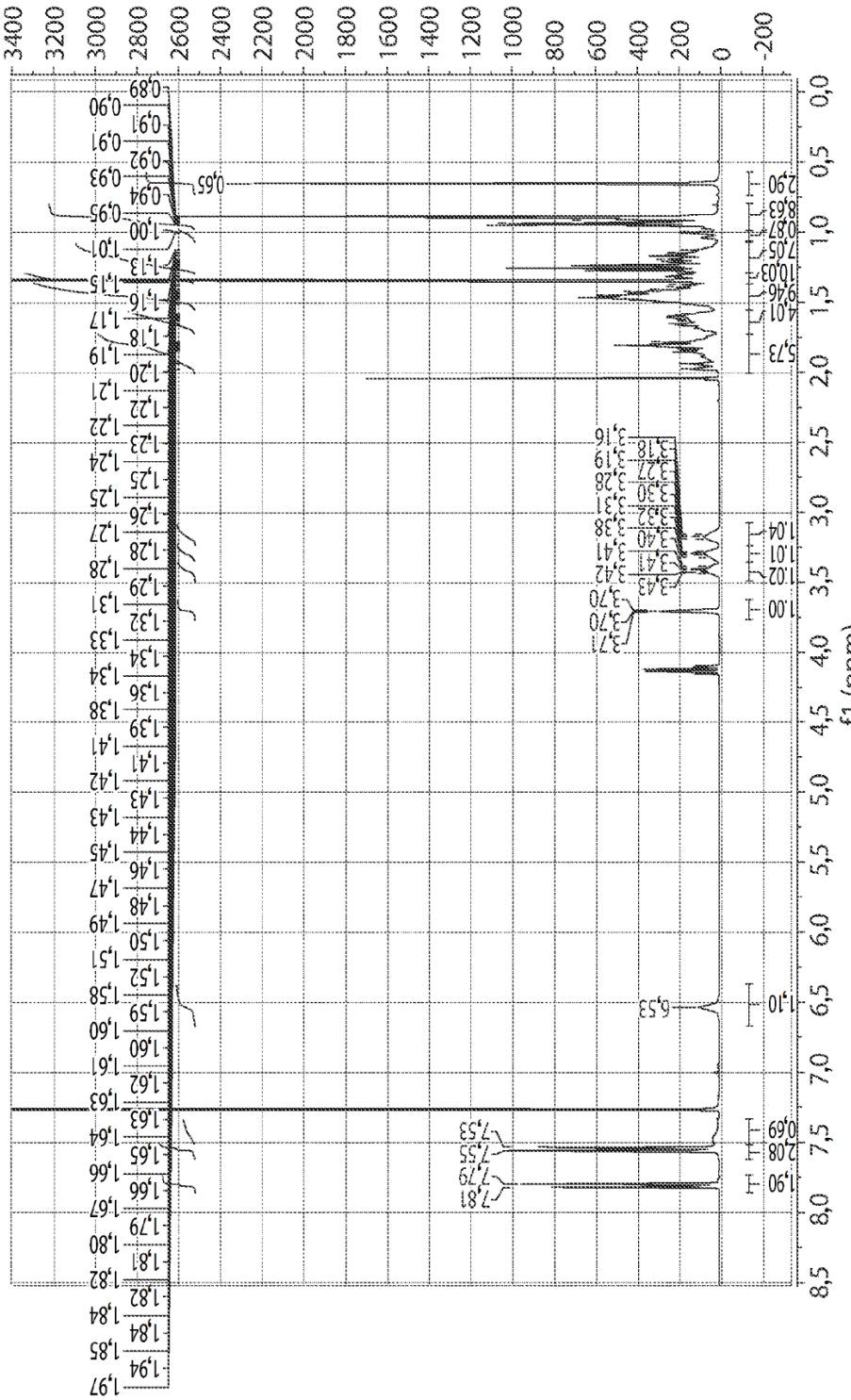


FIG. 7

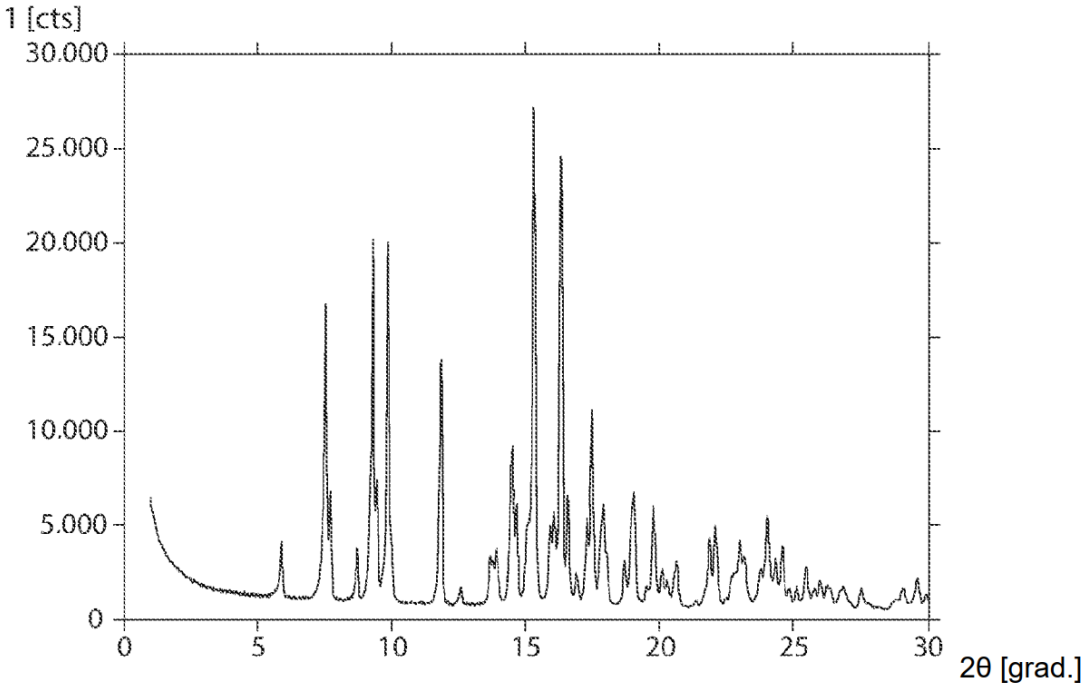

1 [cts]
30.000
25.000
20.000
15.000
10.000
5.000
0
0
5
10
15
20
25
30
2θ [grad.]

FIG. 8

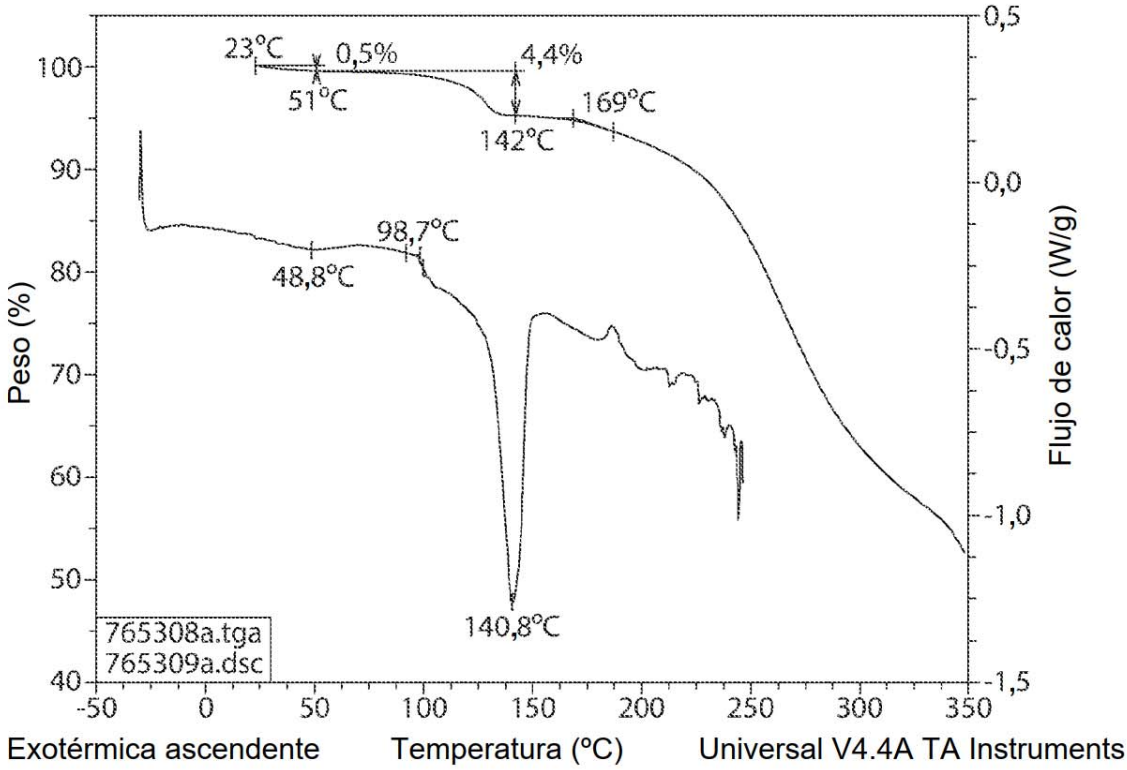

23°C
0,5%
4,4%
51°C
142°C
169°C
98,7°C
48,8°C
140,8°C
765308a.tga
765309a.dsc
Peso (%)
Flujo de calor (W/g)
Exotérmica ascendente
Temperatura (°C)
Universal V4.4A TA Instruments

FIG. 9

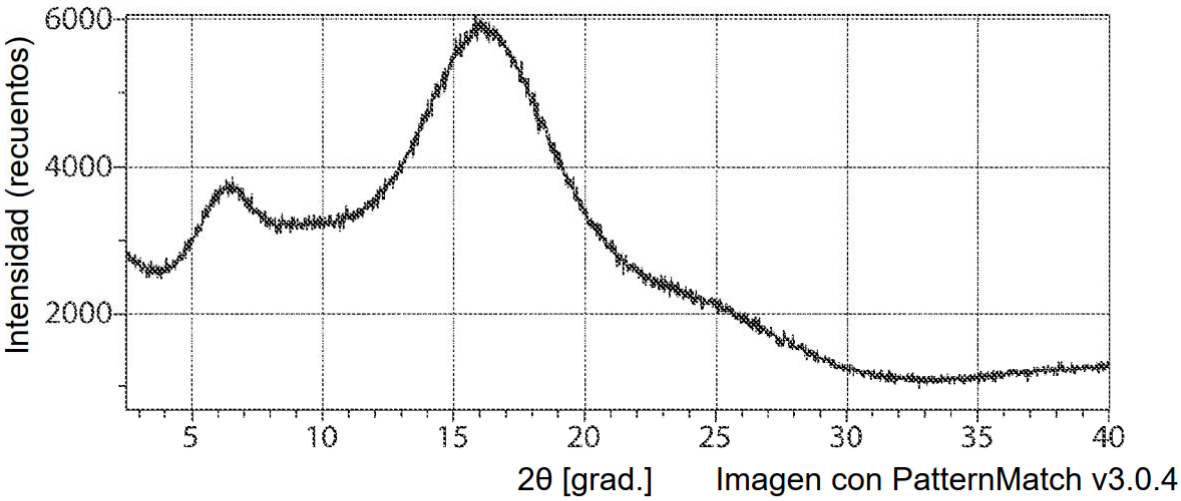

6000
4000
2000
Intensidad (recuentos)
5
10
15
20
25
30
35
40
2θ [grad.]
Imagen con PatternMatch v3.0.4

FIG. 10