

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 971 092**

51 Int. Cl.:

C07J 9/00 (2006.01)
C07J 43/00 (2006.01)
C07J 51/00 (2006.01)
C07J 41/00 (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01)
A61K 31/565 (2006.01)
A61K 31/568 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.04.2018** **PCT/US2018/026696**
87 Fecha y número de publicación internacional: **11.10.2018** **WO18187804**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.04.2018** **E 18781084 (1)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.11.2023** **EP 3606533**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de derivados de ácidos biliares de carbamato de sulfonilo**

30 Prioridad:

07.04.2017 US 201762483044 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.06.2024

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

WANG, GUOQIANG;
HE, YONG;
GRANGER, BRETT;
XING, XUECHAO y
OR, YAT, SUN

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 2 971 092 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de derivados de ácidos biliares de carbamato de sulfonilo

5 **Solicitudes relacionadas**

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional estadounidense n.º 62/483.044, presentada el 7 de abril de 2017.

10 **Campo técnico**

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

15 **Antecedentes de la invención**

El receptor X farnesoide (FXR) es un receptor nuclear huérfano identificado inicialmente a partir de una biblioteca de ADNc de hígado de rata (BM. Forman, y col., Cell, 1995, 81(5), 687-693) que está más estrechamente relacionado con el receptor de ecdisona de insectos. FXR es un miembro de la familia de receptores nucleares de factores de transcripción activados por ligando que incluye receptores para las hormonas esteroideas, retinoides y tiroideas (DJ. Mangelsdorf, y col., Cell, 1995, 83(6), 841-850). Los ligandos fisiológicos relevantes de FXR son los ácidos biliares (D. Parks y col., 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 de los ácidos biliares. Se ha descrito originalmente que el farnesol y sus derivados, denominados conjuntamente farnesoides, activan el ortólogo de rata a altas concentraciones, pero no activan el receptor humano ni el de ratón. El FXR se expresa en el hígado y en todo el tracto gastrointestinal, incluidos el esófago, el estómago, el duodeno, el intestino delgado, el colon, el ovario, la glándula suprarrenal y el riñón. Además de controlar la expresión génica intracelular, el FXR también parece estar implicado en la señalización paracrina y endocrina mediante la regulación de la expresión de la citocina factor de crecimiento de fibroblastos (J. Holt y col., Genes Dev., 2003, 17(13), 1581-1591; T. Inagaki y col., Cell Metab., 2005, 2(4), 217-225).

Se han descrito compuestos de molécula pequeña que actúan como moduladores de FXR en las siguientes publicaciones: WO 2000/037077, WO 2002/072598, WO 2003/015771, WO 2003/099821, WO 2004/00752, WO 2004/048349, WO 2005/009387, WO 2005/082925, US 2005/0054634, WO 2007/052843, WO 2007/070796, WO 2007/076260, WO 2007/092751, WO 2007/095174, WO 2007/140174, WO 2007/140183, US 2007/0142340, WO 2008/000643, WO 2008/002573, WO 2008/025539, WO 2008/025540, WO 2008/051942, WO 2008/073825, WO 2008/157270, US 2008/0299118, US 2008/0300235, WO 2009/005998, WO 2009/012125, WO 2009/027264, WO 2009/062874, WO 2009/127321, WO 2009/149795, US 2009/0131409, US 2009/0137554, US 2009/0163474, US 2009/0163552, US 2009/0215748, WO 2010/043513, WO 2011/020615, WO 2011/117163, WO 2012/087519, WO 2012/087520, WO 2012/087521, WO 2013/007387, WO 2013/037482, WO 2013/166176, WO 2013/192097, WO 2014/184271, US 2014/0186438, US 2014/0187633, WO 2015/017813, WO 2015/069666, WO 2016/073767, WO 2016/116054, WO 2016/103037, WO 2016/096116, WO 2016/096115, WO 2016/097933, WO 2016/081918, WO 2016/127924, WO 2016/130809, WO 2016/145295, WO 2016/173524, CN 106632294, CN 106588804, US 2017/0196893, WO 2017/062763, WO 2017/053826, CN 106518708, CN 106518946, CN 106478759, CN 106478447, CN 106478453, WO 2017/027396, WO 2017/049172, WO 2017/049173, WO 2017/049176, WO 2017/049177, WO 2017/118294, WO 2017/128896, WO 2017/129125, WO 2017/133521, WO 2017/147074, WO 2017/147174, WO 2017/145041, y WO 2017/156024 A1.

Se han revisado recientemente moduladores de FXR de molécula pequeña (R. C. Buijsman y col. Curr. Med. Chem. 2005, 12, 1017-1075).

El receptor TGR5 es un receptor acoplado a proteína G que se ha identificado como un receptor de superficie celular que responde a los ácidos biliares (BA). Se ha descubierto que la estructura primaria del TGR5 y su capacidad de respuesta a los ácidos biliares están muy conservadas en el TGR5 humano, bovino, de conejo, rata y ratón, lo que sugiere que el TGR5 tiene importantes funciones fisiológicas. Se ha descubierto que TGR5 está ampliamente distribuido en no solo tejidos linfoides sino también en otros tejidos. Se han detectado altos niveles de ARNm de TGR5 en placenta, bazo y monocitos/macrófagos. Se ha demostrado que los ácidos biliares inducen la internalización de la proteína de fusión TGR5 de la membrana celular al citoplasma (Kawamata y col., J. Bio. Chem., 2003, 278, 9435). Se ha descubierto que TGR5 es idéntico a hGPCR19 notificado por Takeda y col., FEBS Lett. 2002, 520, 97-101.

TGR5 está asociado con la acumulación intracelular de AMPc, que se expresa ampliamente en diversos tipos de células. Si bien la activación de este receptor de membrana en los macrófagos disminuye la producción de citocinas proinflamatorias (Kawamata, Y., y col., J. Biol. Chem. 2003, 278, 9435-9440) la estimulación de TGR5 por BA en adipocitos y miocitos mejora el gasto de energía (Watanabe, M., y col. Nature. 2006, 439, 484-489). Este último efecto implica la inducción dependiente del AMPc de la yodotironina de yodinasas de tipo 2 (D2), que, al convertir localmente la T4 en T3, da lugar a un aumento de la actividad de la hormona tiroidea. De acuerdo con el papel de TGR5 en el

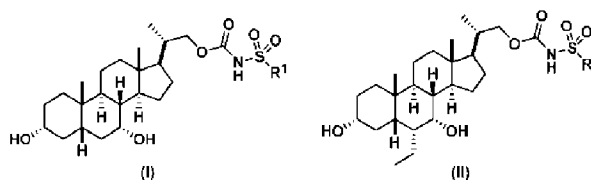
control del metabolismo energético, los ratones con desactivación génica de TGR5 hembra muestran una acumulación significativa de grasa con ganancia de peso corporal cuando se exponen a una dieta alta en grasas, lo que indica que la falta de TGR5 disminuye el gasto de energía y provoca obesidad (Maruyama, T., y col., 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 de ácidos biliares del receptor de membrana promueve la producción de péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) en líneas celulares enteroendocrinas murinas (Katsuma, S., Biochem. Biophys. Res. Commun., 2005, 329, 386-390). Basándose en todas las observaciones anteriores, TGR5 es una diana atractiva para el tratamiento de la enfermedad, 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 nerviosas centrales, así como enfermedades inflamatorias (documentos WO 01/77325 y WO 02/84286). Los moduladores de TGR5 también proporcionan métodos para regular la homeostasis de los ácidos biliares y colesterol, la absorción de ácidos grasos y la digestión de proteínas y carbohidratos.

Existe la necesidad de desarrollar moduladores de FXR y/o TGR5 para el tratamiento y la prevención de la enfermedad.

Resumen de la invención

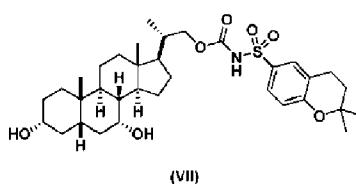
La presente invención se refiere a procedimientos para preparar compuestos de fórmula (I) y compuestos de fórmula (II):



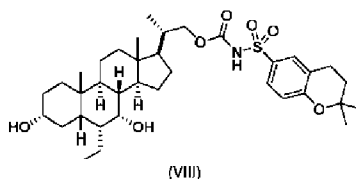
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste en:

- 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 de 3 a 12 miembros sustituido o no sustituido;
- 8) heteroarilo sustituido o no sustituido;
- 9) heteroarilalquilo sustituido o no sustituido; y
- 10) NR_aR_b ; en donde R_a y R_b se seleccionan cada uno independientemente entre 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_a y R_b se toman junto con el átomo de nitrógeno al que se unen para formar un anillo heterocíclico de 3 a 12.

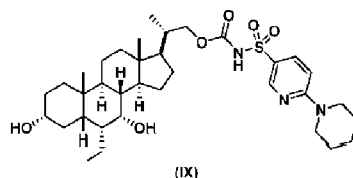
Una realización preferida de un compuesto de fórmula (I) es el compuesto (VII):



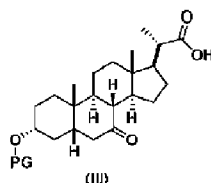
Una realización preferida de un compuesto de fórmula (II) es el compuesto (VIII):



Otra realización preferida de un compuesto de fórmula (II) es el compuesto (IX):

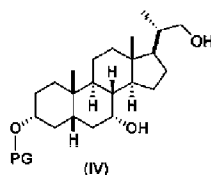


En determinadas realizaciones, el procedimiento de la presente invención incluye como parte de ese procedimiento general un método para preparar el compuesto de fórmula (III) que es un producto intermedio en la síntesis de compuestos de fórmula (I) y fórmula (II).

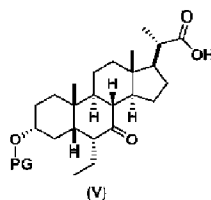


en donde PG es un grupo protector de hidroxilo tal como, pero sin limitarse a, acetilo, THP, MOM, MEM, SEM, o un grupo sililo, tal como TBS, TES, TMS, TIPS o TBDPS. Preferiblemente, PG es TBS.

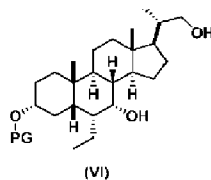
En determinadas realizaciones, el procedimiento de la presente invención incluye como parte de ese procedimiento general un método para preparar un compuesto de fórmula (IV) que es un producto intermedio en la síntesis de compuestos de fórmula (I).



En determinadas realizaciones, el procedimiento de la presente invención incluye como parte de ese procedimiento general un método para preparar el compuesto de Fórmula (V) que es un producto intermedio en la síntesis de compuestos de fórmula (II).

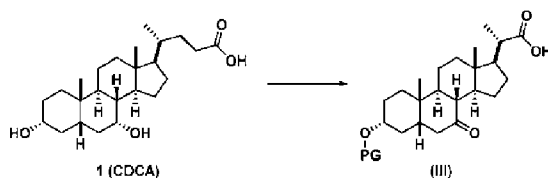


En determinadas realizaciones, el procedimiento de la presente invención incluye como parte de ese procedimiento general un método para preparar el compuesto de fórmula (VI) que es un producto intermedio útil en la síntesis de compuestos de fórmula (II).



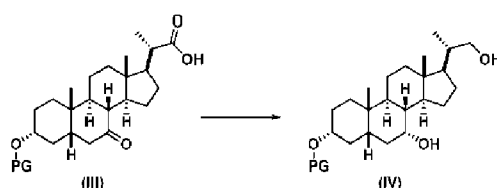
En una realización, el procedimiento de la invención es para preparar un compuesto de fórmula (I) y comprende las etapas de:

- 5 1(a) convertir el compuesto **1** (CDCA) en el compuesto de fórmula (III) a través de las etapas descritas posteriormente y en la reivindicación 1

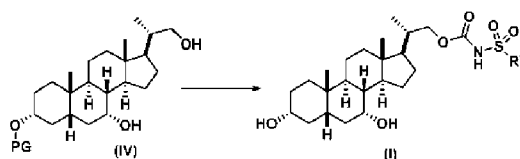


PAGE 5 OF 67

- 2(a) convertir el compuesto de fórmula (III) en el compuesto de fórmula (IV)



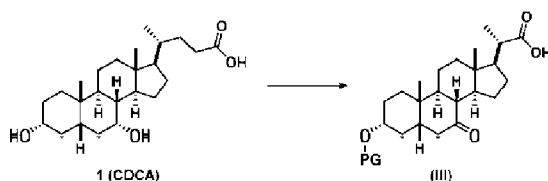
- 3(a) convertir el compuesto de fórmula (IV) en el compuesto de fórmula (I)



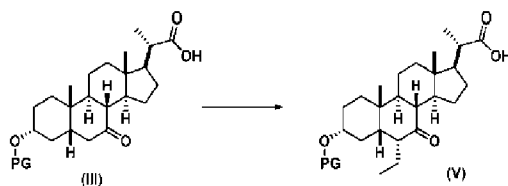
en donde PG, y R¹ es tal como se ha definido anteriormente.

En una realización, el procedimiento de la invención es para preparar un compuesto de fórmula (II) y comprende las etapas de:

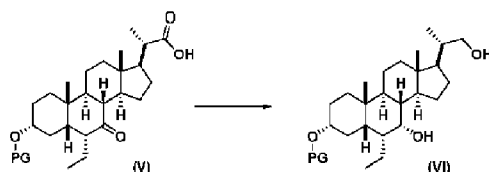
- 40 1(a) convertir el compuesto **1** (CDCA) en el compuesto de fórmula (III) a través de las etapas descritas posteriormente y en la reivindicación 6



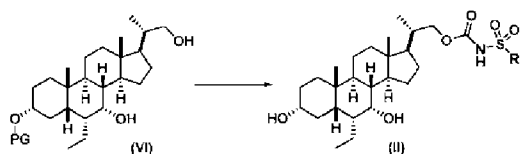
- 2(a) convertir el compuesto de fórmula (III) en el compuesto de fórmula (V) a través de las etapas descritas posteriormente y en la reivindicación 6



- 3(a) convertir el compuesto de fórmula (V) en el compuesto de fórmula (VI) a través de las etapas descritas posteriormente y en la reivindicación 6



4(b) convertir el compuesto de fórmula (VI) en el compuesto de fórmula (II) a través de las etapas descritas posteriormente y en la reivindicación 6



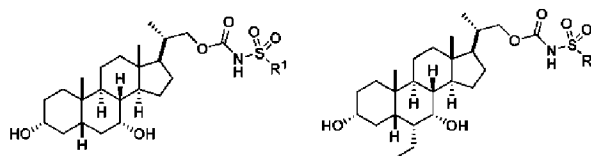
en donde PG y R¹ son tal como se ha definido anteriormente.

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

Los compuestos de fórmula (I), fórmula (II), compuesto (VII), compuesto (VIII) y compuesto (IX) (siendo los productos finales de los procedimientos de la presente invención) son útiles para el tratamiento de una enfermedad hepática crónica, tal como una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en cirrosis biliar primaria (CBP), xantomatosis cerebrotendinosa (CTX), colangitis esclerosante primaria (PSC), colestasis inducida por fármacos, colestasis intrahepática del embarazo, colestasis asociada a nutrición parenteral (PNAC), sobrecrecimiento bacteriano o colestasis asociada a septicemia, hepatitis autoinmunitaria, hepatitis vírica crónica, hepatopatía alcohólica, hepatopatía grasa no alcohólica (HGNA), esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), enfermedad de injerto contra huésped asociada a trasplante hepático, regeneración hepática asociada a trasplante de donante vivo, fibrosis hepática congénita, coledocolitiasis, enfermedad hepática granulomatosa, neoplasia intra o extrahepática, síndrome de Sjogren, sarcoidosis, enfermedad de Wilson, enfermedad de Gaucher, hemocromatosis y deficiencia de alfa-1-antitripsina (WO2016/086218A1).

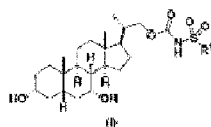
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a procedimientos para preparar compuestos de fórmula (I) y compuestos de fórmula (II)



o una sal farmacéuticamente aceptable, en donde R¹ es tal como se ha definido anteriormente.

La primera realización de la presente invención es un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) (véase la reivindicación 1):



en donde

R¹ se selecciona del grupo que consiste en

- 1) alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido;
- 2) alquenilo C₂-C₈ sustituido o no sustituido;
- 3) alquinilo C₂-C₈ sustituido o no sustituido;

4) cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido;

5) ariilo sustituido o no sustituido;

6) arilalquilo sustituido o no sustituido;

7) heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros sustituido o no sustituido;

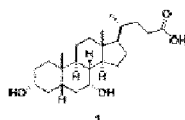
8) heteroarilo sustituido o no sustituido;

9) heteroarilalquilo sustituido o no sustituido; y

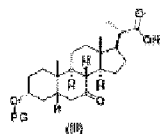
10) NR_aR_b, en donde R_a y R_b se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido, alqueniilo C₂-C₈ sustituido o no sustituido, alquiniilo C₂-C₈ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido; alternatively R_a y R_b se toman junto con el átomo de nitrógeno al que se unen para formar un anillo heterocíclico de 3 a 12 medias;

comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

(1a) convertir el compuesto 1,



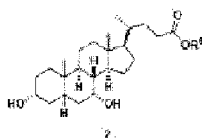
en el compuesto (III)



en donde PG es un grupo protector de hidroxilo,

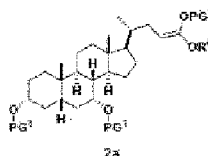
en donde dicha conversión comprende las etapas de

(1ai) hacer reaccionar el compuesto 1 con un alcohol C₁-C₆ bajo catálisis ácida para producir el compuesto 2.

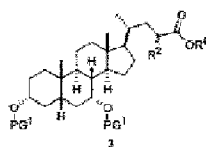


en donde R⁶ es alquilo C₁-C₆;

(1aii) hacer reaccionar el compuesto 2 con una base fuerte en presencia de un agente protector de hidroxilo para producir un compuesto de fórmula 2a,



y hacer reaccionar el compuesto de fórmula 2a con un agente de halogenación para producir el compuesto 3,

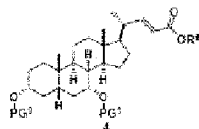


en donde

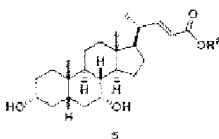
PG¹ es un grupo protector de hidroxilo; y

R² se selecciona de Br, I y Cl;

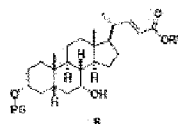
(1aiii) hacer reaccionar el compuesto 3 con una base orgánica para eliminar HR² y producir el compuesto 4.



(1aiv) desproteger el compuesto 4 para producir el compuesto 5,

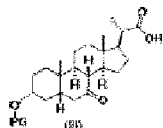


(1av) hacer reaccionar el compuesto 5 con un agente protector de hidroxilo para producir el compuesto 6:

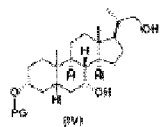


; y

(1avi) escindir oxidativamente y oxidar el compuesto 6 en presencia de una base para producir el compuesto de fórmula (III):



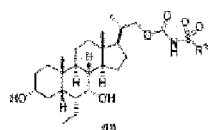
(2a) convertir el compuesto (III) en el compuesto (IV)



y

(3a) convertir el compuesto (IV) en el compuesto (I).

La según realización de la presente invención es un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (II) (véase la reivindicación 6):



en donde

R¹ se selecciona del grupo que consiste en:

1) alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido;

2) alquenilo C₂-C₈ sustituido o no sustituido;

5 3) alquinilo C₂-C₈ sustituido o no sustituido;

4) cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido;

5) arilo sustituido o no sustituido;

10 6) arilalquilo sustituido o no sustituido;

7) heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros sustituido o no sustituido;

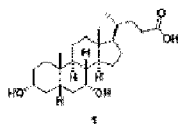
15 8) heteroarilo sustituido o no sustituido;

9) heteroarilalquilo sustituido o no sustituido; y

20 10) NR_aR_b, en donde R_a y R_b se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂-C₈ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂-C₈ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido; alternatively R_a y R_b se toman junto con el átomo de nitrógeno al que se unen para formar un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros; comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

(1a) convertir el compuesto 1,

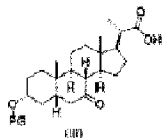
25



30

en un compuesto de fórmula (III)

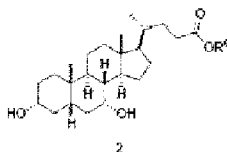
35



40 en donde PG es un grupo protector de hidroxilo, en donde la etapa (1a) comprende las etapas de

(1ai) hacer reaccionar el compuesto 1 con un alcohol C₁-C₆ bajo catálisis ácida para producir el compuesto 2,

45

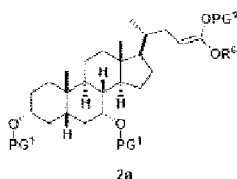


50

en donde R⁶ es alquilo C₁-C₆;

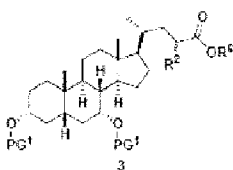
(1aii) hacer reaccionar el compuesto 2 con una base fuerte en presencia de un agente protector de hidroxilo para producir un compuesto de fórmula 2a.

55



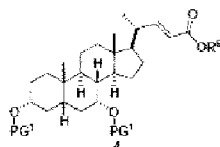
60

y hacer reaccionar el compuesto de fórmula 2a con un agente de halogenación para producir el compuesto 3,

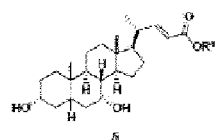


en donde PG¹ es un grupo protector de hidroxilo y R² se selecciona de Br, I y Cl;

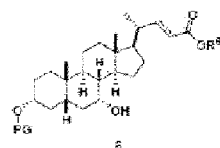
(1aiii) hacer reaccionar el compuesto 3 con una base orgánica para eliminar HR² y producir el compuesto 4,



(1aiv) desproteger el compuesto 4 para producir el compuesto 5,

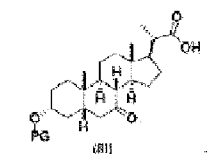


(1av) hacer reaccionar el compuesto 5 con un agente protector de hidroxilo para producir el compuesto 6:

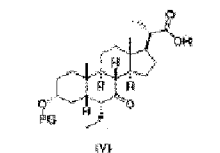


y

(1avi) escindir oxidativamente y oxidar el compuesto 6 en presencia de una base para producir el compuesto de fórmula (III):

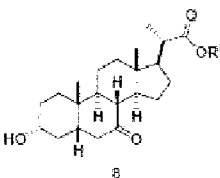


(2b) convertir el compuesto de fórmula (III) en un compuesto de fórmula (V)

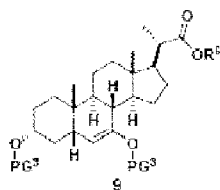


en donde la etapa (2b) comprende

(2bi) hacer reaccionar el compuesto (III) con un alcohol C₁-C₆ bajo catálisis ácida para producir el compuesto 8,

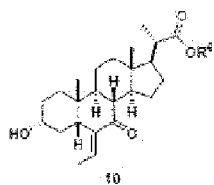


(2bii) hacer reaccionar el compuesto **8** con un agente de siliación en presencia de una base para producir el compuesto **9**:

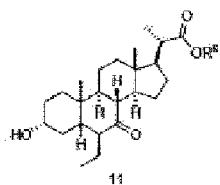


en donde PG³ es un grupo sililo;

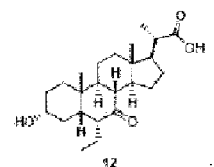
(2biii) hacer reaccionar el compuesto **9** con un acetaldehído en presencia de un ácido de Lewis para producir el compuesto **10**:



(2biv) hidrogenar el compuesto **10** para producir el compuesto **11**:

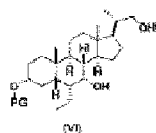


(2bv) hacer reaccionar el compuesto **11** con una base en un disolvente prótico o una mezcla de un disolvente prótico y un disolvente no prótico para producir el compuesto **12**:



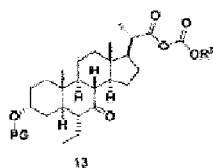
y 2b(vi) hacer reaccionar el compuesto **12** con un agente protector de hidroxilo para producir el compuesto de fórmula (V);

(3b) convertir el compuesto de fórmula (V) en un compuesto de fórmula (VI)



en donde la etapa (3b) comprende

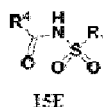
(3bi) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula R³OC(O)Cl para producir el compuesto de fórmula **13**:



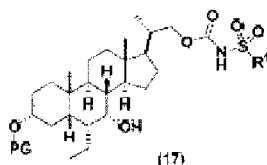
en donde R^3 es un grupo alquilo; y

(3bii) reducir el compuesto **13** para producir el compuesto (**VI**); y (4b) convertir el compuesto de fórmula (**VI**) en el compuesto de fórmula (**II**), en donde la etapa (4b) comprende

(4bi) hacer reaccionar el compuesto **VI** con un compuesto de fórmula 15E,



en donde R^4 es imidazol-1-ilo, alquil-O-aril-O, Cl o $-CCl_3$, en presencia de una base orgánica, para producir un compuesto de fórmula 17,



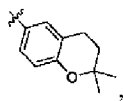
y

(4bii) desproteger el compuesto de fórmula 17 para producir el compuesto de fórmula (**II**)

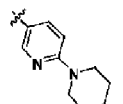
2. En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a procedimientos para preparar compuestos de fórmula (**I**) y compuestos de fórmula (**II**), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R^1 es arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros sustituido o no sustituido.

En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a procedimientos para preparar compuestos de fórmula (**I**) y compuestos de fórmula (**II**), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R^1 es fenilo sustituido o no sustituido; o piridilo sustituido o no sustituido.

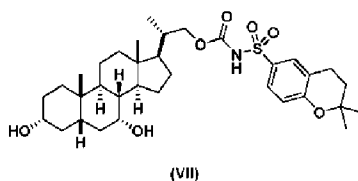
En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a procedimientos para preparar compuestos de fórmula (**I**) y compuestos de fórmula (**II**), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R^1 es arilo sustituido o no sustituido



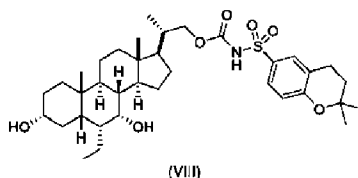
o sustituido o no sustituido



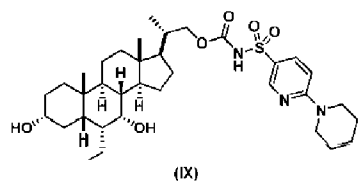
En otra realización, la presente invención se refiere a procedimientos para preparar el compuesto (**VII**) según el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de los compuestos de fórmula (**I**).



En otra realización, la presente invención se refiere a procedimientos para preparar el compuesto (VIII) según el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de los compuestos de fórmula (II).

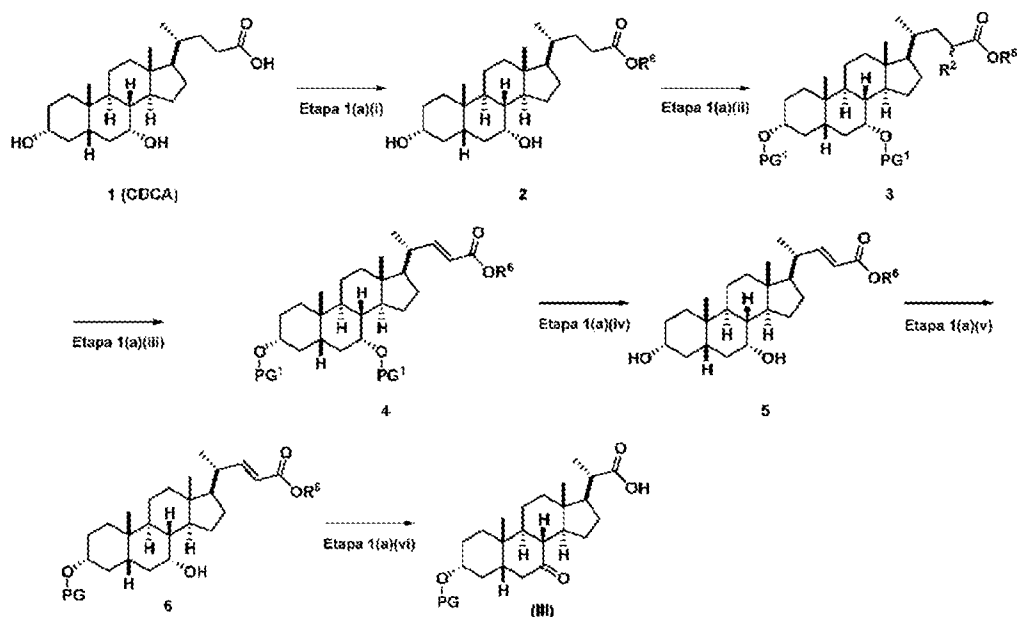


En otra realización, la presente invención se refiere a los procedimientos para preparar el compuesto (IX) de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de los compuestos de fórmula (II). (IX).



En una realización, la etapa 1(a) se expone en el esquema 1. El método comprende las etapas 1(a)(i): esterificación del ácido quenodesoxicólico (CDCA, compuesto 1) bajo catálisis ácida con un alcohol C₁-C₆, preferiblemente metanol o etanol, más preferiblemente metanol, para producir el compuesto 2; 1(a)(ii): hacer reaccionar el compuesto 2 con una base fuerte en presencia de un agente protector de hidroxilo adecuado para producir el compuesto 2a (tal como se ha identificado anteriormente) y después la reacción del compuesto 2a con una fuente de halógeno electrófila para producir el compuesto 3; 1(a)(iii): eliminar el grupo R² en el compuesto 3 por reacción con una base orgánica para producir el compuesto 4; 1(a)(iv): desproteger el compuesto 4 para producir el compuesto 5; 1(a)(v) desproteger el compuesto 5 para producir el compuesto 6; y 1(a)(vi): escindir oxidativamente y oxidar el compuesto 6 para producir el compuesto (III).

Esquema 1

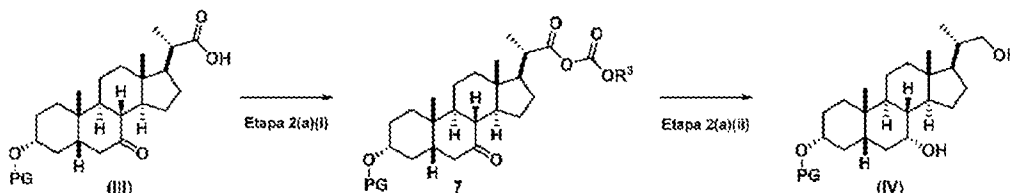


en donde PG es tal como se ha definido anteriormente; PG¹ es un grupo protector de hidroxilo seleccionado preferiblemente de grupos sililo, tales como, pero sin limitarse a, TMS, TES, TBS, TIPS y TBDPS; y R² se selecciona

de Cl, Br y I. El PG¹ preferido es TMS. El PG preferido es TBS. R⁶ es alquilo C₁-C₆, preferiblemente metilo o etilo y más preferiblemente metilo.

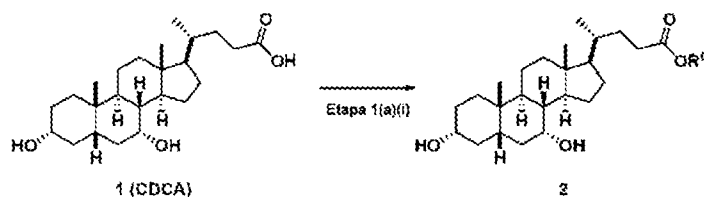
Preferiblemente, la etapa 2(a) se realiza tal como se establece en el esquema 2. Por tanto, en la etapa 2(a)(i) el compuesto (III) reacciona con el reactivo R³OC(O)Cl para producir compuesto de anhídrido 7 seguido de la etapa 2(a)(ii), reducir el compuesto 7 para producir el compuesto (IV).

Esquema 2



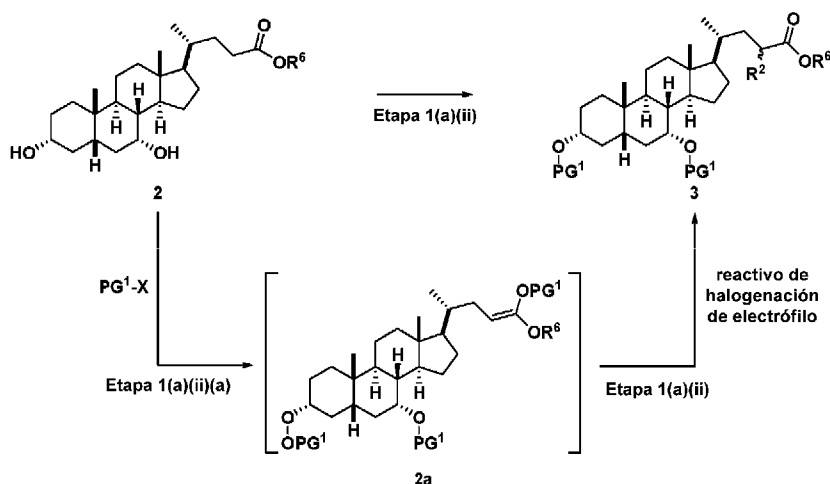
en donde PG se definió anteriormente; R³ es un grupo alquilo, preferiblemente alquilo C₁-C₆, tal como, pero sin limitarse a, metilo, etilo, isopropilo o isobutilo. El R³ preferido es isobutilo.

La presente invención se entenderá mejor en relación con las etapas 1(a)(i)-1(a)(vi) (características esenciales del procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) y 2(a)(i)-2(a)(ii) (características preferidas del procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I)), en donde PG, PG¹, R² y R³ son tal como se definieron previamente a menos que se indique lo contrario. Etapa 1(a)(i), convertir el conversión 1 en el compuesto 2:



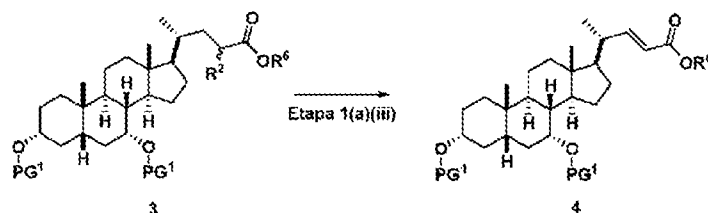
La etapa 1(a)(i) es la esterificación bajo catálisis ácida de CDCA con un alcohol C₁-C₆, y más preferiblemente metanol tal como se conoce en la técnica, por ejemplo, los procedimientos descritos en Tetrahedron, 57(8), 1449-1481; 2001.

Etapa 1(a)(ii), convertir el compuesto 2 en el compuesto 3:



La etapa 1(a)(ii) es la conversión del compuesto 2 en el compuesto 3 a través de la halogenación de un producto intermedio de silil ceteno acetal 2a. El producto intermedio de silil ceteno acetal 2a se genera directamente *in situ* haciendo reaccionar el compuesto 2 con una base fuerte, tal como, pero sin limitarse a, LDA en presencia de un agente protector de hidroxilo adecuado PG¹-X, en donde X se selecciona de Cl, Br, I y OTf. El agente protector de hidroxilo preferido es TMS-Cl. En un aspecto, la temperatura es de desde -100 °C hasta -50 °C. En un aspecto, la temperatura es de desde -90 °C hasta -60 °C. En un aspecto, la temperatura es de desde -80 hasta -70 °C. El producto intermedio de silil ceteno acetal 2a reacciona preferiblemente con un reactivo de halogenación electrófilo, tal como, pero sin limitarse a, Br₂, I₂, I-Cl, I-Br, NBS, NIS y 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína para dar el compuesto 3. El reactivo de halogenación electrófilo preferido es I₂.

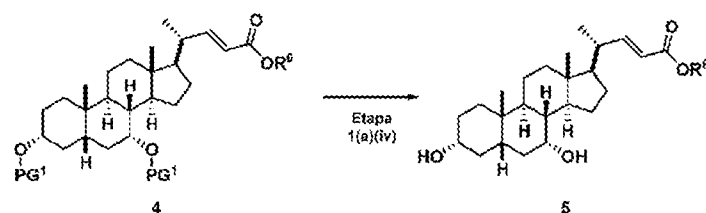
Etapa 1(a)(iii), convertir el compuesto **3** en el compuesto **4**:



La etapa 1(a)(iii) es la eliminación de H-R² del compuesto **3** para formar el compuesto **4**.

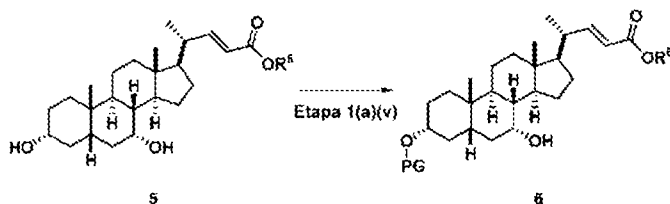
Esta reacción se lleva a cabo mediante el tratamiento del compuesto **3** con una base orgánica adecuada, tal como, pero sin limitarse a, DIPEA, Et₃N, DBU, DBN o DABCO, en un disolvente o mezcla de disolventes tal como, pero sin limitarse a, THF, DCM, acetonitrilo o tolueno. La base orgánica preferida es DBU. En un aspecto preferido, el disolvente es THF. En un aspecto preferido, el compuesto **3** de la etapa 1(a)(ii) se usa directamente sin purificación adicional. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura que oscila entre -10 °C y 50 °C. En un aspecto preferido, la temperatura de reacción es de desde 0 °C hasta 30 °C. En otro aspecto preferido, la temperatura de reacción es de aproximadamente 25 °C.

Etapa 1(a)(iv), convertir el compuesto **4** en el compuesto **5**:



La etapa 1 (a)(iv) es la eliminación del grupo protector, PG¹ del compuesto **4** para formar el compuesto **5**. El grupo protector puede eliminarse en condiciones de desprotección adecuadas tal como se conoce en la técnica. Por ejemplo, PG¹ puede eliminarse mediante un reactivo de desprotección tal como, pero sin limitarse a, TBAF, o un ácido tal como HCl. Preferiblemente el compuesto **4** se trata con un ácido en un disolvente aprótico. En un aspecto preferido de la etapa 1(a)(iv), el compuesto **4** de la etapa 1(a)(iii) se usa directamente sin purificación adicional. Preferiblemente el compuesto **4** se trata con un ácido, tal como HCl, en un disolvente aprótico tal como, pero no se limita a, THF, 1,4-dioxano, MTBE, EtzO o una mezcla de dos. El disolvente preferido es 1,4-dioxano. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura que oscila entre -10 °C y 50 °C. En un aspecto preferido, la temperatura de reacción es de desde 0 °C hasta 30 °C. En otro aspecto preferido, la temperatura de reacción es de aproximadamente 25 °C. En aún otro aspecto preferido, el compuesto **4** se trata con HCl en 1,4-dioxano a temperatura ambiente para dar el compuesto **5**. El compuesto **5** puede purificarse mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto **5**. El rendimiento global para la conversión del compuesto **1** en el compuesto **5** es superior al 60 % después de la purificación del compuesto **5**.

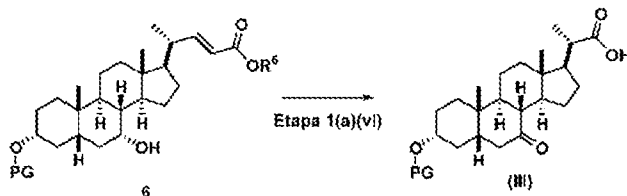
Etapa 1(a)(v), convertir el compuesto **5** en el compuesto **6**:



La etapa 1(a)(v) es la protección del 3-hidroxilo del compuesto **5** con un agente protector de hidroxilo adecuado. Preferiblemente, el compuesto **5** se hace reaccionar con un agente protector de hidroxilo de fórmula

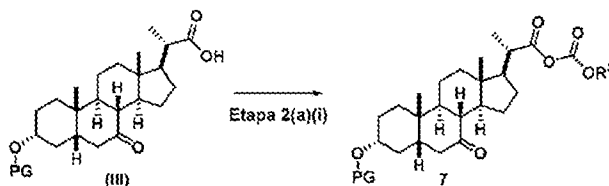
PG-X, en donde X es un grupo saliente adecuado, preferiblemente Cl, Br, I u OTf, en presencia de una base orgánica tal como, pero sin limitarse a, imidazol, TEA, DIPEA para producir el compuesto **6**. El agente protector de hidroxilo preferido es TBS-Cl. La base orgánica preferida es imidazol. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura que oscila entre -10 °C y 50 °C. En un aspecto preferido, la temperatura de reacción es de desde 0 °C hasta 30 °C. En otro aspecto preferido, la temperatura de reacción es de aproximadamente 25 °C.

Etapa 1(a)(vi), convertir el compuesto **6** en el compuesto **III**:



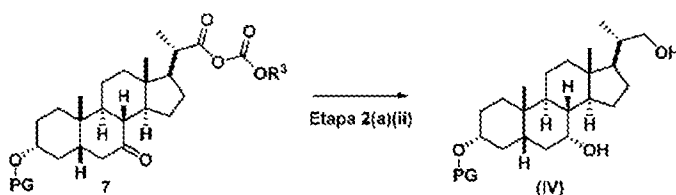
La etapa 1(a)(vi) es la dihidroxilación, escisión oxidativa y oxidación 7-OH del compuesto **6** con un catalizador adecuado tal como, pero sin limitarse a, RuCl_3 en presencia de un oxidante estequiométrico tal como, pero sin limitarse a, NaIO_4 , $n\text{-Bu}_4\text{N}^+\text{IO}_4^-$ y NMO para producir el compuesto **III**. La reacción se lleva a cabo en presencia de una base adecuada tal como, pero sin limitarse a, K_2CO_3 , Na_2CO_3 y 2,6-lutidina. El oxidante preferido es NaIO_4 . La base preferida es K_2CO_3 . La reacción se lleva a cabo en un disolvente tal como, pero sin limitarse a, H_2O , CCl_4 , CH_3CN o EtOAc . El disolvente preferido es una mezcla de H_2O , CH_3CN y EtOAc . La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura que oscila entre -10°C y 50°C . En un aspecto preferido, la temperatura de reacción es de desde 0°C hasta 30°C . En otro aspecto preferido, la temperatura de reacción es de aproximadamente 25°C . El compuesto **III** puede cristalizarse a partir de disolvente orgánico o mezcla de disolventes tal como, pero sin limitarse a, hexanos/ EtOAc para proporcionar el compuesto **III** con pureza superior al 95 %.

La etapa 2(a)(i), combinada con la etapa 2(a)(ii) es un medio preferido para llevar a cabo la etapa 2(a) del procedimiento anterior para la preparación de compuestos de fórmula (I) y se lleva a cabo convirtiendo el compuesto **III** en el compuesto **7**:



La etapa 2(a)(i) es la reacción del compuesto **III** con cloroformato R^3OCOCI en presencia de una base orgánica tal como, pero sin limitarse a, TEA o DIPEA para producir anhídrido mixto **7**. La etapa 2(a)(i) se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente aprótico tal como, pero sin limitarse a, DCM. El cloroformiato preferido es cloroformiato de isobutilo, en donde R^3 es isobutilo. La base orgánica preferida es TEA. El compuesto **7** se aísla y se usa para la reacción de la siguiente etapa sin purificación.

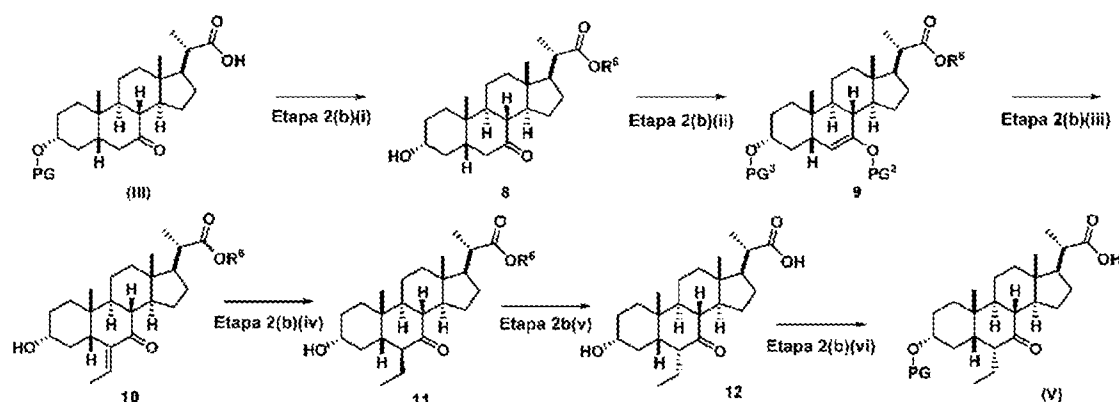
La etapa 2(a)(ii), combinada con la etapa 2(a)(i) es un medio preferido para llevar a cabo la etapa 2(a) del procedimiento anterior para la preparación de compuestos de fórmula (I) y se lleva a cabo convirtiendo el compuesto **7** en el compuesto **IV**:



La etapa 2(a)(ii) es la reacción del compuesto **7** con un agente reductor adecuado tal como, pero sin limitarse a, NaBH_4 , LiBH_4 , LiAlH_4 o DIBAL para producir el compuesto **IV**. La etapa 2(a)(ii) se lleva a cabo preferiblemente en una mezcla de un disolvente prótico y no prótico, tal como, pero sin limitarse a, una mezcla de agua y THF. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura que oscila entre -10°C y 50°C . En un aspecto preferido, la temperatura de reacción es de desde 0°C hasta 30°C . En otro aspecto preferido, la temperatura de reacción es de aproximadamente 25°C .

La etapa 2(b) se realiza tal como se establece en el esquema 3. El método comprende las etapas de 2(b)(i): la desprotección simultánea de TBS y la esterificación del compuesto **III** para producir el compuesto **8**; 2(b)(ii): hacer reaccionar el compuesto **8** con una base fuerte en presencia de un agente protector de hidroxilo adecuado para producir compuesto de éter de enol **9**; 2(b)(iii): hacer reaccionar el compuesto **9** con acetaldehído para producir el compuesto **10**; 2(a)(iv): hidrogenar el compuesto **10** para producir el compuesto **11**; 2(b)(v): hacer reaccionar el compuesto **11** con una base en un disolvente prótico o una mezcla de un disolvente prótico y un disolvente no prótico para producir el compuesto **12**; y 2(b)(vi): proteger el compuesto **12** para producir el compuesto **V**.

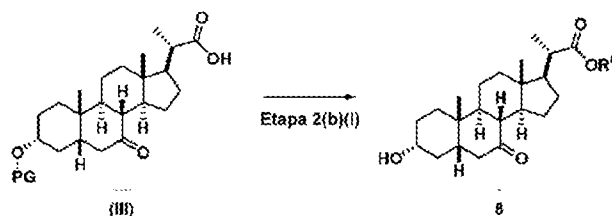
Esquema 3



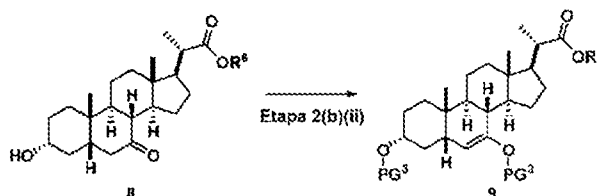
en donde PG es tal como se ha definido anteriormente; PG³ es un grupo protector de hidroxilo seleccionado de grupos sililo, tales como, pero sin limitarse a, TMS, TES, TBS, TIPS y TBDPS. El PG³ preferido es TMS. R⁶ es tal como se ha definido anteriormente.

La presente invención se entenderá mejor en relación con las etapas 2(b)(i) a 2(b)(vi), en donde PG, PG³ y R³ son tal como se definieron previamente a menos que se indique lo contrario. Será evidente para un experto en la técnica que el procedimiento de la presente invención puede ponerse en práctica mediante la sustitución de los reactivos apropiados y que el orden de las propias etapas puede variar.

Etapa 2(b)(i), convertir el compuesto (III) en el compuesto 8 según el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de compuestos de fórmula (II);



La etapa 2(b)(i) es la esterificación y eliminación del grupo protector PG del compuesto (III) para formar el compuesto 8. El grupo protector preferido es TBS. El compuesto (III) se trata con un ácido en un alcohol C₁-C₆, preferiblemente MeOH o EtOH, más preferiblemente MeOH. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura que oscila entre 25 °C y 100 °C. En un aspecto preferido, la temperatura de reacción es de desde 35 °C hasta 80 °C. En otro aspecto preferido, la temperatura de reacción es de aproximadamente 50 °C. El compuesto 8 puede purificarse por recristalización para proporcionar el compuesto 8 con pureza superior al 95 %. Etapa 2(b)(ii), convertir el compuesto 8 en el compuesto 9, según el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de compuestos de fórmula (II):



La etapa 2(b)(ii) es la formación del compuesto de silil éter 9 haciendo reaccionar el compuesto 8 con un agente de sililación en presencia de una base en un disolvente aprótico, tal como, pero sin limitarse a, DCM y THF.

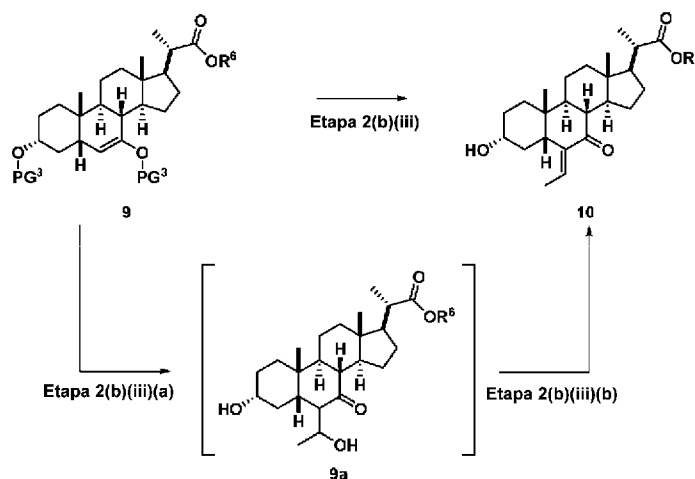
En un aspecto de la etapa 2(b)(ii), el agente de sililación es TMSCl, y la base es una base orgánica fuerte tal como, pero sin limitarse a, NaHMDS, LiHMDS o LDA, y la reacción se produce a una temperatura más baja, tal como de aproximadamente -78 °C.

En otro aspecto preferido de la etapa 2(b)(iii), el agente de sililación es TMSOTf y se usa junto con una base orgánica tal como, pero sin limitarse a, TEA o DIPEA a una temperatura de reacción que oscila entre -20 °C y 30 °C. En un aspecto preferido, la temperatura de reacción es de desde aproximadamente -5 °C hasta aproximadamente 15 °C. En otro aspecto, la temperatura es de aproximadamente 0 °C. La razón molar de TMSOTf con respecto al compuesto **8**, preferiblemente oscila entre 3 y 12. En un aspecto, la razón molar es de 3 con respecto a 6. En un aspecto, la razón molar es de 4,5 con respecto a 5,5.

En un aspecto preferido, el compuesto **9** puede usarse directamente en la etapa 2(b)(iii) sin purificación.

Antes de realizar la etapa 2(b)(iii), se prefiere eliminar el agua residual en el compuesto bruto **9** de la etapa 2(b)(ii) para controlar la descomposición del compuesto **9**. En un aspecto, el compuesto **9** producido en la etapa 2(b)(ii) se disuelve en un disolvente aprótico, tal como, pero no se limita a, DCM, heptano, hexanos o tolueno, y se lava ampliamente con agua para eliminar la cantidad traza de la base. El contenido de agua está limitado a <0,5 % (valoración de Karl Fisher) mediante destilación conjunta con un disolvente aprótico anhidro, tal como DCM, hexano, heptano, tolueno o THF.

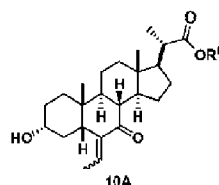
Etapa 2(b)(iii), convertir el compuesto **9** en el compuesto **10**, según el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de compuestos de fórmula (II):



La etapa 2(b)(iii) es una reacción de aldol del compuesto **9** con acetaldehído para producir el compuesto intermedio **9a**, seguido de eliminación para formar el compuesto **10** en presencia de un ácido de Lewis, tal como, pero sin limitarse a, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ o $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$. En un aspecto de la etapa 2(b)(iii), el ácido de Lewis es $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente aprótico, tal como, pero sin limitarse a, DCM. La temperatura de reacción es preferiblemente de desde aproximadamente -78 °C hasta 25 °C. En un aspecto, la temperatura de reacción es de desde aproximadamente -78 °C hasta aproximadamente -50 °C. En otro aspecto preferido, la temperatura de reacción es de aproximadamente -60 °C.

Después de la reacción del compuesto **9** con acetaldehído a aproximadamente -78 °C a aproximadamente -50 °C (etapa 2(b)(iii)(a)), el compuesto del producto aldólico **9a** se forma inicialmente como el producto principal. Después puede añadirse metanol a la mezcla de reacción para inactivar la reacción y facilitar la eliminación para formar el compuesto de olefina **10** (etapa 2(b)(iii)(b)). Alternativamente, la reacción se deja proceder a una temperatura más alta, tal como de -10 °C a temperatura ambiente, sin la adición de metanol para facilitar la formación de olefinas para proporcionar el compuesto **10**.

En un aspecto de la etapa 2(b)(iii), el compuesto **10** es una mezcla de isómeros *E* y *Z* de olefina tal como se ilustra mediante las estructuras del compuesto **10A** a continuación. La razón *E/Z* puede ser de 1/1 a >9/1.

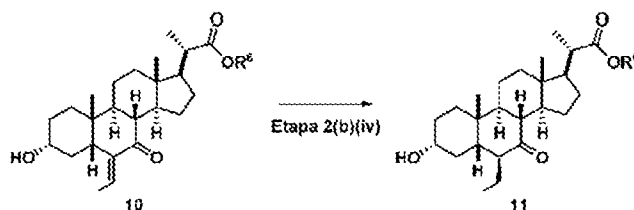


El compuesto **10** puede purificarse por recristalización para proporcionar el compuesto **10** con pureza superior al 95 %. En un aspecto preferido, el compuesto **10** puede usarse directamente en la etapa 2(b)(iv) sin purificación.

En un aspecto de la etapa 2(b)(iii), el isómero *E* del compuesto **10** se obtiene como isómero dominante (el isómero *E* del compuesto **10** es superior al 80 % y el isómero *Z* es inferior al 20 %). En otro aspecto, el isómero *E* es superior al 90 % y el isómero *Z* es inferior al 10 %. En otro aspecto, el isómero *E* es superior al 95 % y el isómero *Z* es inferior al 5 %.

En un aspecto de la etapa 2(b)(iii), el producto en bruto **10** contiene menos del 5 % de compuesto de cetona **8**. En otro aspecto de la etapa, el producto en bruto **10** contiene menos del 3 % de compuesto de cetona **8**. En otro aspecto de la etapa, el producto en bruto **10** contiene menos del 2 % de compuesto de cetona **8**.

Etapa 2(b)(iv), convertir el compuesto **10** en el compuesto **11**, según el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de compuestos de fórmula (II):



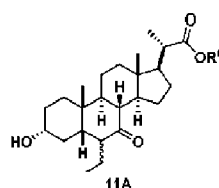
En la etapa 2(b)(iv), el compuesto **10** de la etapa 2(b)(iii) se convierte en el compuesto **11** a través de una hidrogenación catalítica para reducir la olefina. En un aspecto de la etapa 2(b)(iv), el compuesto **10** de la etapa 2(b)(iii) se ha purificado mediante cromatografía en columna. En un aspecto preferido de la etapa 2(b)(iv), el producto en bruto **10** obtenido después del tratamiento de la etapa 2(b)(iii) se usa directamente sin purificación. En un aspecto de la etapa 2(b)(iv), el producto en bruto **10** contiene ambos isómeros de olefina *E* y *Z* (10A). El porcentaje de isómero *Z* oscila preferiblemente entre el 0 % y el 50 %.

La hidrogenación catalítica se lleva a cabo en presencia de un catalizador tal como, pero sin limitarse a, paladio sobre carbono (Pd/C), Pd(OAc)₂, Pd(OH)₂ y PtO₂. El catalizador preferido es Pd/C. El contenido de paladio de este Pd/C puede oscilar entre aproximadamente el 5 % y aproximadamente el 10 %. La cantidad de catalizador puede oscilar entre aproximadamente el 1 % en mol y aproximadamente el 10 % en mol. La fuente de hidrógeno puede ser, pero no se limita a, gas hidrógeno y formiato de amonio. La presión de gas hidrógeno oscila preferiblemente entre presión atmosférica y aproximadamente 3447380 Pa (500 psi).

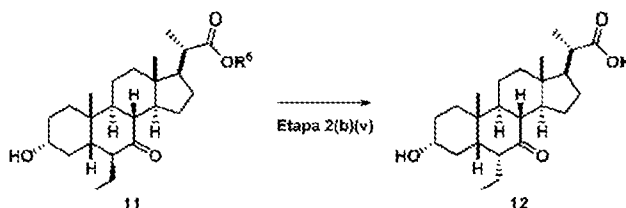
En un aspecto de la etapa 2(b)(iv), la presión de gas hidrógeno es la presión atmosférica. En un aspecto, la presión de gas hidrógeno es de aproximadamente 344738 a aproximadamente 1034210 Pa (de aproximadamente 50 a aproximadamente 150 psi). La temperatura de reacción oscila preferiblemente entre aproximadamente 5 °C y aproximadamente 120 °C. En un aspecto, la temperatura de reacción es de desde aproximadamente 5 °C hasta aproximadamente 80 °C. En un aspecto de la etapa 2(b)(iv), la temperatura de reacción es de desde aproximadamente 20 °C hasta aproximadamente 50 °C. En un aspecto, la temperatura de reacción es de aproximadamente 25 °C. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente prótico o aprótico o una mezcla de dos disolventes. Los disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, metanol, etanol, isopropanol, *tert*-butanol y THF. En un aspecto de la etapa 2(b)(iv), el disolvente es una mezcla de metanol y THF. En otro aspecto de la etapa 2(b)(iv), se usa una mezcla de etanol y THF como disolvente.

En determinadas realizaciones, el compuesto **11** se produce como una mezcla del isómero de 6 α -etilo y el isómero de 6 β -etilo. En determinadas realizaciones, el isómero de 6 β -etilo es el isómero dominante en el producto. En un aspecto de la etapa 2(b)(iv), el compuesto en bruto **11** contiene menos del 20 % de isómero de 6 α -etilo. En un aspecto de la etapa 2(b)(iv), el compuesto en bruto **11** contiene menos del 10 % de isómero de 6 α -etilo. En un aspecto de la etapa 2(b)(iv), el compuesto en bruto **11** contiene menos del 5 % de isómero de 6 α -etilo. El compuesto **11** puede usarse directamente en la etapa 2(b)(v) sin purificación.

Aunque el compuesto **11** se muestra anteriormente como el isómero de 6 β -etilo, en realizaciones en las que el compuesto es una mezcla de los isómeros de 6-alfa y 6-beta-etilo, puede representarse como compuesto **11A** a continuación.



Etapa 2(b)(v), convertir el compuesto **11** en el compuesto **12**, según el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de compuestos de fórmula (II):



La etapa 2(b)(v) es la epimerización del isómero de 6β-etilo del compuesto **11** en el isómero 6α-etilo, el compuesto **12**, en condiciones básicas. En un aspecto de la etapa 2(b)(v), el producto en bruto obtenido a partir de la etapa 2(b)(iv), que contiene tanto el isómero de 6β-etilo como el isómero de 6α, se usa en la etapa 2(b)(vi) sin purificación adicional.

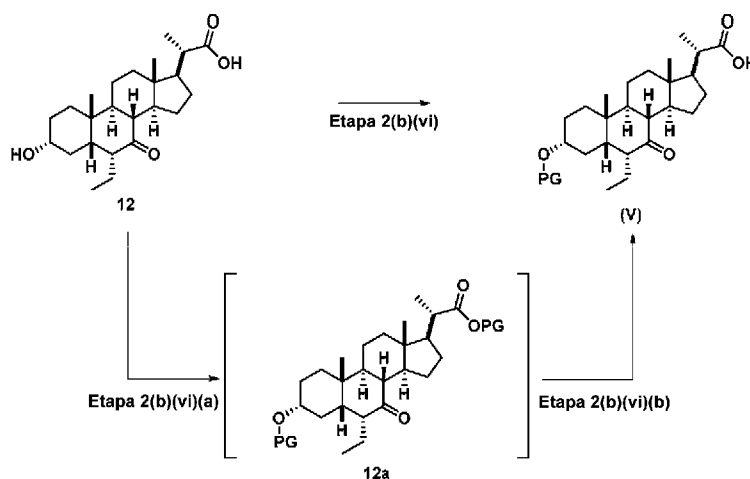
La base puede ser, pero no se limita a, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. En un aspecto, la base es una solución acuosa de hidróxido de sodio. En un aspecto de la etapa 2(b)(vi), la base es una solución al 50 % de hidróxido de sodio en agua.

En un aspecto de la etapa 2(b)(v), el producto en bruto de la etapa 2(b)(iv) se usa directamente en la etapa 2(b)(v) después de la eliminación del catalizador, tal como Pd/C, por filtración. En un aspecto de la etapa 2(b)(v), el producto en bruto **11** se usa después de la eliminación del catalizador y el disolvente.

La etapa 2(b)(v) se lleva a cabo en un disolvente prótico tal como, pero sin limitarse a, metanol o etanol, o una mezcla de un disolvente prótico y no prótico, tal como, pero sin limitarse a, una mezcla de metanol o etanol y THF.

En un aspecto de la etapa 2(b)(v), el disolvente es etanol. En otro aspecto de la etapa 2(b)(v), el disolvente es metanol. En otro aspecto de la etapa 2(b)(v), el disolvente es una mezcla de etanol y THF. En otro aspecto de la etapa 2(b)(v), el disolvente es una mezcla de metanol y THF. El compuesto **12** puede usarse directamente en la etapa 2(b)(vi) sin purificación.

Etapa 2(b)(vi), convertir el compuesto **12** en el compuesto (V), según el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de compuestos de fórmula (II):

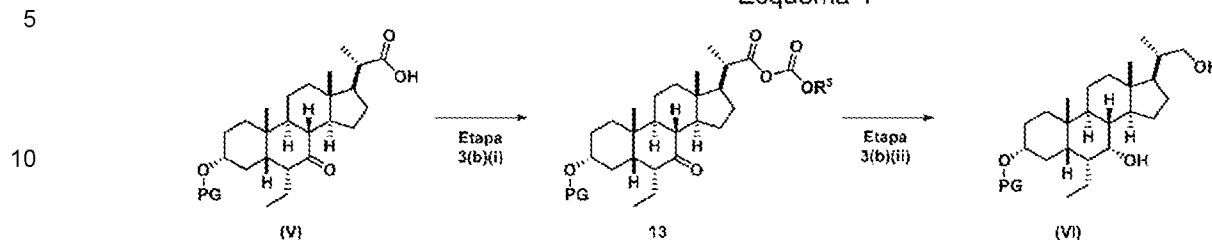


La etapa 2(b)(vi) es la protección del 3-hidroxilo y el ácido del compuesto **12** con un agente protector de hidroxilo adecuado tal como PG-X, en donde X es un grupo saliente adecuado, preferiblemente Cl, Br, I u OTf, preferiblemente en presencia de una base orgánica tal como, pero sin limitarse a, imidazol, TEA, DIPEA para producir compuesto intermedio **12a**, seguido de la desprotección del ácido carboxílico con una base adecuada en un disolvente prótico para producir el compuesto (V). El agente protector de hidroxilo preferido es TBS-Cl. La base orgánica preferida es imidazol. La base preferida es K₂CO₃. El disolvente prótico preferido es MeOH. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura que oscila entre -10 °C y 50 °C. En un aspecto preferido, la temperatura de reacción es de desde 0 °C hasta 30 °C. En otro aspecto preferido, la temperatura de reacción es de aproximadamente 25 °C.

El compuesto (V) puede cristalizarse a partir de disolvente orgánico o mezcla de disolventes orgánicos tales como, pero sin limitarse a, hexanos/CH₂Cl₂ para proporcionar el compuesto (V) con pureza superior al 95 %. La etapa 3(b) se realiza tal como se establece en el esquema 4. El método comprende las etapas de 3(b)(i): hacer reaccionar el

compuesto (V) con un reactivo de acilación adecuado de la fórmula $R^3OC(O)Cl$ para producir el compuesto 13; y 3(b)(ii): reducir el compuesto 13 para producir el compuesto (VI).

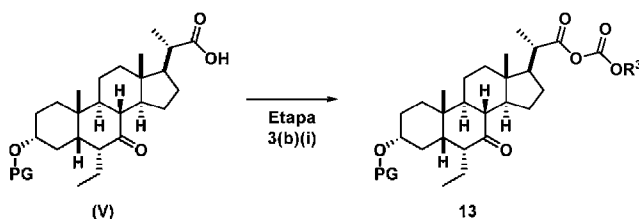
Esquema 4



en donde R^3 es tal como se ha definido anteriormente.

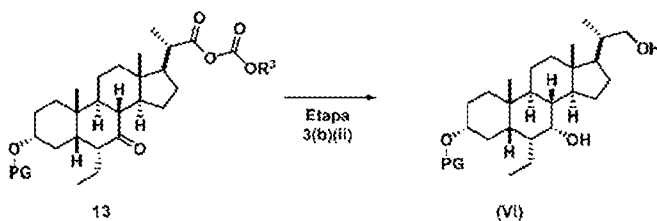
El procedimiento de la presente solicitud nunca se ha informado en la técnica. La síntesis del compuesto (VI) se ha descrito en el documento US 2016/0289262 de ácido obeticólico en 6 etapas. La síntesis de ácido obeticólico se informó en el documento US 2013/0345188 a partir de KLCA en 6 etapas. En general, el procedimiento conocido de preparación del compuesto de alcohol (VI) implicó una síntesis de 12 etapas de KLCA. Este procedimiento anterior incluyó etapas de producción bajas, y requería múltiples etapas de cromatografía en columna, que son caras y no adecuadas para la comercialización a gran escala. Además, se usaron varios reactivos tóxicos y peligrosos. El procedimiento de la presente invención de preparación del compuesto (V) toma seis etapas del compuesto (III) con un buen rendimiento general y requiere solo una operación de cromatografía en columna. Productos intermedios clave, tales como el compuesto 12, pueden obtenerse mediante cristalización en alta pureza. También el compuesto (V) puede obtenerse mediante cristalización en alta pureza. El compuesto (V) se convierte en el compuesto (VI) a través de la formación de anhídrido mixto tal como se indicó anteriormente seguido de reducción.

Etapa 3(b)(i), convertir el compuesto (V) en el compuesto 13:



La etapa 3(b)(i) es la reacción del compuesto (V) con un cloroformiato adecuado $R^3OCOC(=O)Cl$ preferiblemente en presencia de una base orgánica tal como, pero sin limitarse a, TEA o DIPEA para producir anhídrido mixto 13. La etapa 3(b)(i) puede llevarse a cabo preferiblemente en un disolvente aprótico tal como, pero sin limitarse a, DCM. El cloroformiato preferido es cloroformiato de isobutilo, en donde R^3 es isobutilo. La base orgánica preferida es TEA. El compuesto 13 se aísla en forma en bruto y se usa sin purificación adicional.

Etapa 3(b)(ii), convertir el compuesto 13 en el compuesto (VI):



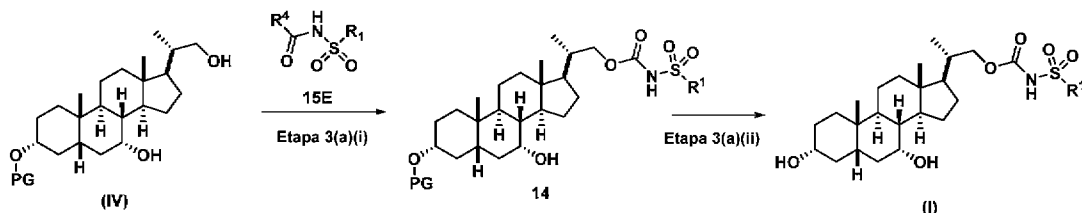
La etapa 3(b)(ii) es la reacción del compuesto 13 con un agente reductor adecuado tal como, pero sin limitarse a, $NaBH_4$, $LiBH_4$, $LiAlH_4$ o DIBAL para producir el compuesto (VI). La etapa 3(b)(ii) se lleva a cabo preferiblemente en una mezcla de un disolvente prótico y no prótico, tal como, pero sin limitarse a, una mezcla de agua y THF. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura que oscila entre $-10\text{ }^{\circ}C$ y $50\text{ }^{\circ}C$. En un aspecto preferido, la temperatura de reacción es de desde $0\text{ }^{\circ}C$ hasta $30\text{ }^{\circ}C$. En otro aspecto preferido, la temperatura de reacción es de aproximadamente $25\text{ }^{\circ}C$.

El compuesto VI puede purificarse por recristalización para proporcionar el compuesto VI con pureza superior al 95 %.

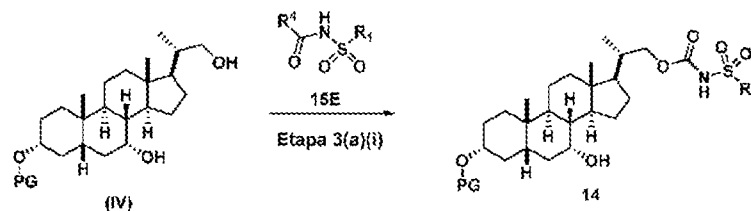
Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I)

La presente invención se refiere al procedimiento de múltiples etapas descrito anteriormente para la preparación de compuestos de fórmula (I), que incluye la etapa 3(a), que es preferiblemente un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) comenzando con el compuesto (IV) tal como se muestra en el esquema 5.

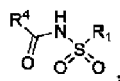
Esquema 5



en donde R^4 es imidazol-1-ilo, alquil-O-aril-O, Cl o CCl_3 ; R^1 es tal como se ha definido anteriormente. Etapa 3(a)(i), convertir el compuesto (IV) en el compuesto 14:



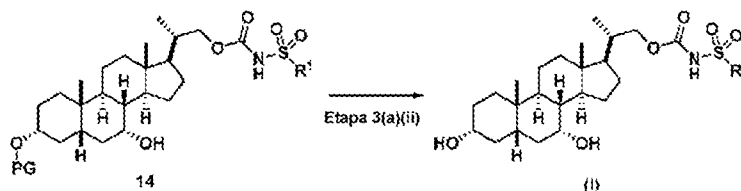
La etapa 3(a)(i) implica convertir el compuesto (IV) en un compuesto de fórmula 14, en donde R^1 es tal como se ha definido anteriormente haciendo reaccionar el compuesto (IV) con un compuesto representado por 15E,



en donde, R^4 es imidazol-1-ilo, alquil-O-aril-O, Cl o CCl_3 , y R^1 es tal como se ha definido anteriormente, en presencia de una base orgánica. La reacción se lleva preferiblemente en un disolvente aprótico, tal como, pero no se limita a, THF, DCM o tolueno. En un aspecto preferido, el disolvente de reacción es THF. Las bases orgánicas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, trietilamina y diisopropilamina. Se puede añadir DMAP, que oscila entre el 1 % en mol y el 50 % en mol, para facilitar la reacción. La temperatura de reacción oscila preferiblemente entre aproximadamente 0 °C y 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 a aproximadamente temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C). En aún otro aspecto, la reacción se lleva a cabo a aproximadamente 50 °C.

Preferiblemente R^4 en el compuesto 15 E es imidazol-1-ilo, MeO-, EtO- o PhO-. Más preferiblemente R^4 es PhO-.

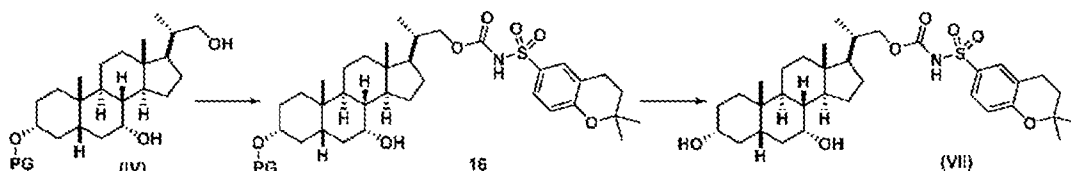
Etapa 3(a)(ii), convertir el compuesto 14 en el compuesto de fórmula (I):



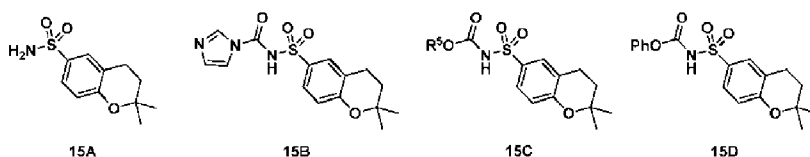
La etapa 3(a)(ii) es la eliminación del grupo protector PG del compuesto 14 para formar el compuesto (I), en donde R^1 es tal como se ha definido anteriormente. El grupo protector PG puede eliminarse en condiciones de desprotección adecuadas tal como se conoce en la técnica. El grupo protector PG preferido es el TBS, preferiblemente, el grupo protector se elimina mediante un reactivo de desprotección tal como, pero sin limitarse a, TBAF, o un ácido tal como HCl. Preferiblemente el compuesto 14 se trata con un ácido en un disolvente prótico. Preferiblemente el compuesto 14 se trata con un ácido, tal como HCl, en un disolvente prótico tal como, pero no se limita a, MeOH, EtOH, *i*-PrOH, H_2O , o una mezcla de dos. El disolvente preferido es MeOH. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura que oscila entre -10 °C y 50 °C. En un aspecto preferido, la temperatura de reacción es de desde 0 °C hasta 30 °C. En otro aspecto preferido, la temperatura de reacción es de aproximadamente 25 °C.

Una realización preferida del procedimiento de la presente invención también incluye un procedimiento para preparar el compuesto (VII) partiendo del compuesto (IV) siguiendo el procedimiento descrito en el esquema 6.

Esquema 6



El procedimiento implica la conversión del compuesto de alcohol (IV) en un carbamato de sulfonilo **16** con un reactivo apropiado, tal como un agente seleccionado de **15B**, **15C** y **15D**, en presencia de una base orgánica.



En un aspecto, el reactivo es **15B** que puede formarse haciendo reaccionar el compuesto sulfonamida **15A** con CDI.

En otro aspecto, el reactivo es compuesto de sulfonilcarbamato **15C**, en donde R⁵ es alquilo o arilo, preferiblemente metilo, etilo o fenilo. El reactivo preferido es **15D**.

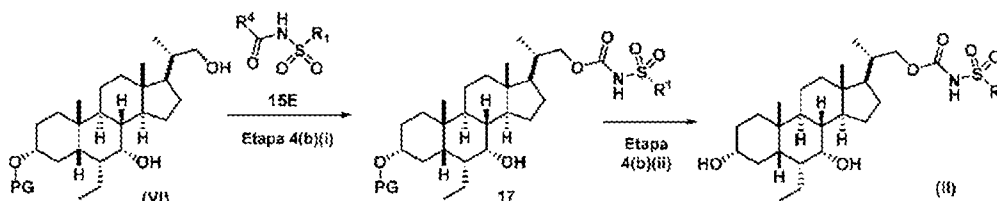
En un aspecto, el compuesto de alcohol (IV) reacciona con **15D** en un disolvente aprótico, tal como, pero sin limitarse a, THF, DCM o tolueno. En un aspecto preferido, el disolvente de reacción es THF. Las bases orgánicas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, trietilamina y diisopropiletilamina. Se puede añadir DMAP, que oscila entre el 1 % en mol y el 50 % en mol, para facilitar la reacción. La temperatura de reacción oscila preferiblemente entre aproximadamente 0 °C y 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 a aproximadamente temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C). En aún otro aspecto, la reacción se lleva a cabo a 50 °C. El compuesto **16** puede purificarse por recristalización para proporcionar el compuesto **16** con pureza superior al 95 %.

En un aspecto, el compuesto **16** reacciona con un reactivo de desprotección tal como, pero sin limitarse a, TBAF, o un ácido tal como HCl. Preferiblemente el compuesto **16** se trata con un ácido en un disolvente prótico. Preferiblemente el compuesto **16** se trata con un ácido, tal como HCl, en un disolvente prótico tal como, pero no se limita a, MeOH, EtOH, *i*-PrOH, H₂O, o una mezcla de dos. El disolvente preferido es MeOH. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura que oscila entre -10 °C y 50 °C. En un aspecto preferido, la temperatura de reacción es de desde 0 °C hasta 30 °C. En otro aspecto preferido, la temperatura de reacción es de aproximadamente 25 °C. El compuesto (VII) puede purificarse por recristalización para proporcionar el compuesto (VII) con pureza superior al 95 %.

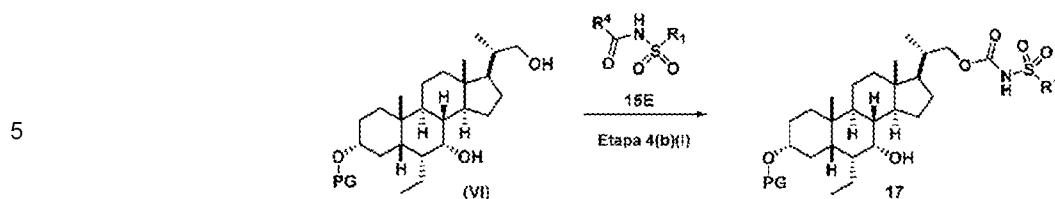
Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (II)

La presente invención también incluye un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (II) tal como se ha definido anteriormente, que incluye la preparación del compuesto (VI) tal como se muestra en el esquema 7.

Esquema 7



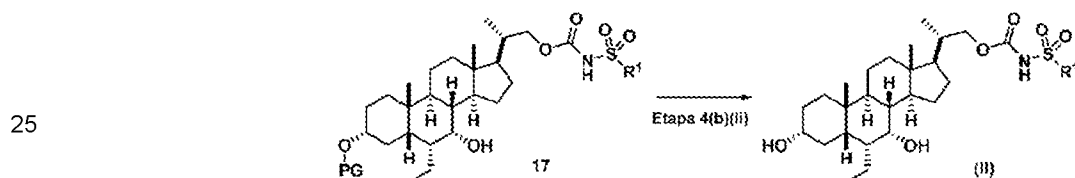
Etapa 4(b)(i), convertir el compuesto (VI) en el compuesto 17:



en donde R^1 y R^4 son tal como se definieron previamente. Preferiblemente R^4 en el compuesto 15 E es imidazol-1-ilo, MeO-, EtO- o PhO-. Más preferiblemente, R^4 es PhO-.

La reacción se lleva preferiblemente en un disolvente aprótico, tal como, pero no se limita a, THF, DCM o tolueno. En un aspecto preferido, el disolvente de reacción es THF. Las bases orgánicas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, trietilamina, diisopropiletilamina y DMAP. La temperatura de reacción oscila preferiblemente entre aproximadamente 0 °C y 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 a aproximadamente temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C). En aún otro aspecto, la reacción se lleva a cabo a aproximadamente 50 °C.

Etapa 4(b)(ii), convertir el compuesto 17 en el compuesto de fórmula (II):

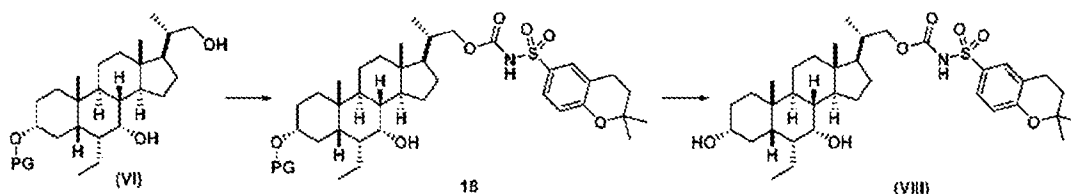


La etapa 4(b)(ii) es la eliminación del grupo protector PG del compuesto 17 para formar el compuesto (II), en donde PG, R^1 es tal como se ha definido anteriormente. El grupo protector PG puede eliminarse en condiciones de desprotección adecuadas tal como se conoce en la técnica. El grupo protector PG preferido es el TBS, preferiblemente, el grupo protector se elimina mediante un reactivo de desprotección tal como, pero sin limitarse a, TBAF, o un ácido tal como HCl. Preferiblemente el compuesto de fórmula 17 se trata con un ácido en un disolvente prótico. Preferiblemente el compuesto de fórmula 17 se trata con un ácido, tal como HCl, en un disolvente prótico tal como, pero no se limita a, MeOH, EtOH, i-PrOH, H₂O, o una mezcla de dos. El disolvente preferido es MeOH. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura que oscila entre -10 °C y 50 °C. En un aspecto preferido, la temperatura de reacción es de desde 0 °C hasta 30 °C. En otro aspecto preferido, la temperatura de reacción es de aproximadamente 25 °C.

Compuesto (VIII)

El procedimiento de la presente invención también incluye un procedimiento de preparación del compuesto (VIII) según el procedimiento definido anteriormente para la preparación de compuestos de fórmula (II), que incluye la preparación del compuesto (VI) siguiendo el procedimiento descrito en el esquema 8.

Esquema 8



El procedimiento implica la conversión del compuesto de alcohol (VI) en un compuesto de sulfonilo carbamato 18, seguido de desprotección para producir el compuesto (VIII). Las condiciones para el procedimiento descrito para el esquema 8 son las mismas que las que se definieron previamente para el esquema 7.

El procedimiento implica la conversión del alcohol del compuesto (VI) en un carbamato de sulfonilo 18 con un reactivo apropiado de la fórmula 15E (por ejemplo, seleccionado de 15B-15D) en presencia de una base orgánica.

En un aspecto, el reactivo es 15B que puede formarse haciendo reaccionar el compuesto sulfonamida 15A con CDI.

En otro aspecto, el reactivo puede ser compuesto de sulfonilcarbamato 15C, en donde R^5 es alquilo o arilo, preferiblemente metilo, etilo o fenilo. El reactivo preferido es 15D.

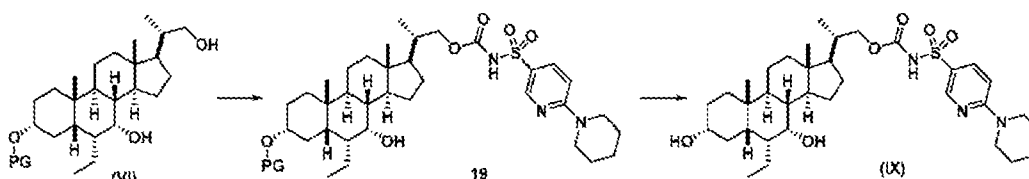
En un aspecto, el compuesto de alcohol (VI) reacciona con **15 D** en un disolvente aprótico, tal como, pero sin limitarse a, THF, DCM o tolueno. En un aspecto preferido, el disolvente de reacción es THF. Las bases orgánicas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, trietilamina y diisopropiletilamina. Se puede añadir DMAP, que oscila entre el 1 % en mol y el 50 % en mol, para facilitar la reacción. La temperatura de reacción oscila preferiblemente entre aproximadamente 0 °C y 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 a aproximadamente temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C). En aún otro aspecto, la reacción se lleva a cabo a 50 °C. El compuesto **18** puede purificarse por recristalización para proporcionar el compuesto **18** con pureza superior al 95 %.

En un aspecto, el compuesto **18** reacciona con un reactivo de desprotección tal como, pero sin limitarse a, TBAF, o un ácido tal como HCl. Preferiblemente el compuesto **18** se trata con un ácido en un disolvente prótico. Preferiblemente el compuesto **18** se trata con un ácido, tal como HCl, en un disolvente prótico tal como, pero no se limita a, MeOH, EtOH, *i*-PrOH, H₂O, o una mezcla de dos. El disolvente preferido es MeOH. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura que oscila entre -10 °C y 50 °C. En un aspecto preferido, la temperatura de reacción es de desde 0 °C hasta 30 °C. En otro aspecto preferido, la temperatura de reacción es de aproximadamente 25 °C. El compuesto (VIII) puede purificarse por recristalización para proporcionar el compuesto (VIII) con pureza superior al 95 %.

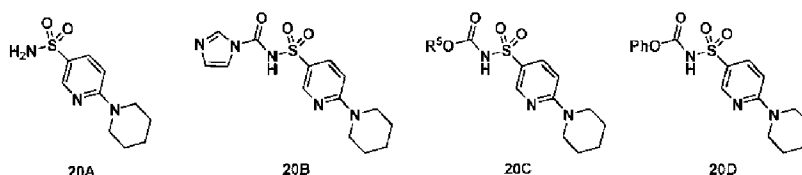
Compuesto (IX)

El procedimiento de la presente invención también incluye un procedimiento de preparación del compuesto (IX) según el procedimiento definido anteriormente para la preparación de compuestos de fórmula (II), que incluye la preparación del compuesto (VI) siguiendo el procedimiento descrito en el esquema 9.

Esquema 9



El procedimiento implica la conversión del alcohol del compuesto (VI) o compuesto (VIb) en un compuesto de carbamato de sulfonilo (19) con un reactivo apropiado de la fórmula 15E, por ejemplo, uno de los compuestos 20B, 20C o 20D, en presencia de una base orgánica.



En un aspecto, el reactivo es **20B** que puede formarse haciendo reaccionar el compuesto sulfonamida **20A** con CDI.

En otro aspecto, el reactivo puede ser compuesto de sulfonilcarbamato **20C**, en donde R⁵ es alquilo o arilo, preferiblemente metilo, etilo o fenilo. El reactivo preferido es **20D**.

En un aspecto, el compuesto de alcohol (VI) reacciona con **20 D** en un disolvente aprótico, tal como, pero sin limitarse a, THF, DCM o tolueno. En un aspecto preferido, el disolvente de reacción es THF. Las bases orgánicas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, trietilamina, diisopropiletilamina y DMAP. La temperatura de reacción oscila preferiblemente entre aproximadamente 0 °C y 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 a aproximadamente temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C). En aún otro aspecto, la reacción se lleva a cabo a 50 °C. El compuesto **19** puede purificarse por recristalización para proporcionar el compuesto **19** con pureza superior al 95 %.

En un aspecto, el compuesto **19** reacciona con un reactivo de desprotección tal como, pero sin limitarse a, TBAF, o un ácido tal como HCl. Preferiblemente el compuesto **19** se trata con un ácido en un disolvente prótico. Preferiblemente el compuesto **19** se trata con un ácido, tal como HCl, en un disolvente prótico tal como, pero no se limita a, MeOH, EtOH, *i*-PrOH, H₂O, o una mezcla de dos. El disolvente preferido es MeOH. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura que oscila entre -10 °C y 50 °C. En un aspecto preferido, la temperatura de reacción es de desde 0 °C hasta 30 °C. En otro aspecto preferido, la temperatura de reacción es de aproximadamente 25 °C. El compuesto (IX) puede purificarse por recristalización para proporcionar el compuesto (IX) con pureza superior al 95 %.

Definiciones

5 A continuación se encuentran definiciones de diversos términos utilizados para describir esta invención. Estas definiciones se aplican a los términos ya que se usan a lo largo de esta memoria descriptiva y reivindicaciones, a menos que se limite de otro modo en casos específicos, ya sea individualmente o como parte de un grupo más grande.

10 El término “alquilo”, tal 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 C₁-C₆ y alquilo C_i-C_s. Los ejemplos de grupos alquilo C₁-C₆ incluyen, pero no se limitan a, grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, *tert*-butilo, neopentilo, *n*-hexilo; y los ejemplos de grupos alquilo C₁-C₈ incluyen, pero no se limitan a, grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, *tert*-butilo, neopentilo, *n*-hexilo, heptilo y octilo.

15 El término “alquenilo”, tal como se usa en el presente documento, denota un grupo monovalente derivado de una fracción de hidrocarburo mediante la eliminación de un único átomo de hidrógeno, en el que la fracción de hidrocarburo tiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Los grupos alquenilo preferidos incluyen los grupos alquenilo C₂-C₆ y alquenilo C₂-C₈. Los grupos alquenilo incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo, 1-metil-2-buten-1-ilo, heptenilo, octenilo y similares.

20 El término “alquinilo”, tal como se usa en el presente documento, indica un grupo monovalente derivado de un resto hidrocarbonado mediante la eliminación de un único átomo de hidrógeno en el que el resto hidrocarbonado tiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Los grupos alquinilo preferidos incluyen grupos alquinilo C₂-C₆ y alquinilo C₂-C₈. Los grupos alquinilo representativos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 1-butinilo, heptinilo, octinilo y similares.

25 El término “cicloalquilo”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo carbocíclico saturado monocíclico o policíclico o un sistema condensado, con puente o espiro de grupo bi o tri-cíclico, y los átomos de carbono pueden estar opcionalmente sustituidos con oxo u opcionalmente sustituidos con doble enlace olefínico exocíclico. Los grupos cicloalquilo preferidos incluyen grupos cicloalquilo C₃-C₈ y cicloalquilo C₃-C₁₂. Los ejemplos de cicloalquilo C₃-C₈ incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentilo y ciclooctilo; y los ejemplos de cicloalquilo C₃-C₁₂ incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclooctilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, espiro[2.5]octilo, 3-metilenbiciclo[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]hexan-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.

40 El término “cicloalquenilo”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo carbocíclico monocíclico o policíclico o a un grupo bicíclico o tricíclico fusionado, en puente o espiro sistema que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono y los átomos de carbono pueden estar opcionalmente oxo-sustituidos u opcionalmente sustituidos con un doble enlace olefínico exocíclico. Los grupos cicloalquenilo preferidos incluyen los grupos cicloalquenilo C₃-C₈ y cicloalquenilo C₃-C₁₂. Los ejemplos de cicloalquenilo C₃-C₈ incluyen, pero no se limitan a, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo y similares; y los ejemplos de cicloalquenilo C₃-C₁₂ incluyen, pero no se limitan a, 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.

50 Los términos “heterocíclico” o “heterocicloalquilo” pueden utilizarse indistintamente y se refieren a un anillo no aromático o a un grupo bi- o tri-cíclico fusionado, puenteado o espiro sistema, en el que (i) cada sistema de anillos contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, (ii) cada sistema de anillos puede ser saturado o insaturado (iii) los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, (iv) el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado, (v) cualquiera de los anillos anteriores puede estar fusionado a un anillo aromático, y (vi) los átomos de anillo restantes son átomos de carbono que pueden estar opcionalmente oxosustituidos u opcionalmente sustituidos con doble enlace olefínico exocíclico. Los grupos heterocicloalquilo representativos incluyen, pero no se limitan a, [1,3]dioxolano, pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, quinoxalinilo, piridazinonilo, tetrahidrofurilo, 2-azabíciclo[2.2.1]-heptilo, 8-azabíciclo[3.2.1]octilo, 5-azaspiro[2.5]octilo, 1-oxa-7-azaspiro[4.4]nonanilo, 7-oxooxepan-4-ilo y tetrahidrofurilo. Dichos grupos heterocíclicos pueden estar además sustituidos. Los grupos heteroarilo o heterocíclicos pueden estar unidos a C o a N (cuando sea posible).

60 El término “arilo”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillos carbocíclicos mono- o policíclicos que comprende al menos un anillo aromático, incluyendo, pero no limitado a, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo e indenilo. Un arilo policíclico es un sistema de anillos policíclicos que comprende al menos un anillo aromático. Los arilos policíclicos pueden comprender anillos fusionados, anillos unidos covalentemente o una combinación de los mismos.

El término “arilalquilo”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo funcional en el que una cadena de alquileo está unida a un grupo arilo, por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -fenilo. El término “arilalquilo sustituido” significa un grupo arilalquilo funcional en el que el grupo arilo está sustituido. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, bencilo, fenetilo y similares. Los grupos arilalquilo preferidos incluyen grupos aril-Ci-Cs-alquilo.

El término “heteroarilo”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo mono-, bi- o tri-cíclico que comprende al menos un anillo aromático de 5 o 6 miembros que comprende al menos un átomo de anillo seleccionado entre S, O y N. Los grupos heteroarilo preferidos son monocíclicos o bicíclicos. Los grupos heteroarilo incluyen grupos monocíclicos que tienen 5 o 6 átomos de anillo y grupos bicíclicos fusionados que comprenden de 8 a 10 átomos de anillo. Los grupos heteroarilo incluyen, entre otros, piridinilo, pirazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tiofenilo, furanilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzooxazolilo, benzotienilo, quinoxalilo, indolilo, indazolilo, benzisoxazolilo, benzofuranoilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo y similares.

El término “heteroarilalquilo”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a una cadena de alquileo unida a un grupo heteroarilo. El término “heteroarilalquilo sustituido” significa un grupo funcional heteroarilalquilo en el que el grupo heteroarilo está sustituido. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, piridinilmetilo, pirimidiniletilo y similares. Los grupos heteroarilalquilo preferidos incluyen grupos heteroaril-Ci-Cs-alquilo.

El término “biarilo”, tal 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 el que los dos grupos están conectados por un enlace sencillo. Un grupo biarilo sustituido es un resto biarilo en el que al menos uno de los grupos conectados tiene al menos un sustituyente distinto de hidrógeno. Los ejemplos de grupos biarilo incluyen grupos bifenilo, piridilfenilo, pirimidilfenilo, pirimidotridilo y pirimidoxadizilo.

El término “arilo-heterociclico” 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 arilo-heterociclico incluyen grupos fenilo-piperidinilo y piridilo-piperidinilo.

Tal como se usa en el presente documento, el término “alcoxilo” empleado solo o en combinación con otros términos significa, a menos que se indique lo contrario, un grupo alquilo que tiene el número designado de átomos de carbono conectados al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno, como, por ejemplo, metoxilo, etoxilo, 1-propoxilo, 2-propoxilo (isopropoxilo) y los homólogos e isómeros superiores. Los alcoxilos preferidos son alcoxilo(C₁-C₃).

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 no se limitan a, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, alquilo C₁-C₁₂, alquienilo C₂-C₁₂, alquinilo C₂-C₁₂, hidroxilo protegido, -NO₂, -N₃, -CN, -NH₂, amino protegido, oxo, tioxo, -NH-alquil C₁-C₁₂, -NH-alquienil C₂-C₈, -NH-alquinil C₂-C₈, -NH-cicloalquil C₃-C₁₂, -NH-arilo, -NH-heteroarilo, -NH-heterocicloalquilo, -dialquilamino, -diarilamino, -diheteroarilamino, -O-alquil C₁-C₁₂, -O-alquienil C₂-C₈, -O-alquinil C₂-C₈, -O-cicloalquil C₃-C₁₂, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-heterocicloalquilo, -C(O)-alquil C₁-C₁₂, -C(O)-alquienil C₂-C₈, -C(O)-alquinil C₂-C₈, -C(O)-cicloalquil C₃-C₁₂, -C(O)-arilo, -C(O)-heteroarilo, -C(O)-heterocicloalquilo, -CONH₂, -CONH-alquil C₁-C₁₂, -CONH-alquienil C₂-C₈, -CONH-alquinil C₂-C₈, -CONH-cicloalquil C₃-C₁₂, -CONH-arilo, -CONH-heteroarilo, -CONH-heterocicloalquilo, -OCO₂-alquil C₁-C₁₂, -OCO₂-alquienil C₂-C₈, -OCO₂-alquinil C₂-C₈, -OCO₂-cicloalquil C₃-C₁₂, -OCO₂-arilo, -OCO₂-heteroarilo, -OCO₂-heterocicloalquilo, -CO₂-alquil C₁-C₁₂, -CO₂-alquienil C₂-C₈, -CO₂-alquinil C₂-C₈, -CO₂-cicloalquil C₃-C₁₂, -CO₂-arilo, -CO₂-heteroarilo, -CO₂-heterocicloalquilo, -OCONH₂, -OCONH-alquil C₁-C₁₂, -OCONH-alquienil C₂-C₈, -OCONH-alquinil C₂-C₈, -OCONH-cicloalquil C₃-C₁₂, -OCONH-arilo, -OCONH-heteroarilo, -OCONH-heterocicloalquilo, -NHC(O)H, -NHC(O)-alquil C₁-C₁₂, -NHC(O)-alquienil C₂-C₈, -NHC(O)-alquinil C₂-C₈, -NHC(O)-cicloalquil C₃-C₁₂, -NHC(O)-arilo, -NHC(O)-heteroarilo, -NHC(O)-heterocicloalquilo, -NHCO₂-alquil C₁-C₁₂, -NHCO₂-alquienil C₂-C₈, -NHCO₂-alquinil C₂-C₈, -NHCO₂-cicloalquil C₃-C₁₂, -NHCO₂-arilo, -NHCO₂-heteroarilo, -NHCO₂-heterocicloalquilo, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH-alquil C₁-C₁₂, -NHC(O)NH-alquienil C₂-C₈, -NHC(O)NH-alquinil C₂-C₈, -NHC(O)NH-cicloalquil C₃-C₁₂, -NHC(O)NH-arilo, -NHC(O)NH-heteroarilo, -NHC(O)NH-heterocicloalquilo, -NHC(S)NH₂, -NHC(S)NH-alquil C₁-C₁₂, -NHC(S)NH-alquienil C₂-C₈, -NHC(S)NH-alquinil C₂-C₈, -NHC(S)NH-cicloalquil C₃-C₁₂, -NHC(S)NH-arilo, -NHC(S)NH-heteroarilo, -NHC(S)NH-heterocicloalquilo, -NHC(NH)NH₂, -NHC(NH)NH-alquil C₁-C₁₂, -NHC(NH)NH-alquienil C₂-C₈, -NHC(NH)NH-alquinil C₂-C₈, -NHC(NH)NH-cicloalquil C₃-C₁₂, -NHC(NH)NH-arilo, -NHC(NH)NH-heteroarilo, -NHC(NH)NH-heterocicloalquilo, -NHC(NH)-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(NH)-alquienil C₂-C₈, -NHC(NH)-alquinil C₂-C₈, -NHC(NH)-cicloalquil C₃-C₁₂, -NHC(NH)-arilo, -NHC(NH)-heteroarilo, -NHC(NH)-heterocicloalquilo, -C(NH)NH-alquil C₁-C₁₂, -C(NH)NH-alquienil C₂-C₈, -C(NH)NH-alquinil C₂-C₈, -C(NH)NH-cicloalquil C₃-C₁₂, -C(NH)NH-arilo, -C(NH)NH-heteroarilo, -C(NH)NH-heterocicloalquilo, -S(O)-alquil C₁-C₁₂, -S(O)-alquienil C₂-C₈, -S(O)-alquinil C₂-C₈, -S(O)-cicloalquil C₃-C₁₂, -S(O)-arilo, -S(O)-heteroarilo, -S(O)-heterocicloalquilo, -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquil C₁-C₁₂, -SO₂NH-alquienil C₂-C₈, -SO₂NH-alquinil C₂-C₈, -SO₂NH-cicloalquil C₃-C₁₂, -SO₂NH-arilo, -SO₂NH-heteroarilo, -SO₂NH-heterocicloalquilo, -NHSO₂-alquil C₁-C₁₂, -NHSO₂-alquienil C₂-C₈, -NHSO₂-alquinil C₂-C₈, -NHSO₂-cicloalquil C₃-C₁₂, -NHSO₂-arilo, -NHSO₂-heteroarilo, -NHSO₂-heterocicloalquilo, -CH₂NH₂, -CH₂SO₂CH₃, -arilo, -arilalquilo, -heteroarilo, -heteroarilalquilo, -heterocicloalquilo, cicloalquilo -C₃-C₁₂, polioalcoxialquilo, polialcoxilo, -metoximetoxilo, -metoxietoxilo, -SH, -S-alquil C₁-C₁₂, -S-alquienil C₂-C₈, -S-alquinil C₂-C₈, -S-cicloalquil C₃-C₁₂, -S-arilo, -S-heteroarilo, -S-heterocicloalquilo o metilitio-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 sustituido opcionalmente con uno o más grupos, cada grupo se selecciona independientemente de -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -NO₂, -CN o -NH₂.

El término “opcionalmente sustituido”, tal como se usa en el presente documento, significa que el grupo referenciado puede estar sustituido o no sustituido. En una realización, el grupo referenciado está opcionalmente sustituido con cero sustituyentes, es decir, el grupo referenciado no está sustituido. En otra realización, el grupo referenciado está opcionalmente sustituido con uno o más grupos adicionales seleccionados individualmente e 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 estar 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 opcionalmente contener una o más unidades de insaturación, por ejemplo, enlaces dobles y/o triples. Un grupo alifático puede ser de cadena lineal, ramificada o cíclica y preferiblemente 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 hidrocarburo alifáticos, los grupos alifáticos incluyen, por ejemplo, polialcoxialquilos, tales como polialquilenglicoles, poliaminas y políminas, por ejemplo. Dichos grupos alifáticos pueden estar sustituidos adicionalmente. Se entiende que pueden usarse grupos alifáticos en lugar de los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilenilo, alquenileno, y alquinileno descritos en la presente descripción.

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

Será evidente que en diversas realizaciones de la invención, el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y heterocicloalquilo sustituido o no sustituido están destinados a ser monovalentes o divalentes. Por tanto, los grupos alquilenilo, alquenileno y alquinileno, cicloacilenilo, cicloalquenileno, cicloalquinileno, arilalquilenilo, heteroarilalquilenilo y heterocicloalquilenilo deben incluirse en las definiciones anteriores, y son aplicables para dotar a las fórmulas del presente documento de la valencia adecuada.

El término “agente protector de hidroxilo”, tal como se usa en el presente documento, es un compuesto representado por PG-X, PG¹-X o PG³-X, donde PG, PG¹ y PG³ son como se definen en el presente documento y X es un grupo saliente adecuado, preferentemente un halógeno, un alquilsulfonato o un fluoroalquilsulfonato. Preferiblemente, X es Cl, Br, I o triflato (OTf). Un agente protector de hidroxilo en donde PG, PG¹ o PG³ es un grupo sililo se denomina alternativamente en el presente documento “agente sililante”.

Los términos “halo” y “halógeno”, tal y como se utilizan aquí, se refieren a un átomo seleccionado entre flúor, cloro, bromo y yodo.

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

El término “grupo protector de hidroxilo”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a una fracción química lábil conocida en la técnica para proteger un grupo hidroxilo frente a reacciones no deseadas durante los procedimientos sintéticos. Después de dicho procedimiento o procedimientos sintéticos, 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 generalmente en T.H. Greene y P.G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, John Wiley & Sons, Nueva York (1999). Los ejemplos de grupos protectores de hidroxilo incluyen benzoxicarbonilo, 4-metoxibenzoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, aliloxicarbonilo, acetilo, formilo, cloroacetilo, trifluoroacetilo, metoxiacetilo, fenoxiacetilo, benzoílo, metilo, t-butilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetilsilil etilo, alilo, bencilo, trifenilmetil (tritol), metoximetil, metiltiometil, benciloximetil, 2-(trimetilsilil)-etoximetil, metanosulfonilo, trimetilsililo, trisopropilsililo, y similares.

El término “hidroxilo protegido”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidroxilo protegido con un grupo protector hidroxilo, tal como se ha definido anteriormente, incluyendo grupos benzoilo, acetilo, trimetilsililo, trietilsililo, metoximetil, por ejemplo.

Cuando los compuestos aquí descritos contienen uno o más centros asimétricos, dan lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-, o como (D)- o (L)- para los aminoácidos. Los isómeros ópticos pueden prepararse a partir de sus respectivos

precursores ópticamente activos mediante los procedimientos descritos anteriormente, o resolviendo las mezclas racémicas. La resolución se puede llevar a cabo en presencia de un agente de resolución, por cromatografía o por cristalización repetida o por alguna combinación de estas técnicas, que son conocidas por los expertos en la técnica. Se pueden encontrar más detalles sobre las resoluciones en Jacques, y col., *Enantiomers, Racemates, and Resolutions* (John Wiley & Sons, 1981). Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan isómeros geométricos tanto E como Z. Asimismo, también se pretende incluir todas las formas tautoméricas. La configuración de cualquier doble enlace carbono-carbono que aparece en el presente documento se selecciona solo por conveniencia y no pretende designar una configuración particular a menos que el texto de este modo; por tanto, un doble enlace carbono-carbono representado arbitrariamente en la presente memoria como *trans* puede ser *cis*, *trans*, o una mezcla de las dos en cualquier proporción.

Tal como se usa en el presente documento, el término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a aquellas sales de los compuestos formados por el proceso de la presente invención que son, dentro del ámbito del buen juicio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, y son proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica.

Berge, y col. describen las sales farmacéuticamente aceptables en detalle en *J. Pharmaceutical Sciences*, 66: 1-19 (1977). Las sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y purificación final de los compuestos de la invención, o por separado mediante reacción de la función base libre con un ácido orgánico adecuado. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de adición de ácidos no tóxicos, por ejemplo, sales de un grupo amino formadas 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 utilizados en el arte, tales como el intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforosulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, 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, sales de valerato y similares. Las sales representativas de metales alcalinos o alcalinotérreos incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, en su caso, amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes de amina formados utilizando contraiones como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquilo que tenga de 1 a 6 átomos de carbono, sulfonato y aril sulfonato.

El término “tratar”, tal como se utiliza aquí, significa aliviar, disminuir, reducir, eliminar, modular o mejorar, es decir, provocar la regresión del estado de enfermedad o afección. El tratamiento también puede incluir la inhibición, es decir, la detención del desarrollo de una enfermedad o afección existente, y el alivio o la mejora, es decir, la regresión de una enfermedad o afección existente, por ejemplo cuando la enfermedad o afección ya está presente.

El término “prevenir”, tal como se usa en el presente documento, significa evitar por completo o casi por completo que se produzca una enfermedad o afección en un paciente o sujeto, especialmente cuando el paciente o sujeto está predispuesto a ello o corre el riesgo de contraer una enfermedad o afección.

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

El término “ácido de Lewis” se refiere a una sustancia que acepta un par de electrones de una base, formando un enlace covalente con la base. También se define en bibliografía como “Advanced Organic Chemistry” Jerry March, 4ª edición, publicado por Wiley Interscience.

“Solvatos” significa formas de adición de disolvente que contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de disolvente. Algunos compuestos tienen tendencia a atrapar una relación molar fija de moléculas de disolvente en el estado sólido cristalino, formando 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 mediante la combinación de una o más moléculas de agua con una de las sustancias en las que el agua conserva su estado molecular como H₂O, siendo dicha combinación capaz de formar uno o más hidratos.

Tal 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 la presencia de un grupo funcional concreto, o la sustitución de un grupo

funcional por otro grupo funcional). Por tanto, un análogo es un compuesto que es similar o comparable en función y apariencia al compuesto de referencia.

El término “disolvente aprótico” se refiere a un disolvente relativamente inerte a la actividad protónica, es decir, que no actúa como donador de protones. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, 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 dietil éter, bis-metoximetiléter. Dichos disolventes son bien conocidos por los expertos en la técnica, y pueden preferirse disolventes individuales o mezclas de los mismos para compuestos específicos y condiciones de reacción, dependiendo de factores tales como la solubilidad de los reactivos, la reactividad de los reactivos y los intervalos de temperatura preferidos, por ejemplo. Se pueden encontrar explicaciones adicionales de disolventes apróticos en libros de texto de química orgánica o en monografías especializadas, por ejemplo: *Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification*, 4ª ed., editado por John A. Riddick y col., vol. II, en the *Techniques of Chemistry Series*, John Wiley & Sons, NY, 1986.

Los términos “disolvente orgánico protogénico” o “disolvente prótico”, tal como se usan en el presente documento, se refieren a un disolvente que tiende a proporcionar protones, como un alcohol, por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, t-butanol y similares. Dichos disolventes son bien conocidos por los expertos en la técnica, y pueden preferirse disolventes individuales o mezclas de los mismos para compuestos específicos y condiciones de reacción, dependiendo de factores tales como la solubilidad de los reactivos, la reactividad de los reactivos y los intervalos de temperatura preferidos, por ejemplo. Se pueden encontrar explicaciones adicionales de disolventes protogénicos en libros de texto de química orgánica o en monografías especializadas, por ejemplo: *Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification*, 4ª ed., editado por John A. Riddick y col., vol. II, en the *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”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que poseen una estabilidad suficiente para permitir su fabricación y que mantiene la integridad del compuesto durante un periodo de tiempo suficiente para ser útil para los fines detallados en el presente documento (por ejemplo, la administración terapéutica o profiláctica a un sujeto).

Los compuestos sintetizados pueden separarse de una mezcla de reacción y purificarse aún más mediante un método como la cromatografía en columna, la cromatografía líquida de alta presión o la recrystalización. Las transformaciones de química sintética y las metodologías de grupos protectores (protección y desprotección) útiles para sintetizar los compuestos descritos en el ámbito de los procedimientos según la presente invención, tal como se definen en las reivindicaciones del presente documento, incluyen, por ejemplo, las descritas en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser y M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); y L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995).

Abreviaturas

Las abreviaturas que se han usado en las descripciones de los regímenes y los ejemplos que siguen son:

Ac para acetilo;

AcOH para ácido acético;

ACN para acetonitrilo;

ac. para acuoso;

BA para ácido biliar;

Salmuera para solución de cloruro de sodio en agua;

n-BuLi para *n*-butil-litio;

AMPc para monofosfato de adenosina cíclico;

CDCA para ácido quenodesoxicólico;

CDI para carbonildiimidazol;

CTX para xantomatosis cerebrotendinosa;

	D2 para yodotironina deiodinasa de tipo 2;
5	DABCO para 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano;
	DBN para 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno;
	DBU para 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno;
10	DCM para diclorometano;
	DIBAL para hidruro de diisobutilaluminio;
15	DIPEA o (i-Pr) ₂ EtN para N,N-diisopropiletilamina;
	Peryodinano de Dess-Martin para 1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benzoyodo-3-(1H)-ona;
	DMAP para 4-dimetilamino-piridina;
20	DMF para N,N-dimetilformamida;
	DMSO para dimetilsulfóxido;
25	DPPA para difenilfosforilazida;
	EtOAc para acetato de etilo;
	EtOH para etanol;
30	Et ₂ O para dietil éter;
	eq. para equivalentes;
35	FXR para receptor farnesoide x;
	GLP-1 para péptido similar al glucagón 1
	h para horas;
40	IBX para ácido 2-yodooxibenzóico;
	KHMDS para bis(trimetilsilil)amida de potasio;
45	KLCA para ácido 7-cetolitolcóico;
	OTf o triflato para trifluorometanosulfonato;
	Ph para fenilo;
50	LDA para diisopropilamida;
	LiHMDS para bis(trimetilsilil)amida de litio;
55	min para minutos;
	MOM para metoximetilo;
	MEM para metoxietoximetilo;
60	HGNA hepatopatía grasa no alcohólica
	NaHMDS para bis(trimetilsilil)amida sódica;
65	EHNA para esteatohepatitis no alcohólica;
	NBS para N-bromosuccinimida;

NIS para N-yodosuccinimida;

NMO para N-óxido de N-metilmorfolina

o/n para durante la noche;

PBC para cirrosis biliar primaria;

PCC para clorocromato de piridinio;

PDC para dicromato de piridinio;

Pd/C para paladio sobre carbono;

PNAC para colestasis asociada a la nutrición parenteral;

PSC por colangitis esclerosante primaria;

i-PrOAc para acetato de isopropilo;

psi para libras por pulgada cuadrada;

ta por temperatura ambiente;

sat. para saturado;

SEM para 2-trimetilsililetoximetilo;

TBAF para fluoruro de tetrabutilamonio;

TBDPS: para *terc*-butil difenilsililo;

TBS para *terc*-butildimetilsililo;

TEA o Et₃N para trietilamina;

TES para trietilsililo;

TFA o CF₃COOH para ácido trifluoroacético;

THF para tetrahidrofurano;

THP para tetrahidropiranilo;

TAPS para triisopropilsililo;

TMS para trimetilsililo;

TMSCl para cloruro de trimetilsililo;

TMSOTf para trifluorobutirato de trimetilsililo;

TBME o MTBE para *terc*-butil metil éter;

CCF para cromatografía en capa fina.

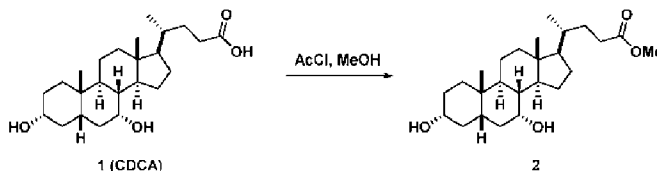
Todas las demás abreviaturas usadas en el presente documento, que no están específicamente delineadas anteriormente, se les otorgará el significado que un experto en la técnica se fijaría.

Ejemplos

Los compuestos y procedimientos de la presente invención se entenderán mejor en relación con los siguientes ejemplos, que pretenden ser solo una ilustración y no limitativos del alcance de la invención. De los siguientes ejemplos, los ejemplos 1-19 son ejemplos de la presente invención. El ejemplo 20 difiere de (pero aún es compatible

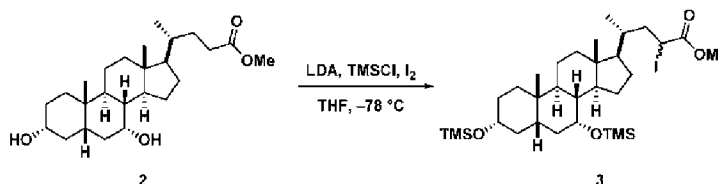
con la ejecución de) la etapa final del procedimiento reivindicado para la preparación de compuestos de fórmula (II). La numeración del compuesto usada en los ejemplos 10-20 difiere en ciertos casos de la usada en las reivindicaciones.

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



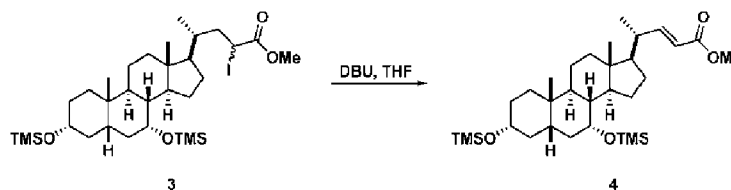
A una solución del compuesto **1** (101,2 g, 258 mmol, 1,0 eq) en MeOH (607 ml, 6v) en un matraz de 2 L se cargó cloruro de acetilo (2,0 g, 1,8 ml, 25,8 mmol, 0,1 eq) y la reacción se agitó durante 18 h. La reacción se concentró a presión reducida y se destiló conjuntamente con THF (2 × 300 ml). El residuo resultante se secó a vacío para dar 105 g de compuesto **2** en bruto (pureza HPLC: 99,6 %) como sólido amorfo incoloro en THF. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 3,84 (q, *J* = 3,1 Hz, 1 H), 3,65 (s, 3 H), 3,45 (tt, *J* = 11,1, 4,4 Hz, 1 H), 2,34 (ddd, *J* = 15,3, 10,1, 5,2 Hz, 1 H), 2,28 - 2,13 (comp, 2 H), 2,03 - 1,92 (comp, 3 H), 1,87 - 1,76 (comp, 4 H), 1,74 - 1,58 (comp, 5 H), 1,55 - 1,04 (comp, 10 H), 0,99 (dd, *J* = 14,2, 3,4 Hz, 1 H), 0,91 (d, *J* = 6,4 Hz, 3 H), 0,89 (s, 3 H), 0,65 (s, 3 H).

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

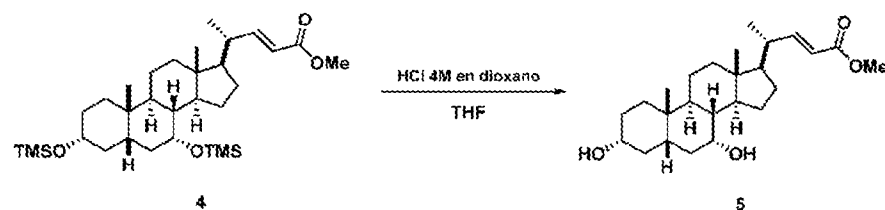


A una solución de diisopropilamina (53,5 g, 75,0 ml, 529 mmol, 4,1 eq) en THF anhidro (143 ml, 2,7v) a -78 °C se cargó *n*-BuLi (206 ml de una solución 2,5 M en hexanos, 516 mmol, 4,0 eq) gota a gota. La reacción se agitó durante 15 min a -78 °C, tras lo cual se añadió TMSCl (84,0 g, 99,0 ml, 774 mmol, 6,0 eq). Se añadió gota a gota a -78 °C una solución del compuesto **2** (52,5 g, 129 mmol, 1,0 eq) en THF anhidro (322 ml, 6,2v). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La reacción se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota una solución de I₂ (45,8 g, 181 mmol, 1,4 eq) en THF anhidro (401 ml, 7,6v). La reacción se agitó durante 0,5 h a -78 °C. La reacción se vertió en una solución acuosa de NH₄Cl al 10 % (600 ml) y se diluyó con MTBE (600 ml). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con MTBE (2 × 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa al 10 % de Na₂S₂O₃ (2 × 400 ml), salmuera (400 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para dar 118 g de compuesto **3** en bruto como una goma amarilla. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El compuesto **3** se aisló como una mezcla ~1:1 de diastereómeros: ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 4,48 (dd, *J* = 12,3, 3,8 Hz, 0,5 H), 4,37 (dd, *J* = 11,2, 4,0 Hz, 0,5 H), 3,79 - 3,72 (comp, 6 H), 3,41 (tt, *J* = 10,2, 4,5 Hz, 1 H), 2,60 - 2,47 (m, 0,5 H), 2,32 (q, *J* = 13,1 Hz, 1 H), 2,18 (ddd, *J* = 14,4, 11,1, 2,7 Hz, 0,5 H), 1,99 - 1,71 (comp, 6 H), 1,70 - 0,95 (comp, 14 H), 0,92 (d, *J* = 6,4 Hz, 1,5 H), 0,89 (d, *J* = 6,5 Hz, 1,5 H), 0,86 (d, *J* = 5,1 Hz, 3 H), 0,67 (s, 1,5 H), 0,59 (s, 1,5 H), 0,16 (s, 9 H), 0,10 (s, 9 H).

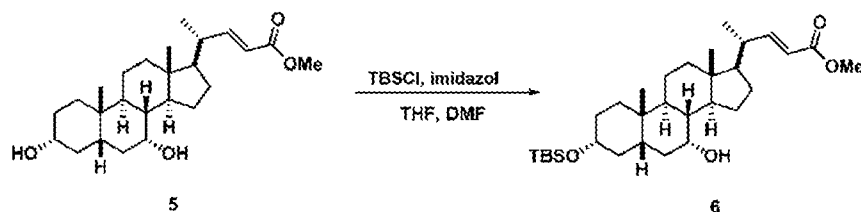
Ejemplo 3. Preparación del compuesto 4 a partir del compuesto 3.



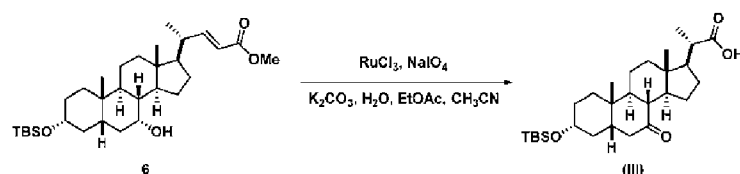
A una solución del compuesto **3** en bruto (87 g, 129 mmol, 1,0 eq) en THF anhidro (1071 ml, 12,3v) se cargó DBU (58,7 g, 58,1 ml, 386 mmol, 3,0 eq) y la reacción se agitó durante 48 horas. La reacción se apagó con NH₄Cl acuoso al 10 % (600 ml) y se diluyó con MTBE (600 ml). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con MTBE (2 × 300 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para dar 80 g de compuesto **4** en bruto como una goma marrón. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 6,84 (dd, *J* = 15,6, 9,0 Hz, 1 H), 5,72 (d, *J* = 15,6 Hz, 1 H), 3,76 (qd, *J* = 6,8, 6,0, 3,3 Hz, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 3,40 (tt, *J* = 10,8, 4,6 Hz, 1 H), 2,39 - 2,18 (comp, 2 H), 2,00 - 1,11 (m, 18 H), 1,07 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 1,04 - 0,90 (comp, 2 H), 0,86 (s, 3 H), 0,65 (s, 3 H), 0,10 (s, 9 H), 0,07 (s, 9 H).

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

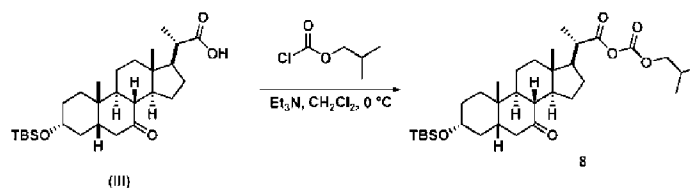
A una solución de compuesto 4 en bruto (70,6 g, 129 mmol, 1,0 eq) en THF anhidro (334 ml, 4,7v) se cargó HCl 4M en 1,4-dioxano (33,4 ml, 0,47v) y la reacción se agitó durante 16 horas. La reacción se concentró a presión reducida y se codestiló con DCM (1 × 400 ml). La goma marrón resultante se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con hexanos/acetona (5 % acetona → 35 % acetona, columna de 2 × 330 g) para dar el compuesto 5 (32,2 g, 80,0 mmol, 62 % de rendimiento en 4 etapas. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 6,83 (dd, *J* = 15,6, 9,0 Hz, 1 H), 5,73 (dd, *J* = 15,6, 0,9 Hz, 1 H), 3,84 (q, *J* = 3,1 Hz, 1 H), 3,71 (s, 3H), 3,51 - 3,40 (m, 1 H), 2,33 - 2,13 (comp, 2 H), 2,03 - 1,91 (comp, 2 H), 1,91 - 1,78 (comp, 2 H), 1,78 - 1,57 (comp, 4H), 1,55 - 1,11 (comp, 11 H), 1,08 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 0,98 (td, *J* = 14,1, 3,3 Hz, 1 H), 0,90 (s, 3 H), 0,69 (s, 3 H).

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

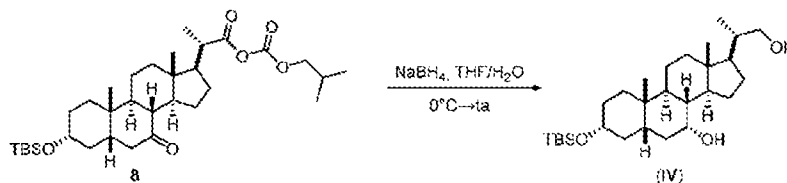
A una solución del compuesto 5 (32,2 g, 80,0 mmol, 1,0 eq) e imidazol (10,8 g, 159 mmol, 2,0 eq) en THF anhidro (166 ml, 5,2v) y DMF (33,2 ml, 1v) a 0 °C se cargó TBSCl (13,2 g, 88,0 mmol, 1,2 eq). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Al finalizar, la reacción se concentró para eliminar la mayor parte del THF. Se diluyó con MTBE (300 ml) y H₂O (300 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con ácido cítrico acuoso al 10 % (150 ml), H₂O (150 ml), NaHCO₃ acuoso saturado (150 ml), H₂O (150 ml) y salmuera (150 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar el compuesto 6 en bruto (44 g) como un sólido amorfo incoloro. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-*d*) δ 6,83 (dd, *J* = 15,6, 9,0 Hz, 1 H), 5,73 (d, *J* = 15,5 Hz, 1 H), 3,83-3,81 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 3,48 - 3,38 (m, 1 H), 2,26 (td, *J* = 8,8, 6,2 Hz, 1 H), 2,19 (td, *J* = 13,3, 11,1 Hz, 1H), 2,02 - 1,10 (comp, 19H), 1,08 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 0,98-0,91 (m, 1 H), 0,89 (s, 3 H), 0,87 (s, 9 H), 0,68 (s, 3 H), 0,04 (s, 6 H).

Ejemplo 6. Preparación del compuesto (III) a partir del compuesto 6.

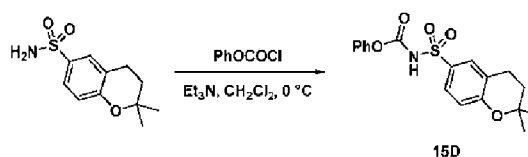
A una solución del compuesto 6 (41,3 g, 80,0 mmol, 1,0 eq) en EtOAc (227 ml, 5,4v) y CH₃CN (227 ml, 5,4v) se añadió una solución de K₂CO₃ (110 g, 796 mmol, 10,0 eq) en H₂O (341 ml, 8,3v). Se añadió RuCl₃ hidratado (0,90 g, 4,0 mmol, 0,05 eq), seguido de NaIO₄ (170 g, 796 mmol, 10,0 eq) y la reacción se agitó enérgicamente o/n hasta que no quedó material de partida por HPLC. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con EtOAc. El filtrado se extinguió con ácido cítrico acuoso al 10 % (600 ml). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (250 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 × 400 ml), salmuera (400 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron hasta unos 400 ml. Se añadieron unos 400 ml de heptano y la mezcla se concentró a presión reducida lentamente a 38 °C para reducir el volumen total a unos 100 ml. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para recoger el sólido, aclarando con hexanos. Este procedimiento de cristalización se repitió una vez para producir un segundo lote de material. En total compuesto (III) (12,0 g, 25,1 mmol, 76 % de rendimiento) como sólido de color tostado. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 3,56 (tt, *J* = 10,4, 4,7 Hz, 1 H), 2,82 (dd, *J* = 12,3, 5,7 Hz, 1 H), 2,45 - 2,39 (m, 1 H), 2,39 - 2,32 (m, 1 H), 2,27 (dt, *J* = 10,1, 7,2, 3,6 Hz, 1 H), 1,99 - 1,75 (m, 5 H), 1,67 - 1,25 (comp, 11 H), 1,23 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 1,17 (s, 3 H), 1,16 - 1,07 (m, 1 H), 0,99 (qd, *J* = 12,1, 6,3 Hz, 1 H), 0,86 (s, 9 H), 0,67 (s, 3 H), 0,03 (s, 6 H).

Ejemplo 7. Preparación del compuesto 8 a partir del compuesto (III).

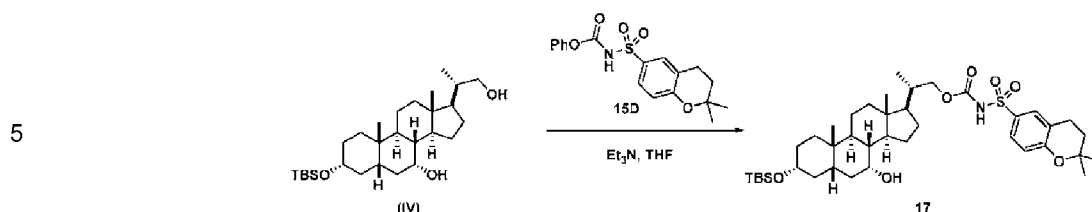
Se añadió gota a gota cloroformiato de isobutilo (10,51 ml, 81 mmol) a una solución del compuesto (III) (32,2 g, 67,5 mmol) y Et₃N (14,12 ml, 101 mmol) en DCM (225 ml) a 0 °C. El compuesto (III) se disolvió en DCM (225 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. La reacción se diluyó con MBTE (500 ml), se lavó con agua (2 × 500 ml), salmuera (500 mL), se secó (MgSO₄) y se concentró para dar el compuesto 8 como una goma naranja, que se utilizó directamente en el paso siguiente. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 4,04 (d, *J* = 6,7 Hz, 2 H), 3,55 (tt, *J* = 10,4, 4,7 Hz, 1 H), 2,82 (dd, *J* = 12,6, 6,0 Hz, 1 H), 2,50 (dq, *J* = 10,3, 6,8 Hz, 1 H), 2,36 (t, *J* = 11,3 Hz, 1 H), 2,27 (dddd, *J* = 12,9, 10,1, 7,1, 3,2 Hz, 1 H), 2,11 - 1,32 (comp, 15 H), 1,31-1,24 (m, 1H), 1,28 (d, *J* = 6,9 Hz, 3 H), 1,18 (s, 3 H), 1,17-1,09 (m, 1 H), 1,07 - 0,99 (m, 1 H), 1,00-0,94 (m, 1 H), 0,97 (d, *J* = 6,7 Hz, 6 H), 0,86 (s, 9 H), 0,68 (s, 3 H), 0,03 (s, 6 H).

Ejemplo 8. Preparación del compuesto (IV) a partir del compuesto 8.

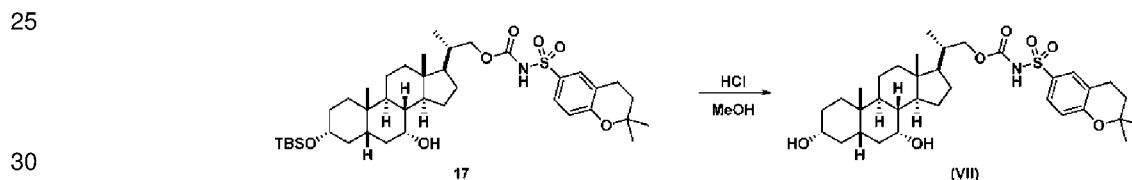
Se añadió NaBH₄ (5,11 g, 135 mmol) a una solución del compuesto 8 (38,9 g, 67,5 mmol) en THF (270 ml)/H₂O (67,5 ml) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 h y se añadió una segunda porción de NaBH₄ (5,11 g, 135 mmol). La reacción se agitó durante toda la noche, calentándose lentamente hasta ta. Se completó la reacción por CCF y HPLC. La reacción se enfrió hasta 0 °C, se diluyó con EtOAc (300 ml) y se extinguió con ácido cítrico al 10 % (300 ml). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para dar el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna eluyendo con hexanos/acetona (0 % acetona → 25 % acetona, columna de 330 g) para dar el compuesto (IV) (26,2 g, 56,4 mmol, 84 % de rendimiento) como un sólido amorfo incoloro. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 3,83 (q, *J* = 3,1 Hz, 1 H), 3,64 (dd, *J* = 10,4, 3,3 Hz, 1 H), 3,48 - 3,38 (m, 1 H), 3,35 (dd, *J* = 10,5, 7,1 Hz, 1 H), 2,19 (td, *J* = 13,3, 11,0 Hz, 1 H), 2,03 - 1,73 (comp, 5 H), 1,72 - 1,08 (comp, 15 H), 1,04 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 0,94 (td, *J* = 14,5, 3,3 Hz, 1 H), 0,89 (s, 3 H), 0,88 (s, 9 H), 0,67 (s, 3 H), 0,04 (s, 6 H).

Ejemplo 9. Síntesis del compuesto 15D.

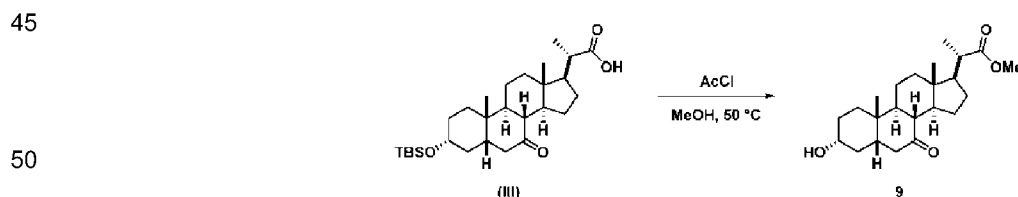
A una suspensión de 2,2-dimetilcromano-6-sulfonamida (65 g, 269 mmol, 1,0 eq) y Et₃N (82 g, 113 ml, 808 mmol, 3,0 eq) en CH₂Cl₂ anhidro (673 ml, 10v) a 0 °C se cargó PhOCOCI (50,6 g, 40,6 ml, 323 mmol, 1,2 eq). La reacción se agitó a 0 °C durante 3 horas. Una vez completada, la reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (400 ml). La mezcla se lavó con H₂O fría (1000 ml), ácido cítrico acuoso frío al 10 % (2 × 500 ml) y salmuera (1000 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró hasta aproximadamente 500 ml de volumen total. Se añadieron hexanos (500 ml) y la solución se concentró hasta aproximadamente 250 ml de volumen total. La mezcla se enfrió hasta ta. El precipitado resultante se recogió por filtración, aclarando con hexanos (3 × 100 ml), y se secó al vacío para dar el compuesto 15D (72,5 g, pureza HPLC, ELSD: 98,8 %, pureza HPLC UV₂₄₀: 85,7 %) como sólido tostado. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,85 - 7,74 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,40 - 7,29 (m, 2H), 7,27 - 7,18 (m, 1H), 7,11 - 7,02 (m, 2H), 6,86 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 2,82 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 1,84 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 1,36 (d, *J* = 2,1 Hz, 6H).

Ejemplo 10. Preparación del compuesto 17 a partir del compuesto (IV).

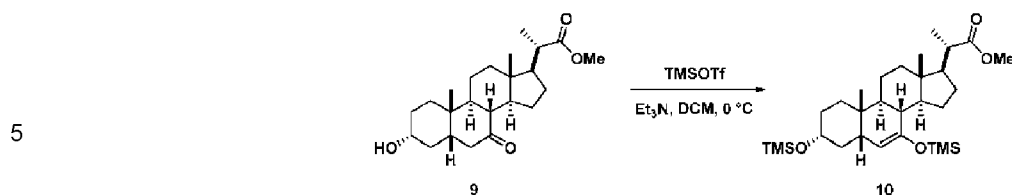
10 El compuesto **15D** (17,46 g, 48,3 mmol) se añadió a una solución del compuesto **(IV)** (21,8 g, 46,9 mmol) y trietilamina (19,61 ml, 141 mmol) en THF seco (188 ml) a ta. La mezcla de reacción comenzó en una solución transparente. Después de aproximadamente una hora, se formaron lotes de precipitación sólida. Después de agitar a temperatura ambiente por ~2 horas, la mezcla de reacción se diluyó con MTBE (150 ml) y se agitó a 35 °C por ~45 min para permitir que el precipitado sólido envejeciera. Después, la mezcla de suspensión se concentró lentamente a vacío reducido para eliminar ~80 ml del disolvente. La solución restante con precipitado sólido se enfrió hasta ta lentamente y se envejeció durante la noche. Después, el sólido se recogió por filtración, se enjuagó con MTBE y se secó a alto vacío para proporcionar ~30 g de compuesto sólido de hielo **17** como forma de sal de NEt_3 . El compuesto **17** obtenido, sal de NEt_3 (~30 g) se repartió en EtOAc 500 ml/ácido cítrico al 10 % (300 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con agua, NaHCO_3 sat., salmuera seca y concentrada para proporcionar el compuesto **17** (27,7 g, 87 % de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,75 - 7,64 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 6,82 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,81 - 3,68 (m, 2H), 3,39 (m, 1H), 2,79 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,14 (td, J = 13,2, 11,1 Hz, 1H), 1,97 - 1,67 (m, 6H), 1,67 - 1,32 (m, 10H), 1,31 (s, 6H), 1,31-0,99 (m, 6H), 0,97 - 0,87 (m, 4H), 0,84 (s, 12H), 0,60 (s, 3H), 0,00 (s, 6H).

Ejemplo 11. Preparación del compuesto (VII) a partir del compuesto 17.

35 Se añadió gota a gota una solución premezclada de HCl conc. (294 mg, 2,98 mmol) en MeOH (5 ml) a una solución de compuesto **17** (21,84 g, 29,8 mmol) en MeOH (120 ml) a ta. La reacción se agitó a ta durante ~30 min y se monitorizó mediante CCF y HPCL. Una vez completado, se añadió una solución de NaOH al 50 % (239 mg, 2,98 mmol) en agua (1 ml) y la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. El sólido en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con (220 g de SiO_2 , 100 % de hexanos a 50 % de acetona/hexanos, el producto salió alrededor del 50 % de acetona/hexanos) para dar el compuesto **(VII)** (15 g, 81 % de rendimiento). CL-EM (m/z , ES $^-$): 616,33 [M-1]. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,79 - 7,68 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 6,87 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,12 (dd, J = 10,5, 3,3 Hz, 1H), 3,87 - 3,74 (m, 2H), 3,48 (m, 1H), 2,83 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,28 - 2,13 (m, 1H), 2,04 - 1,89 (m, 2H), 1,88-1,79 (m, 4H), 1,78 - 1,59 (m, 4H), 1,55 (s, 3H), 1,48 - 1,36 (m, 3H), 1,36 (s, 6H), 1,37 - 1,23 (m, 3H), 1,25 - 1,06 (m, 3H), 1,05 - 0,92 (m, 4H), 0,90 (s, 3H), 0,65 (s, 3H).

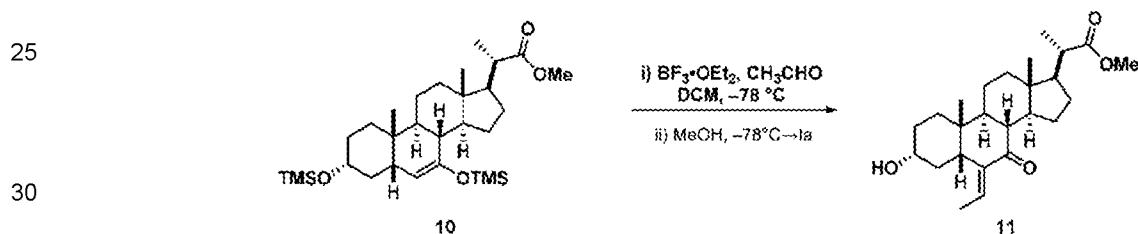
Ejemplo 12. Preparación del compuesto 9 a partir del compuesto (III).

55 A una suspensión del compuesto **(III)** (15,2 g, 31,9 mmol, 1,0 eq) en MeOH (91 ml, 6 V) a 0 °C se le cargó AcCl (12,5 g, 11,3 ml, 159 mmol, 5,0 eq) en gota a gota. La solución resultante se calentó a 50 °C durante 24 horas. La reacción se concentró y el sólido marrón resultante se repartió entre EtOAc (250 ml) y NaHCO_3 acuoso sat. (250 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con H_2O (200 ml) y salmuera (200 ml). La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró hasta aproximadamente 100 ml. Se añadieron hexanos (150 ml) y la mezcla se concentró a 40 °C hasta aproximadamente 100 ml de volumen total. La suspensión resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se dejó envejecer o/n. El precipitado se filtró, aclarando con hexanos, para dar el compuesto **9** (8,9 g, 23,6 mmol, 74 % de rendimiento) como un sólido incoloro. ^1H RMN (500 MHz, cloroformo- d) δ 3,65 (s, 3H), 3,67-3,58 (m, 1H), 2,85 (ddd, J = 12,7, 6,1, 1,1 Hz, 1H), 2,48-2,33 (m, 2H), 2,22 (dddd, J = 13,0, 10,2, 7,2, 3,3 Hz, 1H), 2,01 - 1,66 (m, 7H), 1,66 - 1,53 (m, 3H), 1,54 - 1,45 (m, 3H), 1,45 - 1,11 (m, 10H), 1,04 - 0,92 (m, 1H), 0,92 - 0,80 (m, 1H), 0,67 (s, 3H).

Ejemplo 13. Preparación del compuesto 10 a partir del compuesto 9.

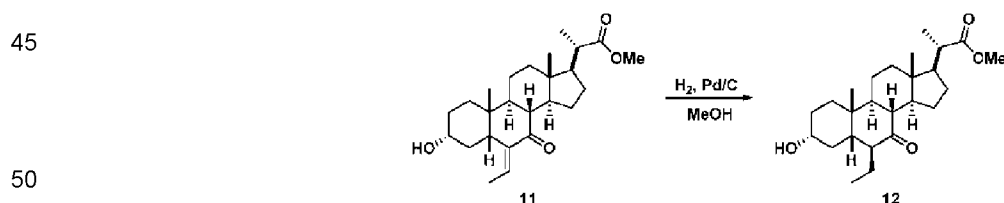
10 A una solución del compuesto **9** (8,7 g, 23,1 mmol, 1,0 eq) y Et₃N (18,7 g, 25,8 ml, 185 mmol, 8,0 eq) en DCM (154 ml, 17v) a 0 °C se le cargó TMSOTf (25,7 g, 20,9 ml, 116 mmol, 5,0 eq) gota a gota. La reacción se agitó durante 1 h a 0 °C y después se vertió en NaHCO₃ acuoso sat. frío (300 ml) y se diluyó con DCM (150 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (2 × 150 ml) y salmuera (150 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se repartió entre hexanos (300 ml) y agua (150 ml). Las fases orgánicas se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (150 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar el compuesto **10** en bruto (11,1 g) como un sólido amorfo incoloro. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El CDCl₃ usado para la H-RMN se pretrató con K₂CO₃ para evitar la descomposición del compuesto **10** mediada por ácidos. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 4,61 (dd, *J* = 5,9, 1,9 Hz, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,44-3,35 (m, 1H), 2,31 (dq, *J* = 10,2, 6,9 Hz, 1H), 1,88 - 1,75 (m, 3H), 1,73 - 1,64 (m, 2H), 1,62-1,50 (m, 3H), 1,48 - 1,37 (m, 3H), 1,37 - 1,02 (m, 7H), 1,08 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,94 (td, *J* = 14,2, 3,2 Hz, 1H), 0,72 (s, 3H), 0,58 (s, 3H), 0,04 (s, 9H), -0,00 (s, 9H).

20

Ejemplo 14. Preparación del compuesto 11 a partir del compuesto 10.

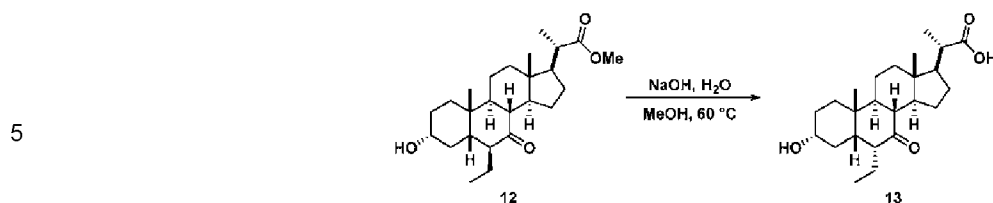
35 A una solución del compuesto **10** (11,1 g, 21,3 mmol, 1,0 eq) y acetaldehído (2,3 g, 3,0 ml, 53,3 mmol, 2,5 eq) en DCM (107 ml, 10v) a -78 °C se cargó BF₃·OEt₂ (13,2 ml, 107 mmol, 5,0 eq) gota a gota. La reacción se agitó a -78 °C durante 4 h, tras lo cual se añadió MeOH (40 ml) gota a gota. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se enfrió hasta 0 °C y cuidadosamente se extinguió con NaHCO₃ sat. acuoso (250 ml) y se diluyó con DCM (150 ml). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (1 × 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (250 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para dar el compuesto **11** en bruto (8,7 g, pureza HPLC: 98,7 %, mezcla de isómeros E/Z) como un sólido amorfo amarillo. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM (*m/z*, ES⁺): 403,29 [M+H].

40

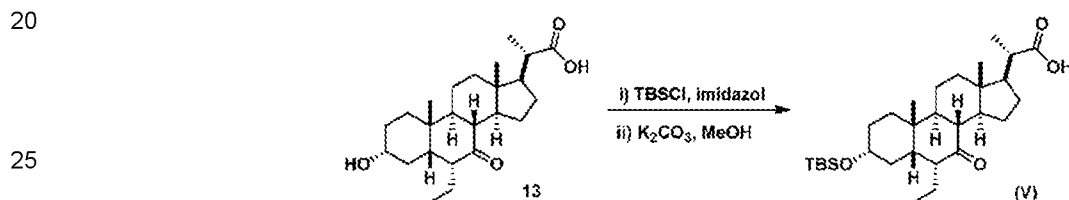
Ejemplo 15. Preparación del compuesto 12 a partir del compuesto 11.

55 A una solución de compuesto **11** en bruto (8,6 g, 21,3 mmol, 1,0 eq) en MeOH (71 ml, 12,4v) se le cargó Pd/C al 10 % (H₂O al 50 %, 2,3 g, 0,25 en peso). La reacción se evacuó y se volvió a llenar con H₂ (3x). La reacción se agitó durante 72 h, se diluyó con EtOAc y se filtró a través de CELITE®. El filtrado se concentró para dar el compuesto **12** en bruto (8,1 g, pureza HPLC: 98,0 %) como un sólido amorfo incoloro. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 3,58 (s, 3H), 3,53-3,47 (m, 1H), 2,49 (dd, *J* = 12,0, 10,7 Hz, 1H), 2,35 (dq, *J* = 10,4, 6,8 Hz, 1H), 2,19 - 2,04 (m, 1H), 1,93 - 1,79 (m, 3H), 1,79 - 1,64 (m, 4H), 1,64-1,54 (m, 3H), 1,53 - 1,35 (m, 4H), 1,32 - 1,15 (m, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,13 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 0,92-0,82 (m, 1H), 0,78 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,61 (s, 3H).

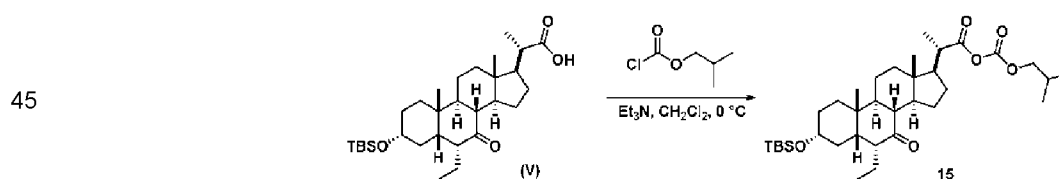
60

Ejemplo 16. Preparación del compuesto 13 a partir del compuesto 12.

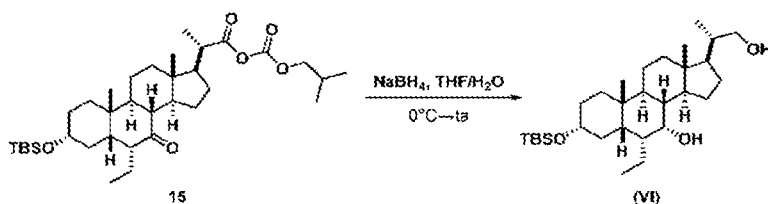
10 A una solución de compuesto **12** en bruto (80 g, 19,8 mmol, 1,0 eq) en MeOH (99 ml, 12,3v) y H₂O (24,7 ml, 3,1v) se le cargó NaOH acuoso al 50 % (7,9 ml, 98,9 mmol, 5,0 eq) y la reacción se agitó a 60 °C durante 24 horas. La reacción se enfrió hasta 0 °C y se acidificó (pH ~1-2) con HCl 1M. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para dar el compuesto **13** en bruto (7,5 g, pureza HPLC: 98,0 %) en forma de un sólido amorfo amarillo pálido. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 3,45-3,36 (m, 1H), 2,55 (q, *J* = 6,2 Hz, 1H), 2,34 - 2,16 (m, 1H), 2,14-2,05 (m, 1H), 1,85 - 1,52 (m, 8H), 1,36 (dddt, *J* = 23,7, 9,8, 5,5, 3,3 Hz, 3H), 1,29 - 1,18 (m, 1H), 1,17 - 1,06 (m, 9H), 1,06 - 0,91 (m, 2H), 0,90 - 0,72 (m, 2H), 0,66 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 0,54 (s, 3H).

Ejemplo 17. Preparación del compuesto (V) a partir del compuesto 13.

30 A una solución de compuesto **13** en bruto (7,7 g, 19,8 mmol, 1,0 eq) en THF (65,9 ml, 8,5v) y DMF (16,5 ml, 2,1v) a 0 °C se le cargó imidazol (8,1 g, 119 mmol, 6,0 eq) y TBSCl (6,6 g, 43,5 mmol, 2,2 eq). Se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadieron metanol (16,5 ml, 2,1v) y K₂CO₃ (1,4 g, 9,9 mmol, 0,5 eq) y la reacción se agitó durante 2 horas. La reacción se acidificó cuidadosamente con ácido cítrico acuoso al 10 % (200 ml) y se diluyó con EtOAc (200 ml). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (3 x 100 ml) y salmuera (100 ml), después se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para dar un sólido amarillo. Este sólido se recristalizó de CH₂Cl₂/hexanos para dar el compuesto (**V**) (7,1 g, 71 % de rendimiento en 5 etapas de pureza por HPLC: 98,2 %). ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,78 (s a, 1H), 3,50-3,43 (m, 1H), 2,63 (q, *J* = 6,3 Hz, 1H), 2,41-2,34 (m, 1H), 2,26-2,19 (m, 1H), 1,91-1,82 (m, 3H), 1,81 - 1,65 (m, 3H), 1,64 - 1,27 (m, 8H), 1,25-1,16 (7H), 1,14-1,07 (m, 2H), 1,01 - 0,86 (m, 3H), 0,83 (s, 9H), 0,78 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 0,65 (s, 3H), -0,00 (s, 6H).

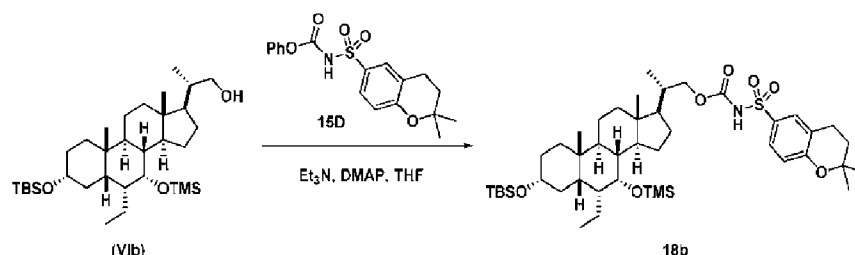
Ejemplo 18. Preparación del compuesto 15 a partir del compuesto (V).

50 A una solución del compuesto (**V**) (7,1 g, 14,1 mmol, 1,0 eq) en DCM (46,9 ml, 6,6v) a 0 °C se le cargó Et₃N (2,1 g, 2,9 ml, 21,1 mmol, 1,5 eq) y cloroformato de isobutilo (2,3 g, 2,2 ml, 16,9 mmol, 1,2 eq) y la reacción se agitó durante 30 min a 0 °C. La reacción se diluyó con MBTE (150 ml) y se lavó con agua (2 x 100 ml), salmuera (100 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró para dar el compuesto **15** en bruto (9,0 g, pureza HPLC: 99,1 %) como un sólido amorfo naranja. La muestra en bruto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 19. Preparación del compuesto (VI) a partir del compuesto 15.

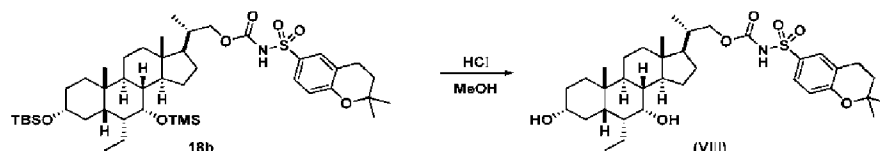
A una solución del compuesto **15** en bruto (8,5 g, 14,1 mmol, 1,0 eq) en THF (47 ml, 5,5v) y H₂O (23 ml, 2,7v) a 0 °C se cargó NaBH₄ (1,1 g, 28,1 mmol, 2,0 eq) y la reacción se agitó durante 30 min a 0 °C. Se añadió NaBH₄ (1,1 g, 28,1 mmol, 2,0 eq) y la reacción se agitó durante toda la noche, calentándose lentamente hasta TA. La reacción se enfrió hasta 0 °C, se diluyó con EtOAc (85 ml) y se apagó cuidadosamente con ácido cítrico al 10 % (85 ml). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para dar el compuesto (**VI**) (6,9 g, pureza HPLC: 95,8 %) en forma de un sólido amorfo amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 3,71 - 3,52 (m, 2H), 3,44 - 3,20 (m, 2H), 1,91 (dt, *J* = 12,3, 2,9 Hz, 1H), 1,76 (dtd, *J* = 20,6, 10,0, 4,5 Hz, 4H), 1,62 (ddp, *J* = 9,8, 6,8, 3,8, 3,0 Hz, 2H), 1,58 - 1,27 (m, 8H), 1,27 - 1,05 (m, 5H), 1,00 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 0,94 (dd, *J* = 14,3, 3,6 Hz, 1H), 0,90 - 0,85 (m, 4H), 0,84 (s, 9H), 0,63 (s, 3H), -0,00 (s, 6H).

Ejemplo 20. Preparación del compuesto 18b a partir del compuesto (VIb).



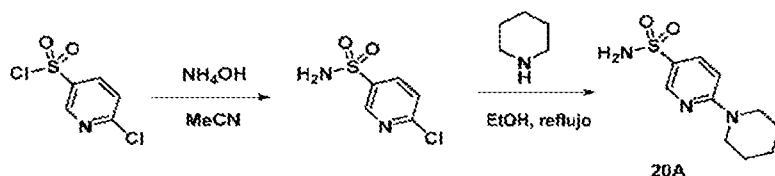
A una solución agitada de (**VIb**) (22,33 g, 39,5 mmol) y **15D** (20 g, 55,3 mmol) en THF (180 ml) a TA se añadió TEA (8,26 ml, 59,3 mmol), seguido de DMAP (0,966 g, 7,91 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta 50 °C y se agitó durante 2 h a 50 °C, se enfrió hasta TA, se apagó con ácido cítrico al 3 % y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se concentraron *in vacuo*, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando hexano/EtOAc (100/0 a 70/30, 15 min) para dar un producto como espuma blanca. 32,2 g de compuesto **18b**. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,71 - 7,61 (m, 2H), 7,19 - 7,16 (m, 1H), 6,83 - 6,72 (m, 1H), 4,06 (dd, *J* = 10,3, 3,4 Hz, 1H), 3,65 (dd, *J* = 10,5, 8,1 Hz, 1H), 3,56 (s, 1H), 3,26 (dt, *J* = 10,9, 6,7 Hz, 1H), 2,75 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 1,88 - 1,70 (m, 5H), 1,74 - 1,46 (m, 4H), 1,46 - 1,36 (m, 4H), 1,35 - 1,13 (m, 12H), 1,09 (m, 4H), 0,99 - 0,91 (m, 2H), 0,95 - 0,76 (m, 9H), 0,92 - 0,74 (m, 21H), 0,81 (s, 9H), 0,54 (s, 3H), 0,00 (s, 9H), -0,03 (s, 6H).

Ejemplo 21. Preparación del compuesto (VIII) a partir del compuesto 18b.



A una solución agitada de **18b** (32 g, 38,4 mmol) en MeOH (180 ml) a TA se añadió HCl (0,316 ml, 3,84 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 1 hora, se extinguió con 0,6 ml de NaOH 6 N y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando hexano/acetona (100/0 a 50/50, 20 min) para dar el compuesto (VIII) como sólido blanco (21 g, 85 %). CL-EM (*m/z*, ES⁺): 644,36 [M-1]. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,71 - 7,55 (m, 3H), 6,79 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,04 (dd, *J* = 10,4, 3,3 Hz, 1H), 3,76 - 3,57 (m, 2H), 3,34 (tt, *J* = 10,5, 5,1 Hz, 1H), 2,75 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 1,88 - 1,70 (m, 5H), 1,74 - 1,46 (m, 4H), 1,46 - 1,36 (m, 4H), 1,35 - 1,13 (m, 12H), 1,09 (m, 4H), 0,99 - 0,91 (m, 2H), 0,95 - 0,76 (m, 9H), 0,57 (s, 3H).

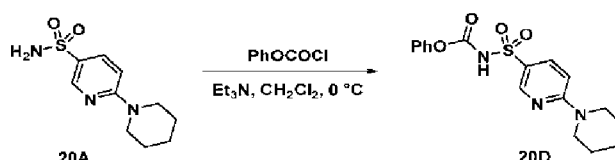
Ejemplo 22. Síntesis de 20A



Se añadió gota a gota una solución de cloruro de 6-cloropiridina-3-sulfonilo (50 g) en MeCN (75 ml) a NH₄OH acuoso (28-30 %, 125 ml) a 0 °C (baño de hielo) (exotérmico). Después de la adición, se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó durante otros 45 min. A continuación, se volvió a enfriar a 0 °C, se apagó con agua y se acidificó con HCl al 37 % (120 ml) hasta pH 1-2. La mezcla se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto (40 g) se secó durante la noche a alto vacío y se usó directamente para la siguiente etapa.

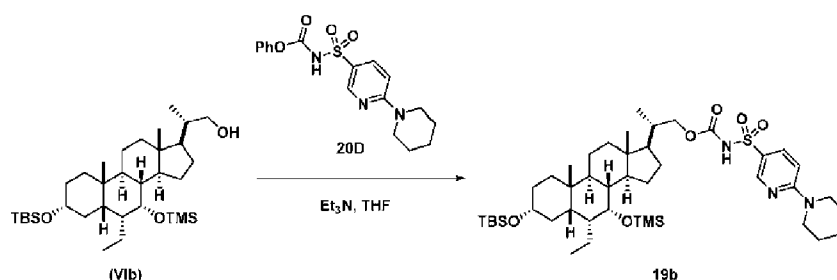
El producto en bruto, 6-cloropiridina-3-sulfonamida (79 g), se suspendió en primer lugar en EtOH (560 ml) y luego se añadió lentamente piperidina (85 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 22 h, se enfrió a ta y los sólidos precipitados (después del envejecimiento en 3 h) se recogieron por filtración y se enjuagaron con EtOH, y se secaron. Los sólidos se purificaron adicionalmente mediante mezclado con agua, filtración y lavado con agua, y después se secaron para dar el compuesto **20A** como un sólido blanco (94 g, 95 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,42 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J* = 9,2, 2,6 Hz, 1H), 7,15 (s, 2H), 6,91 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 3,64 (dd, *J* = 6,5, 4,4 Hz, 4H), 1,64 (qd, *J* = 6,2, 5,8, 3,4 Hz, 2H), 1,53 (tq, *J* = 7,9, 4,8, 4,1 Hz, 4H).

Ejemplo 23. Preparación del compuesto 20D a partir del compuesto 20A



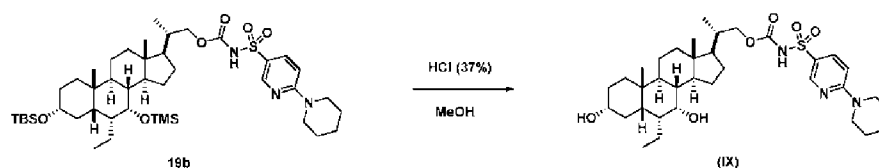
Se añadió cloroformiato de fenilo (24,95 ml, 199 mmol) gota a gota a una suspensión de **20A** (40 g, 166 mmol) y TEA (69,3 ml, 497 mmol) en DCM (400 ml) a 0 °C. La suspensión se volvió transparente durante la adición de cloroformiato de fenilo (aproximadamente a mitad de camino) y luego turbia de nuevo. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 2h, luego se diluyó con DCM (700 ml), se lavó con agua (2x700 ml) y ácido cítrico al 10 % (2x400 ml), la fase orgánica se separó rápidamente (precipitación formada rápidamente después del segundo lavado con ácido cítrico al 10 %) y los sólidos formados (después de 30 minutos de envejecimiento) se filtraron y se enjuagaron con DCM, y se secaron para dar 29 g de compuesto **20D**. El filtrado se concentró hasta 200 ml y los sólidos se filtraron, se lavaron con DCM y se secaron para obtener otros 19 g del compuesto **20D** (48 g en total, rendimiento del 80 %). ¹H RMN (400 MHz, cloroformio-*d*) δ 8,71 (dd, *J* = 2,6, 0,7 Hz, 1H), 7,96 (dd, *J* = 9,3, 2,6 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,40 - 7,30 (m, 2H), 7,27 - 7,18 (m, 1H), 7,13 - 7,05 (m, 2H), 6,58 (dd, *J* = 9,4, 0,7 Hz, 1H), 3,70 (t, *J* = 5,4 Hz, 4H), 1,77 - 1,59 (m, 6H).

Ejemplo 24. Preparación del compuesto 19b a partir del compuesto (VIb).



A una solución de **20D** (22,83 g, 63,2 mmol) en THF (354 mL) a ta se añadió el compuesto **(VIb)** (34 g, 60,2 mmol), trietilamina (25,2 ml, 181 mmol) y DMAP (0,735 g, 6,02 mmol). La suspensión resultante se calentó hasta 50 °C y se agitó durante 4 h (la mezcla fue casi transparente), después se enfrió a ta y se diluyó con EtOAc (1000 ml). La mezcla se lavó con ácido cítrico al 3 % y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando hexano/acetona (100/0 a 65/35, 25 min) para dar el compuesto **19b** (49 g, - 93 % de rendimiento) como una espuma blanca que contenía una pequeña cantidad de fenol (producto secundario). ¹H RMN (400 MHz, cloroformio-*d*) δ 8,62 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,99-7,94 (m, 1H), 7,19 - 7,14 (m, 1H), 6,62 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,08 (dd, *J* = 10,4, 3,6 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,73 - 3,61 (m, 1H), 3,56 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 3,51 (s, 1H), 3,27 (td, *J* = 10,8, 5,3 Hz, 1H), 1,94 - 1,58 (m, 12H), 1,54 - 1,45 (m, 2H), 1,44 (s, 1H), 1,38 (s, 1H), 1,39 - 1,25 (m, 2H), 1,28 - 1,11 (m, 3H), 1,14 - 0,93 (m, 3H), 0,97 - 0,84 (m, 4H), 0,79 (d, *J* = 10,3 Hz, 16H), 0,78-0,74 (m, 6H), 0,57 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 0,55 (s, 2H), 0,00 (s, 9H), -0,03 (s, 6H).

Ejemplo 25. Preparación del compuesto (IX) a partir del compuesto 19b.



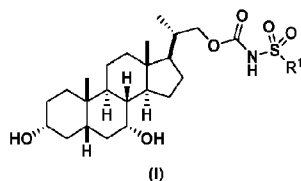
A una solución de **19b** (49 g, 58,9 mmol) en MeOH (294 ml) a TA se le añadió HCl (1,450 ml, 17,66 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 h, después se neutralizó con hidróxido de sodio (50 %) (0,933 ml, 17,66 mmol) en 2 ml de agua y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando hexano/acetona (100/0 hasta 50/50, 15 min) para dar un producto como una espuma blanca, que se siguió 3 Veces con etanol para eliminar

la acetona residual. La espuma blanca resultante se liofilizó durante 7 días para proporcionar el compuesto **(IX)** (32 g, 84 %). CL-EM (m/z, ES⁺): 646,39 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,70 (s, 1H), 8,46 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 9,3, 2,7 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,33 (d, *J* = 18,4 Hz, 1H), 4,05 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,98 (dd, *J* = 10,6, 3,4 Hz, 1H), 3,74 (dd, *J* = 10,6, 7,0 Hz, 1H), 3,68 (t, *J* = 5,5 Hz, 4H), 3,52 - 3,41 (m, 2H), 3,14 (s, 1H), 1,89 - 1,74 (m, 2H), 1,74 - 1,60 (m, 6H), 1,61 - 1,51 (m, 6H), 1,44 (td, *J* = 14,7, 8,4 Hz, 4H), 1,41 - 1,25 (m, 2H), 1,28 - 1,00 (m, 7H), 1,02 - 0,88 (m, 2H), 0,92 - 0,79 (m, 9H), 0,59 (s, 3H).

5

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I):



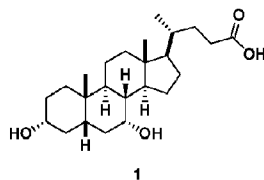
en donde

R¹ se selecciona del grupo que consiste en:

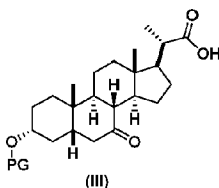
- 1) alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido;
- 2) alqueno C₂-C₈ sustituido o no sustituido;
- 3) alquino C₂-C₈ sustituido o no sustituido;
- 4) cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido;
- 5) arilo sustituido o no sustituido;
- 6) arilalquilo sustituido o no sustituido;
- 7) heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros sustituido o no sustituido;
- 8) heteroarilo sustituido o no sustituido;
- 9) heteroarilalquilo sustituido o no sustituido; y
- 10) NR_aR_b, en donde R_a y R_b se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₈ sustituido o no sustituido, alquino C₂-C₈ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido; alternatively R_a y R_b se toman junto con el átomo de nitrógeno al que se unen para formar un anillo heterocíclico de 3 a 12 medias;

comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

- (1a) convertir el compuesto 1,

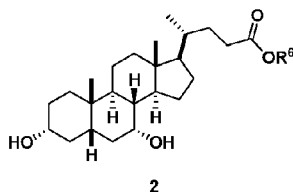


en el compuesto (III)



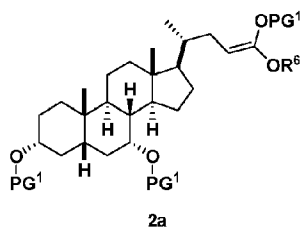
en donde PG es un grupo protector de hidroxilo,
en donde dicha conversión comprende las etapas de

- (1ai) hacer reaccionar el compuesto 1 con un alcohol C₁-C₆ bajo catálisis ácida para producir el compuesto 2,

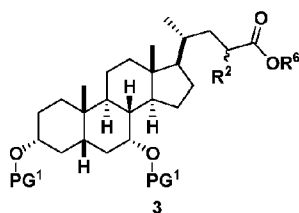


en donde R⁶ es alquilo C₁-C₆;

(1aii) hacer reaccionar el compuesto **2** con una base fuerte en presencia de un agente protector de hidroxilo para producir un compuesto de fórmula **2a**,



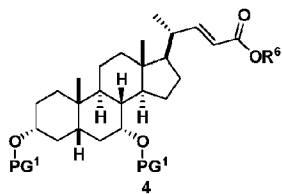
y hacer reaccionar el compuesto de fórmula **2a** con un agente de halogenación para producir el compuesto **3**,



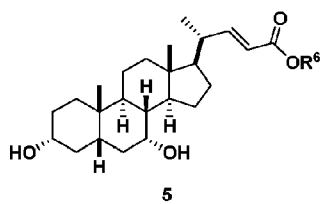
en donde

PG¹ es un grupo protector de hidroxilo; y
R² se selecciona de Br, I y Cl;

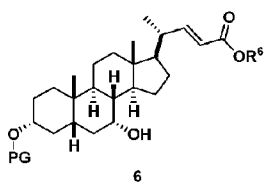
(1aiii) hacer reaccionar el compuesto **3** con una base orgánica para eliminar HR² y producir el compuesto **4**,



(1aiv) desproteger el compuesto **4** para producir el compuesto **5**,

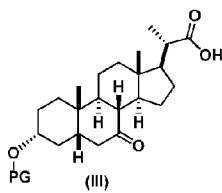


(1av) hacer reaccionar el compuesto **5** con un agente protector de hidroxilo para producir el compuesto **6**:

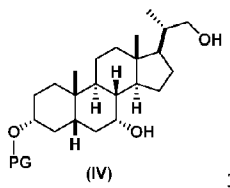


; y

(1avi) escindir oxidativamente y oxidar el compuesto **6** en presencia de una base para producir el compuesto de fórmula (III):



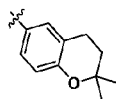
(2a) convertir el compuesto (III) en el compuesto (IV)



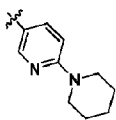
y

(3a) convertir el compuesto (IV) en el compuesto (I).

2. El procedimiento según la reivindicación 1, en donde R_1 es

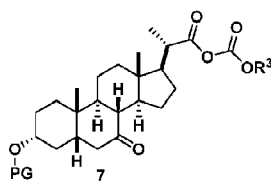


o



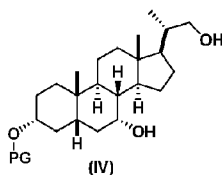
3. El procedimiento según la reivindicación 1 o 2, en donde la etapa (2a) comprende:

(2ai) hacer reaccionar el compuesto (III) con un compuesto de la fórmula $R^3OC(O)Cl$ en presencia de una base para producir el compuesto 7:



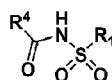
en donde R^3 es un grupo alquilo; y

(2aii) reducir el compuesto 7 para producir el compuesto (IV):



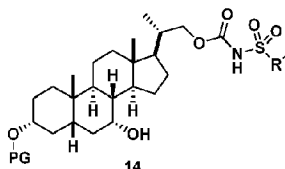
4. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la etapa 3a comprende:

(3ai) hacer reaccionar el compuesto IV con un compuesto de fórmula 15E,



15E

en donde R^4 es imidazol-1-ilo, alquil-O-aril-O, Cl o $-CCl_3$, en presencia de una base orgánica, para producir un compuesto de fórmula 14,



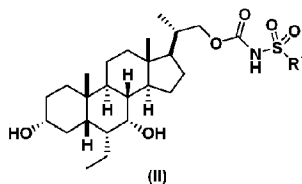
14

y

(3aii)desproteger el compuesto de fórmula 14 para producir el compuesto de fórmula (I).

5. El procedimiento según la reivindicación 4, en donde la etapa 3a(i) se lleva a cabo en un disolvente aprótico a una temperatura de desde aproximadamente 0 °C hasta aproximadamente 80 °C.

6. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (II):



(II)

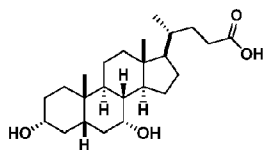
en donde

R^1 se selecciona del grupo que consiste en:

- 1)alquilo C_1-C_8 sustituido o no sustituido;
- 2)alqueno C_2-C_8 sustituido o no sustituido;
- 3)alquino 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 de 3 a 12 miembros sustituido o no sustituido;
- 8)heteroarilo sustituido o no sustituido;
- 9)heteroarilalquilo sustituido o no sustituido; y
- 10) NR_aR_b , en donde R_a y R_b se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8 sustituido o no sustituido, alqueno C_2-C_8 sustituido o no sustituido, alquino C_2-C_8 sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_3-C_8 sustituido o no sustituido; alternativamente R_a y R_b se toman junto con el átomo de nitrógeno al que se unen para formar un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros;

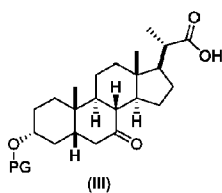
comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

(1a)convertir el compuesto 1,



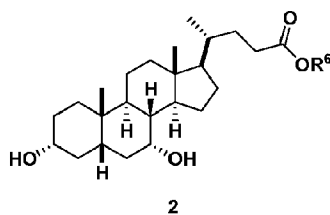
1

en un compuesto de fórmula (III)



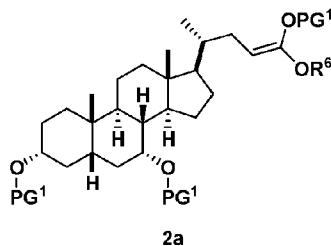
en donde PG es un grupo protector de hidroxilo, en donde la etapa (1a) comprende las etapas de

(1ai) hacer reaccionar el compuesto 1 con un alcohol C₁-C₆ bajo catálisis ácida para producir el compuesto 2,

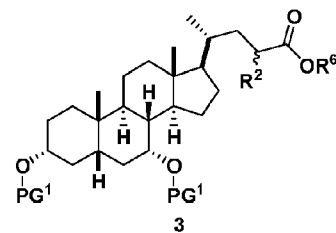


en donde R⁶ es alquilo C₁-C₆;

(1aii) hacer reaccionar el compuesto 2 con una base fuerte en presencia de un agente protector de hidroxilo para producir un compuesto de fórmula 2a,

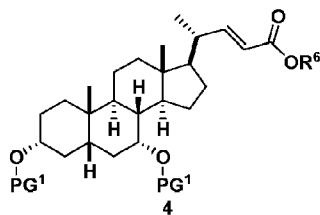


y hacer reaccionar el compuesto de fórmula 2a con un agente de halogenación para producir el compuesto 3,

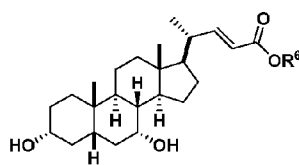


en donde PG¹ es un grupo protector de hidroxilo y R² se selecciona de Br, I y Cl;

(1aiii) hacer reaccionar el compuesto 3 con una base orgánica para eliminar HR² y producir el compuesto 4,

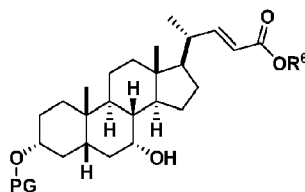


(1aiv) desproteger el compuesto 4 para producir el compuesto 5,



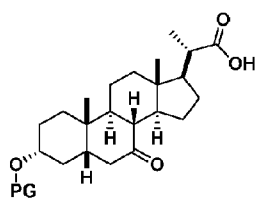
5

(1av) hacer reaccionar el compuesto **5** con un agente protector de hidroxilo para producir el compuesto **6**:



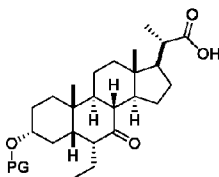
6

y
(1avi) escindir oxidativamente y oxidar el compuesto **6** en presencia de una base para producir el compuesto de fórmula (III):



(III)

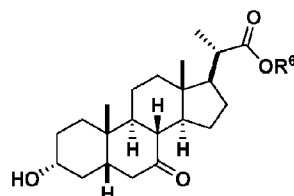
(2b) convertir el compuesto de fórmula (III) en un compuesto de fórmula (V)



(V)

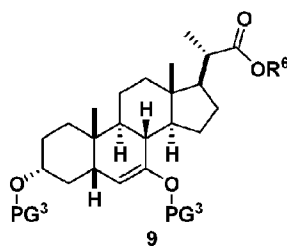
en donde la etapa (2b) comprende

(2bi) hacer reaccionar el compuesto (III) con un alcohol $\text{C}_1\text{-C}_6$ bajo catálisis ácida para producir el compuesto **8**,



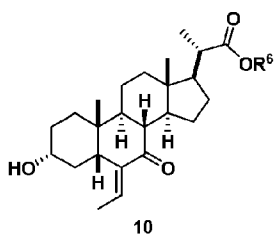
8

(2bii) hacer reaccionar el compuesto **8** con un agente de sililación en presencia de una base para producir el compuesto **9**:

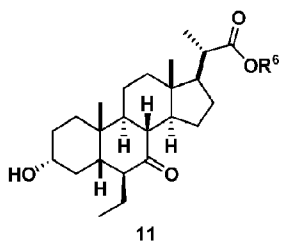


en donde PG³ es un grupo sililo;

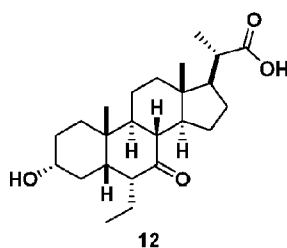
(2biii) hacer reaccionar el compuesto **9** con un acetaldehído en presencia de un ácido de Lewis para producir el compuesto **10**:



(2biv) hidrogenar el compuesto **10** para producir el compuesto **11**:



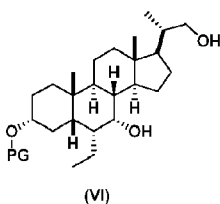
(2Bv) hacer reaccionar el compuesto **11** con una base en un disolvente prótico o una mezcla de un disolvente prótico y un disolvente no prótico para producir el compuesto **12**:



y

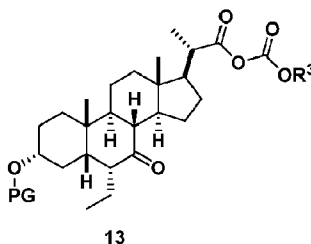
2b(vi) hacer reaccionar el compuesto **12** con un agente protector de hidroxilo para producir el compuesto de fórmula (V);

(3b) convertir el compuesto de fórmula (V) en un compuesto de fórmula (VI)



en donde la etapa (3b) comprende

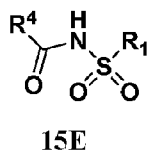
(3bi) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula $R^3OC(O)Cl$ para producir el compuesto de fórmula **13**:



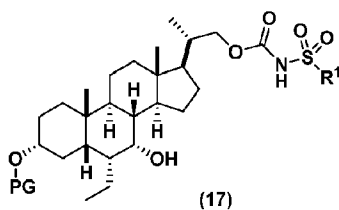
en donde R^3 es un grupo alquilo; y

(3bii) reducir el compuesto **13** para producir el compuesto (VI); y (4b) convertir el compuesto de fórmula (VI) en el compuesto de fórmula (II), en donde la etapa (4b) comprende

(4bi) hacer reaccionar el compuesto VI con un compuesto de fórmula **15E**,



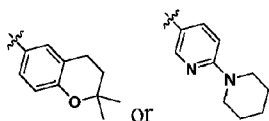
en donde R^4 es imidazol-1-ilo, alquil-O-aril-O, Cl o $-CCl_3$, en presencia de una base orgánica, para producir un compuesto de fórmula **17**,



y

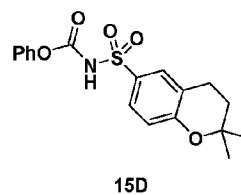
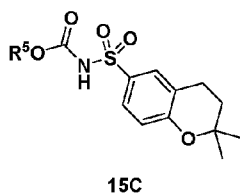
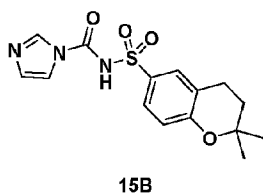
(4bii) desproteger el compuesto de fórmula **17** para producir el compuesto de fórmula (II).

7. El procedimiento según la reivindicación 6, en donde R_1 es



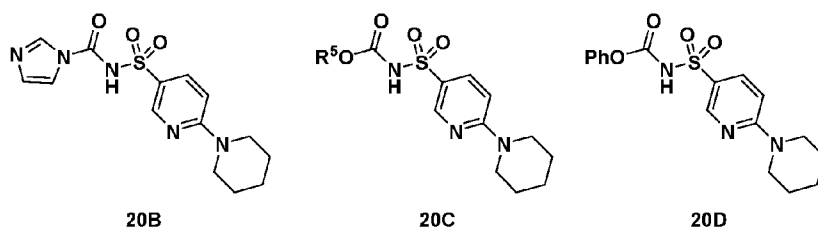
8. El procedimiento según la reivindicación 6, en donde la etapa (4bii) se lleva a cabo en un disolvente aprótico a una temperatura de desde aproximadamente 0 °C hasta aproximadamente 80 °C.

9. El procedimiento según la reivindicación 4 o 6, en donde el compuesto de fórmula **15E** se selecciona de los compuestos **15B**, **15C** y **15D**:



en donde R^5 es alquilo o arilo.

10. El procedimiento según la reivindicación 4 o 6, en donde el compuesto de fórmula 15E se selecciona de los compuestos **20B**, **20C** y **20D**:



en donde R⁵ es alquilo o arilo.

11. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde PG es TBS.