

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 398 502**

51 Int. Cl.:

**C07D 307/92** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.10.2008 E 08842543 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.11.2012 EP 2212307**

54 Título: **Procedimiento sintético de alta pureza para la preparación de intermediarios de éster de ácido dodecahidro-nafto-furanil carbámico**

30 Prioridad:

**24.10.2007 US 164**

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

**19.03.2013**

73 Titular/es:

**MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)  
126 East Lincoln Avenue  
Rahway, NJ 07065-0907, US**

72 Inventor/es:

**LIAO, JING y  
WANG, TAO**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 398 502 T3**

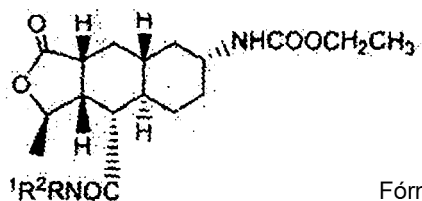
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 sintético de alta pureza para la preparación de intermediarios de éster de ácido dodecahidro-naftofuranil carbámico

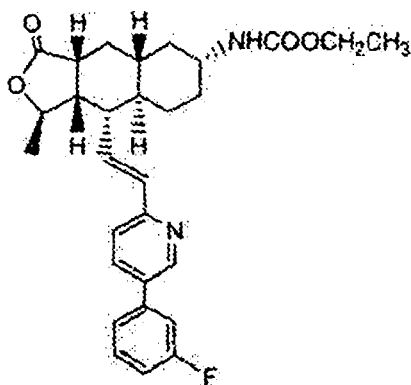
**Campo de la Invención**

- 5 La presente aplicación describe un nuevo procedimiento para preparar compuestos de éster furanil carbámico de Fórmula la con alta pureza, que presentan utilidad, por ejemplo, como intermediarios en la preparación de compuestos análogos de himbacina activos farmacéuticamente.

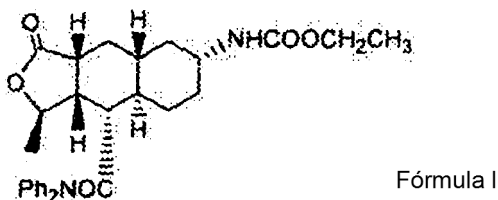
**Antecedentes de la Invención**

- 10 La identificación de cualquier publicación en la presente sección o cualquier sección de la presente solicitud no es una admisión de que dicha publicación pertenezca a la técnica anterior de la presente invención

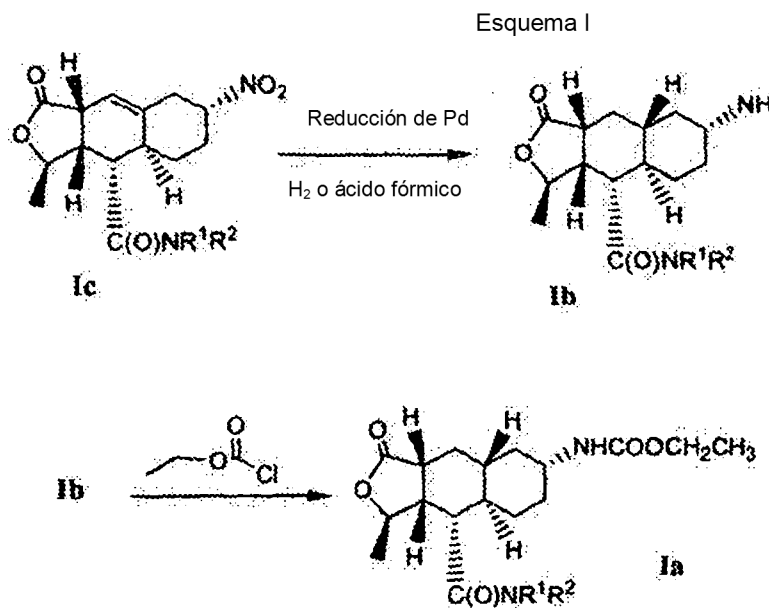
La patente de Estados Unidos N°. 6.063.847 describe análogos de himbacina conocidos por actuar como antagonistas del receptor de trombina que presentan actividad farmacéutica útil, por ejemplo, el compuesto de Fórmula II.



- 15 En algunos esquemas de preparación un compuesto de Fórmula la, por ejemplo, el compuesto de Fórmula I,



- 20 es un intermedio crítico en la preparación de compuestos análogos de himbacina que presentan propiedades farmacéuticas deseables, por ejemplo, el compuesto de Fórmula II. La Solicitud de Patente de N°. de Serie 11/331.324, presentada el 2 de Enero de 2006 y publicada bajo la Publicación N°. 2006/0247450 (la publicación 450), describe en el Ejemplo 7 la preparación del compuesto de Fórmula II a partir del compuesto de Fórmula I. La preparación de los compuestos de intermedio de Fórmula la a partir de materiales de partida disponibles comercialmente se ha conseguido usando síntesis de multi-etapa, por ejemplo, como se describe en la publicación 450, página 13, párrafo [0074] a página 16, párrafo [0078]. Por ejemplo, la publicación 450 describe en la página 8, la preparación de compuestos de Fórmula la de acuerdo con el Esquema I,
- 25



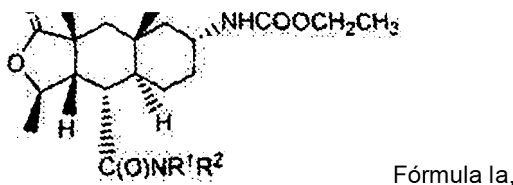
La pureza de los compuestos de Fórmula I proporcionados por medio del procedimiento descrito en la publicación 450 es altamente sensible a la pureza del compuesto precursor de Fórmula Ic (Esquema de referencia I) usado en el procedimiento preparativo. Para un ejemplo, véase la publicación 450 del Ejemplo 7, que comienza en el párrafo [0098]. Cuando se sintetiza de acuerdo con la publicación 450, el producto que comprende el compuesto de Fórmula I requiere un número de recristalizaciones hasta proporcionar de manera consistente el compuesto de Fórmula I que tenía una pureza de estable usada en la síntesis de los compuestos de Fórmula II. Sin purificación, el rendimiento y las propiedades de manipulación del compuesto objetivo también se ven reducidos en gran medida.

El documento 2006/076452 también divulga un procedimiento para la preparación de análogos de himbacina. De manera más particular, el compuesto de Fórmula I se obtiene por medio de hidrogenación del doble enlace de un ácido carbámico seguido de purificación por medio de cromatografía en columna.

**Objetivos y Sumario de la Invención**

A la vista de lo anterior, lo que se necesita es un procedimiento para preparar de manera consistente cantidades de alta pureza de los compuestos intermediarios de Fórmula Ia, por ejemplo, el compuesto de Fórmula I. Además, lo que se necesita es un procedimiento para proporcionar compuestos de Fórmula Ia en los que la pureza del producto sea menos sensible a la pureza de los materiales de precursor y que se minimice la necesidad de las etapas de recristalización para proporcionar de manera consistente compuestos de Fórmula Ia con alta pureza. Lo que se necesita es un procedimiento para proporcionar el compuesto de Fórmula I que se pueda adaptar al tamaño del lote apropiado para la preparación a escala comercial. La presente invención proporciona estos y otros objetivos y/o ventajas.

Un aspecto preferido de la presente invención es un procedimiento para proporcionar una forma purificada del compuesto de Fórmula Ia,



comprendiendo el procedimiento,

- a) proporcionar una solución saturada que comprende el compuesto de Fórmula I en un disolvente que comprende sustancialmente acetona o 2-metil-tetrahidrofurano (2-Me-THF), a una primera temperatura, en la que la primera temperatura se encuentra por encima de temperatura ambiente y está seleccionada para que se encuentre dentro del intervalo apropiado para formar una suspensión que comprende cristales del compuesto de Fórmula I y mantener la solución en dicha primera temperatura durante un período de tiempo suficiente para formar una suspensión del compuesto de Fórmula I, al tiempo que, de manera opcional, se agita la mezcla;
- (b) de manera opcional reducir la temperatura de la suspensión formada en la Etapa "a" hasta una segunda

temperatura, en la que dicha segunda temperatura se encuentra por debajo de temperatura ambiente;  
 (c) de manera opcional agitar la suspensión a partir de la etapa "b" al tiempo que se mantiene a dicha segunda temperatura durante un período de tiempo suficiente para precipitar un producto cristalino que presenta menos de 3,0 % en moles, preferentemente menos de 2,0% en moles de impurezas y que comprende al menos 80% del compuesto de Fórmula I inicialmente presente en la solución proporcionada en la Etapa "a"; y  
 (d) de manera opcional, aislar el producto cristalino precipitado en la Etapa "c"

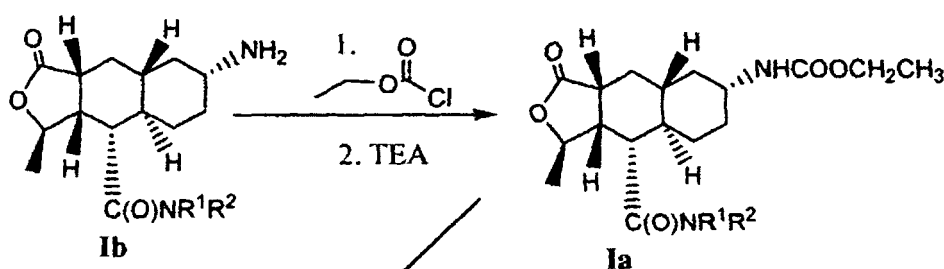
En algunas realizaciones, es preferible proporcionar el compuesto purificado de Fórmula Ia, en forma de solvato. En algunas realizaciones, es preferible seleccionar en la etapa "b" una segunda temperatura desde -5° C hasta +10 °C. En algunas realizaciones, es preferible reducir la temperatura de la suspensión en la etapa "b" desde dicha primera temperatura hasta dicha segunda temperatura durante un período de hasta 3 horas, preferentemente desde 1 a 3 horas. En algunas realizaciones que emplean la etapa opcional "c", es preferible llevar a cabo agitación durante un período de 1 a 2 horas. En algunas realizaciones, es preferible proporcionar el precipitado aislado en forma de solvato.

En algunas realizaciones, es preferible llevar a cabo el presente procedimiento para proporcionar una forma purificada del compuesto de Fórmula I usando acetona como disolvente de purificación, proporcionando de este modo una forma de monosolvato de acetona cristalino del compuesto de Fórmula I en el que el producto de monosolvato cristalino proporciona un espectro de RMN en cloroformo deuterado que presenta las siguientes características, RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,25- 7,55 (m, 10H), 4,89 (m, 1H), 4,51 (sa, 1H), 4,09 (d, J= 6,98 Hz, 2H), 3,49 (sa, 1H), 2,41 (m 2H), 2,25 (m, 1H), 2,19 (s, 6H acetona), 2,06 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 1,96 (d J = 10,9 Hz, 1H), 1,83 (ddd, J = 13,5, 6,09, 2,51 Hz, 1H) 1,63 (m, 1H), 1,52 (d, J = 5,8 Hz, 3H), 1,23 (m, 5H), 1,17 (q J = 11,5Hz, 2H), 0,92 (q J= 11,5 Hz 1H).

En algunas realizaciones es preferible llevar a cabo el presente procedimiento para proporcionar una forma purificada del compuesto de Fórmula I, usando 2-metil-tetrahidrofurano (2-Me-THF) como agente de purificación, proporcionando de este modo una forma de monosolvato de 2-Me-THF cristalino del compuesto de Fórmula I, en el que el producto de monosolvato cristalino proporciona un espectro de RMN en cloroformo deuterado que presenta la siguientes características RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,25-7,55 (m, 10H), 4,89 (m, 1H), 4,51 (sa, 1H), 4,09 (d, J= 6,98 Hz, 2H), 3,98-3,86 (m, 2H, 2-Me-THF), 3,73-3,68 (m, 1H, 2-Me-THF), 3,49 (sa, 1H), 2,41 (m, 2H), 2,25 (m, 1H), 2,06 (d, J= 10,8 Hz, 2H), 1,96 (d, J= 10,9 Hz, 1H), 1,92-1,79 (m, 3H, 2-Me-THF), 1,83 (ddd, J=13,5, 6,09, 2,51 Hz, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,52 (d, J=5,8 Hz, 3H), 1,45-1,36 (m, 1H, 2-metil-THF), 1,23 (m, 5H), 1,22 (d, 3H, 2-Me-THF), 1,17 (q, J=11,5 Hz, 2H), 0,92 (q, J= 11,5 Hz, 1H).

En una realización, el procedimiento de precipitación se incorpora a un procedimiento de síntesis del compuesto de Fórmula Ia de acuerdo con el Esquema II,

ESQUEMA II



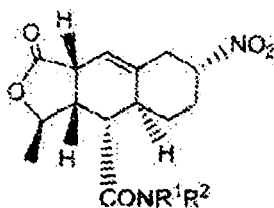
1. 50/50 v/v MTBE/Agua
2. Bicarbonato de sodio ac
3. Acido
4. Destilación azeotrópica

Purificado Ia

comprendiendo el procedimiento

- (i) proporcionar una solución de THF del compuesto de Fórmula Ib;  
 (ii) formar la amida de Fórmula Ia en una mezcla de reacción proporcionada por medio de tratamiento de la solución de THF de la etapa (i) primero con etilcloroformiato y añadiendo posteriormente trietil amina;  
 5 (iii) tratar la mezcla de reacción de la etapa (ii) añadiendo volúmenes iguales de agua y éter de metilo y t-butilo (MTBE) y posteriormente separando las fases orgánica y acuosa resultantes;  
 (iv) mezclar la fase orgánica separada procedente de la etapa "iii" con un volumen igual de agua y una alícuota de una solución de base de carbonato;  
 10 (v) ajustar el pH de la mezcla proporcionada en la Etapa (iv) con un ácido acuoso hasta un pH desde pH 6 hasta pH 7,5 y separar las fases acuosa y orgánica de la mezcla;  
 (vi) modificar el disolvente en la fase orgánica separada obtenida en la Etapa "v" por medio de un procedimiento que comprende:
- a) mezclar un disolvente de purificación con la fase orgánica separada obtenida en la Etapa "v", en la que el disolvente de purificación es acetona o 2-Me-THF,  
 15 b) destilar azeotrópicamente la mezcla hasta que se concentra; y  
 c) repetir las etapas "a" y "b" hasta que el disolvente de la mezcla sea sustancialmente el disolvente de purificación; y
- (vii) enfriar la fase proporcionada en la Etapa "vii" precipitando de este modo una forma de solvato sustancialmente puro del compuesto de Fórmula Ia.
- 20 En algunas realizaciones del procedimiento es preferible para el compuesto de Fórmula Ia que sea los compuestos de Fórmula I, de este modo, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> en cada aparición de los compuestos de Fórmula Ic, Ib y Ia son fenilo.

En algunas realizaciones, es preferible proporcionar el compuesto de Fórmula Ib por medio de hidrogenación del compuesto de Fórmula Ic,



- 25 usando un catalizador de paladio y un medio de reacción mixto de agua/THF.
- En algunas realizaciones del procedimiento de la invención es preferible, en la Etapa "vi", emplear una solución acuosa de bicarbonato de sodio 5% como solución de base de carbonato. En algunas realizaciones, del procedimiento de la invención es preferible emplear, en la Etapa "v", una solución acuosa de ácido sulfúrico para ajustar el pH de la mezcla. En algunas realizaciones del procedimiento de la invención es preferible concentrar la fase orgánica separada por medio de destilación del disolvente antes de llevar a cabo la modificación del disolvente en la Etapa "vi".
- 30 En algunas realizaciones del procedimiento de la invención, en el procedimiento de síntesis del Esquema I, la etapa "vii" comprende mantener una solución saturada del compuesto de Fórmula Ia a una primera temperatura, en la que, tiene lugar la nucleación de los cristales del compuesto de Fórmula Ia, produciendo una suspensión del compuesto de Fórmula Ia, seguido de una reducción de temperatura hasta una segunda temperatura a la cual precipita la forma cristalina, preferentemente la forma de solvato cristalino, del compuesto de Fórmula Ia a partir de la fase orgánica modificada, preferentemente manteniendo la fase a la segunda temperatura, preferentemente a una temperatura por debajo de temperatura ambiente, a la cual se maximiza la precipitación de la forma cristalina del compuesto de Fórmula Ia. En algunas realizaciones en las cuales la forma de solvato del compuesto de Fórmula Ia precipita en la etapa "vii" es una forma de mono-solvato de 2-metil-tetrahidrofurano o una forma de mono-solvato de acetona del compuesto de Fórmula I, preferentemente dicha primera temperatura es una temperatura de 45 °C a 60 °C, y dicha segunda temperatura es preferentemente una temperatura de -5 °C a +10 °C.

Estos y otros aspectos de la invención se describen de forma adicional en la siguiente descripción.

#### **Descripción Detallada de la Invención**

- 45 Se describe un procedimiento para proporcionar el compuesto de Fórmula I en la publicación 450 del Ejemplo 7. Con referencia al Esquema i anterior, la publicación 450 describe la preparación del compuesto de Fórmula Ib a partir del compuesto de Fórmula Ic (en el que, en cada caso, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno fenilo) por medio de hidrogenación sobre un catalizador de paladio, y posteriormente haciendo reaccionar el intermedio de amina formado con un cloroformiato para proporcionar el compuesto de éster de ácido carbámico de Fórmula I. Como se ha comentado

anteriormente, el procedimiento descrito en la publicación 450 proporciona niveles de alta pureza en el compuesto intermedio de Fórmula I cuando la reacción de cloroformiato se lleva a cabo con precipitación posterior del compuesto de Fórmula I a partir de la mezcla resultante de tratar la mezcla de reacción con una mezcla de etanol/agua seguida de destilación azeotrópica de la mezcla de acuerdo con las consideraciones del Ejemplo 7 de la publicación 450.

Los intentos para usar los diferentes disolventes, por ejemplo, Éter de Metilo y Terc-butilo (MTBE); y varios sistemas de disolvente/antisolvente, por ejemplo, etilacetato/heptano y tolueno/heptano, para recristalizar las alícuotas del principio que comprende el compuesto de Fórmula I preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en la publicación 450 dio lugar a la formación de aceites. Estos aceites no dan lugar un perfil con menores impurezas en la síntesis del compuesto de Fórmula I, ni tampoco a una mejora de la calidad del compuesto producto de Fórmula II proporcionado a partir del procedimiento descrito en la publicación 450.

Por consiguiente, en un aspecto, el procedimiento de la presente invención proporciona mejoras en el procedimiento sintético que se describe en la publicación 450 por medio de adaptación de la presente invención a ese procedimiento para reducir el nivel de impurezas presentes en el producto de precipitación que comprende el compuesto de Fórmula la preparado de acuerdo con el mismo.

De manera sorprendente los inventores han encontrado que el presente procedimiento de la invención, que homogeneiza una mezcla de reacción que contiene un compuesto de Fórmula la (tras el tratamiento) con un disolvente de purificación, y tras la concentración posterior y separación de volátiles, precipita a partir de la misma bien un solvato de monoacetona o bien una forma de solvato de mono-2-metil-tetrahidrofurano de un compuesto de Fórmula la, por ejemplo, la forma de solvato de monoacetona del compuesto de Fórmula I, proporcionando el compuesto de Fórmula la en una forma que contiene porcentajes sustancialmente bajos de impurezas presentes en el material precipitado en comparación con el material precipitado que comprende el compuesto de Fórmula la obtenido a partir de la homogeneización del tratamiento de mezcla de reacción con un disolvente de etanol/agua de acuerdo con el procedimiento descrito en la publicación 450.

Cuando el procedimiento de la presente invención es parte de un esquema de reacción para la preparación de un compuesto de Fórmula la, preferentemente, el procedimiento de proporcionar un compuesto de Fórmula la se lleva a cabo de acuerdo con la metodología descrita en la publicación 450 referenciada anteriormente (véase el Ejemplo 7 de la misma) hasta la etapa de extracción del producto en la mezcla de reacción al interior del éter metil-butílico terciario (MTBE). De acuerdo con la presente invención, el extracto obtenido de este modo que contiene el compuesto de Fórmula la se mezcla posteriormente con un disolvente de purificación, por ejemplo, 2-metil-tetrahidrofurano o acetona, y se concentra por medio de destilación de la mezcla, de forma azeotrópica, hasta que el disolvente restante en el concentrado comprenda sustancialmente el disolvente de purificación. A continuación, se reduce la temperatura del concentrado proporcionado de este modo hasta una temperatura (primera temperatura de cristalización) a la cual comienza la generación de una forma de solvato cristalino del compuesto de Fórmula la, por ejemplo, el solvato de monoacetona cristalino del compuesto de Fórmula I, formándose una suspensión cristalina o producto de precipitación que comprende el producto de mono-solvato cristalino deseado del compuesto de Fórmula la. En algunas realizaciones del procedimiento que proporciona la forma de solvato de monoacetona del compuesto de Fórmula I, es preferible mantener el concentrado a una primera temperatura de cristalización de 45 °C a 60 °C.

En algunas realizaciones en las que el compuesto de Fórmula la se purifica usando bien acetona o bien 2-metil-tetrahidrofurano como disolvente de purificación, tras mantener el concentrado a una primera temperatura de cristalización durante un período de tiempo suficiente para comenzar la precipitación del compuesto de Fórmula la en una forma cristalina de solvato de monoacetona o una forma cristalina de 2-metil-tetrahidrofurano, respectivamente, se rebaja la temperatura de la solución hasta una temperatura por debajo de temperatura ambiente de forma controlada, en la que se seleccionan la velocidad de enfriamiento y la temperatura final con el fin de maximizar la cantidad de forma de solvato cristalino del compuesto precipitado a partir del concentrado al tiempo que se mantiene en el material cristalino precipitado el bajo nivel de impurezas proporcionado por medio del procedimiento de precipitación. Preferentemente, cuando el compuesto de Fórmula la es el compuesto de Fórmula I, la primera temperatura de cristalización es una temperatura desde 45 °C a 60 °C, y la segunda temperatura de cristalización es una temperatura de 5 °C a +10 °C, aunque se apreciará que se pueden emplear valores de temperatura que caigan fuera de estos intervalos sin alejarse del procedimiento de la presente invención. En algunas realizaciones, es preferible mantener la primera temperatura de cristalización durante un período de hasta 1 hora, más preferentemente de 1 hora, aunque también se pueden emplear períodos más largos sin alejarse del procedimiento de la presente invención. En algunas realizaciones, es preferible rebajar la temperatura desde la primera temperatura de cristalización hasta la segunda temperatura de cristalización durante un período de 3 horas, aunque también se pueden emplear velocidades de enfriamiento más rápidas y más lentas sin alejarse del procedimiento de la presente invención. En algunas realizaciones, es preferible mantener la segunda temperatura de cristalización durante un período de 1 a 2 horas, aunque se apreciará que se pueden emplear períodos de mantenimiento más largos y más cortos sin alejarse del procedimiento de la presente invención. En algunas realizaciones, se apreciará que se puede agitar la suspensión durante parte o la totalidad del período de mantenimiento de la segunda temperatura de cristalización.

Aunque se apreciará que las ventajas de la presente invención se pueden obtener utilizando alícuotas de un compuesto de Fórmula la preparado por cualquier medio, y disolviendo la alícuota del compuesto en un agente de purificación, por ejemplo, acetona y 2-metil-tetrahidrofurano a partir del cual se reprecipita como forma de monosolvato cristalino del compuesto de Fórmula la (por ejemplo, el solvato de monoacetona del compuesto de Fórmula I), se piensa que la invención encontrará su mejor utilidad cuando se integre en un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula la como parte del procedimiento de tratamiento que conduce al aislamiento del compuesto a partir de la mezcla de reacción en forma de solvato de acetona.

Sin pretender quedar ligado a teoría alguna, se piensa que la presente invención se puede llevar a cabo como parte del procedimiento de tratamiento usando mezclas de reacción en las cuales la imina de Fórmula Ic' se encuentra presente hasta niveles diferentes en forma de impureza que no ha reaccionado sin que ello afecte de manera negativa a la pureza del solvato cristalino proporcionado por medio del presente procedimiento, no obstante, en algunas realizaciones se prefiere hacer reaccionar la imina de manera tan estrecha como resulte posible hasta que se produzca la reacción completa, maximizando la utilización del compuesto de Fórmula Ic', un reactivo costoso con varios centros quirales.

Se apreciará que, si se desea, la recristalización del compuesto de solvato de mono-acetona purificado y aislado de Fórmula la a partir de acetona se puede purificar por medio de recristalización de acetona. Por consiguiente, el presente procedimiento se puede acoplar con procedimientos adicionales de purificación con el fin de mejorar la pureza del material proporcionado, pero en la mayoría de las aplicaciones, el presente procedimiento para precipitar el solvato de acetona cristalino del compuesto de Fórmula I a partir del tratamiento con acetona de la mezcla de reacción proporciona un material puro de forma apropiada para emplear en la preparación del compuesto de Fórmula II. En algunas realizaciones se emplea el procedimiento de la invención para proporcionar niveles de impureza en el compuesto de Fórmula la de menos de 3,0% en moles. En algunas realizaciones, se emplea el procedimiento de la invención para proporcionar niveles de impureza en el compuesto de Fórmula la de menos de 2,0% en moles, dependiendo los niveles de impureza conseguidos del nivel de impurezas de la mezcla de reacción que está siendo sometida a tratamiento, los regímenes de temperaturas seleccionados en los cuales se lleva a cabo el procedimiento y el tiempo de contacto entre el disolvente de purificación y los sólidos obtenidos a partir del procedimiento. Se apreciará que cuando se emplean otros disolventes de purificación en el tratamiento de la mezcla de reacción que proporciona el compuesto de Fórmula I, también se puede purificar de manera adicional el producto de precipitación a través de otros medios conocidos si se desea.

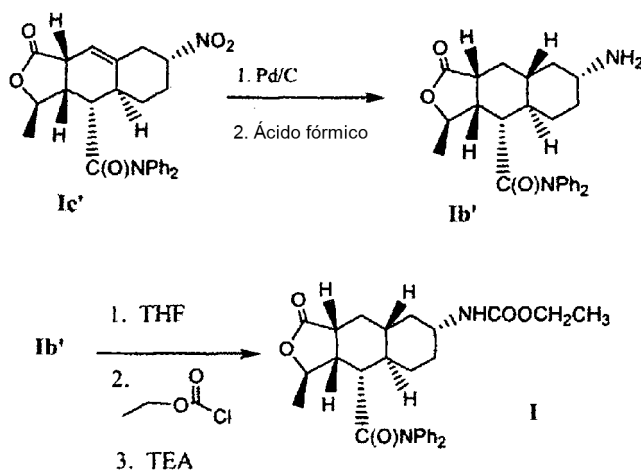
A continuación se muestran ejemplos que ilustran el procedimiento de precipitación de la invención y que lo comparan con el producto obtenido cuando se precipita directamente el producto de Fórmula la a partir de un medio de reacción de etanol/agua.

### Ejemplos

Los reactivos y artículos usados en los ejemplos son artículos de comercio que, a menos que se afirme lo contrario, se usaron tal y como se recibieron. Se interpreta que una etapa de reacción se ha llevado a cabo de forma completa cuando 90% del sustrato usado se ha consumido de manera general tal y como viene determinado por medio de los procedimientos de cromatografía publicados.

#### Ejemplo 1. Preparación del Compuesto de Fórmula I

##### Usando un Procedimiento de Precipitación de Acetona



En el interior de un matraz de tres bocas equipado con agitador, termómetro y entrada de nitrógeno, se añadieron de forma secuencial el compuesto de Fórmula Ic (100 g), 10% de paladio sobre carbono (50% húmedo, 35 g) y agua (400 ml). Se agitó la mezcla durante 10 minutos a temperatura ambiente y posteriormente se calentó hasta 50 °C. Se añadió ácido fórmico (70 ml) lentamente mientras se mantuvo la temperatura entre 45 °C y 55 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante 7 horas al tiempo que se mantenía la temperatura entre 45 °C y 55 °C. Tras interpretar que la reacción fue completa por medio de HPLC, se enfrió la mezcla de reacción hasta 20 °C y se ajustó el pH hasta que el pH de la reacción se encontró entre pH 1 y pH 2 por medio de la adición de 60 ml de ácido sulfúrico de 25%. Tras ajustar el pH de la mezcla de reacción, se añadió THF (200 ml) a la mezcla de reacción, y se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de celita para retirar el catalizador. Se lavó el matraz con una alícuota de una mezcla de THF (300 ml), agua (300 ml) y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> de 25% (1,5 ml). Esta fracción de lavado se hizo pasar a través de celita y la torta filtrante del catalizador. Se introdujo de nuevo la solución de mezcla de reacción combinada en el interior de un matraz limpio y se enfrió la solución por debajo de 10 °C. Se mantuvo la temperatura de reacción a una temperatura por debajo de 10 °C, y se ajustó el pH de la solución hasta pH 9 por medio de la adición de 30 ml de NaOH de 25% al tiempo que se mantenía la temperatura. Tras el ajuste de pH, se añadieron posteriormente 150 g de NaCl a la solución y se calentó hasta 20 °C y se separaron dos fases. Se sometió a extracción la fase acuosa con 400 ml de THF y se combinaron con la fase orgánica. Los materiales orgánicos combinados se lavaron con una solución de salmuera (40 g de NaCl en 200 ml de agua). Se enfrió la fase orgánica y se mantuvo entre 0 °C y 10 °C, posteriormente se añadió cloroformiato de metilo (30 ml) a los materiales orgánicos combinados. Una vez que la adición de cloroformiato de etilo fue completa, se añadieron lentamente 56 ml de trietil amina a la mezcla de reacción al tiempo que se mantenía la temperatura entre 0-10 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos al tiempo que se mantenía la temperatura de la mezcla de reacción en 0 °C y 10 °C. Cuando se consideró que la reacción fue completa por medio de HPLC, se añadieron 200 ml de MTBE y 200 ml de agua a la mezcla de reacción y se separaron las dos fases. Se añadieron otros 200 ml de agua y 30 ml de solución acuosa de bicarbonato de sodio de 5% a la fase orgánica. Se agitó la mezcla durante 1 hora manteniendo la temperatura de la mezcla entre 15 °C y 25 °C. Una vez transcurrida una hora de agitación, se añadió ácido sulfúrico acuoso de 25% a la mezcla hasta que el pH de la mezcla se encontró entre pH 6 y pH 7,5 y se separaron las dos fases. Se concentró atmosféricamente la capa orgánica separada hasta 300 ml y se añadió acetona (1000 ml) a la capa orgánica concentrada. Se destiló azeotrópicamente la solución resultante, hasta un volumen de 300 ml. Se añadió acetona de manera adicional (800 ml) a la solución concentrada y se concentró atmosféricamente la solución resultante hasta un volumen de 450 ml. Se precipitó el compuesto de Fórmula I a partir de la solución de acetona concentrada por medio de enfriamiento de la solución y manteniendo la temperatura entre 45 °C y 60 °C hasta que se observó un precipitado (aproximadamente 1 hora), seguido de enfriamiento de la solución durante tres horas hasta una temperatura de -5 °C a +10 °C. Se mantuvo la temperatura de la suspensión resultante entre -5 °C y +10 °C y se agitó durante un período adicional de 1-2 horas. Tras completar el período de agitación en frío, se aislaron los sólidos precipitados por medio de filtración a vacío. Se lavó la torta filtrante con 250 ml de acetona mantenida a una temperatura entre -5 °C y +10 °C. Se secó el producto sólido durante 6 horas a una temperatura mantenida entre 15 °C y 25 °C para proporcionar una forma de solvato de monoacetona del compuesto de Fórmula I en forma de polvo de color blanco crudo (90 g, 84% en moles de rendimiento, 99,3% de área de pureza). PF 134-139 °C, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,25-7,55 (m, 10H), 4,89 (m, 1H), 4,51 (sa, 1H), 4,09 (d, J=6,98 Hz, 2H), 3,49 (sa, 1H), 2,41 (m, 2H), 2,25 (m, 1H), 2,19 (s, H acetona), 2,06 (d, J=-10,8 Hz, 2H), 1,96 (d, J=10 9 H, 1H), 1,83 (ddd, J = 13 5, 6,09, 2,51 Hz, 1H), 1 63 (m, 1H), 1,52 (d, J=5,8 Hz, 3H), 1,23 (m, 5H), 1,17 (q, J=11 5 Hz, 2H), 0,92 (q, J =11,5 Hz, 1H).

### Ejemplo 1a. Preparación del Compuesto de Fórmula I

#### Usando un Procedimiento de Precipitación de 2-Metil-Tetrahidrofurano

Se llevó a cabo la reacción reseñada en el Ejemplo 1 una segunda vez usando un disolvente de purificación de 2-metil-tetrahidrofurano para precipitar el compuesto de Fórmula I tras el tratamiento de los productos de reacción. De este modo, se añadieron secuencialmente el compuesto de Fórmula Ic' (100 g), THF (600 ml), paladio 10% sobre carbono (50% húmedo, 35 g) y agua (400 ml) al interior de un matraz de tres bocas equipado con agitador, termómetro y entrada de nitrógeno. Se agitó la mezcla durante aproximadamente 10 minutos a temperatura ambiente y posteriormente se calentó hasta 50 °C. Se añadió ácido fórmico (70 ml) lentamente mientras se mantuvo la temperatura entre 45 °C y 55 °C, posteriormente, mientras se mantenía este intervalo de temperatura, se agitó la mezcla de reacción durante 4 horas. Una vez que se interpretó que la reacción fue completa por medio de HPLC, se enfrió la mezcla de reacción hasta 20 °C y se ajustó el pH hasta un valor entre pH1 y pH 2 con la adición de 60 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> de 25%. Se añadió THF (200 ml) a la mezcla de reacción, que posteriormente se filtró a través de un lecho de celita para retirar el catalizador. Se usó una solución mixta de THF (300 ml), agua (300 ml) y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> de 25% (1,5 ml) para lavar el matraz y el catalizador, y se filtró a través de celita. La solución combinada que contenía el compuesto de Fórmula Ib' se introdujo de nuevo en el interior de un matraz limpio y se enfrió la mezcla por debajo de 10 °C. Se ajustó el pH hasta pH 9 con la adición de 30 ml de NaOH acuoso de 25% (30 ml) al tiempo que se mantenía la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de 10 °C.

Tras la adición de NaOH, y al tiempo que se mantenía la temperatura de la mezcla de reacción, se añadieron 150 g de NaCl. Se calentó la mezcla de reacción hasta 20 °C y se separaron dos fases. Se sometió a extracción la fase acuosa con THF (400 ml). Se combinaron el extracto y la fase orgánica y se lavó con una solución de salmuera (40 g de NaCl en 200 ml de agua).



Se separó la fase orgánica y se enfrió, y se mantuvo a una temperatura de 0 °C a 10 °C. Se añadió cloroformiato de etilo (30 ml) en el interior de la fase orgánica fría. Se mantuvo la mezcla a una temperatura de 0 °C a 10 °C al tiempo que se añadieron lentamente 56 ml de trietil amina a la misma. Cuando la adición de cloroformiato de etilo fue completa, se agitó la mezcla al tiempo que se mantenía la temperatura. Una vez que se consideró que la reacción fue completa por medio de HPLC, se añadieron 200 ml de MTBE y 100 ml de agua a la mezcla de reacción, seguido de la adición lenta de 100 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> de 25%. Se separó la fase orgánica resultante y se concentró hasta un volumen de 300 ml por medio de destilación de los volátiles de la fase orgánica a una temperatura de entre 70 °C y 80 °C. Se añadieron 1000 ml al concentrado de 2-metil-tetrahidrofurano y se concentró la mezcla por medio de destilación atmosférica hasta un volumen de 300 ml. Se añadieron 800 ml de 2-metil-tetrahidrofurano a este concentrado y se concentró atmosféricamente la mezcla resultante hasta un volumen de 500 ml. Se precipitó el compuesto de Fórmula I a partir de la solución de 2-metil-tetrahidrofurano por medio de enfriamiento de la solución y manteniendo la temperatura entre 45 °C y 60 °C hasta que se observó un precipitado (aproximadamente 1 hora) seguido de enfriamiento de la solución durante tres horas hasta una temperatura de -5 °C a +10 °C. Se mantuvo la temperatura de la suspensión resultante entre -5 °C y +10 °C y se agitó durante 1-2 horas adicionales. Tras completar un período de agitación en frío, se aislaron los sólidos precipitados por medio de filtración a vacío. Se lavó la torta filtrante con 200 ml de 2-metil-tetrahidrofurano y se mantuvo a una temperatura entre -5 °C y +10 °C. Se secó el producto sólido aislado durante 12 horas en un horno con corriente de aire a una temperatura mantenida en 70 °C para proporcionar el compuesto de Fórmula I en forma de polvo de solvato de mono-2-metil-tetrahidrofurano de color blanco a blanco crudo (90 g, 80% en moles de rendimiento, 98,4% de pureza por medio de pureza en % de área de HPLC): RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,25-7,55 (m, 10H), 4,89 (m, 1H), 4,51 (sa, 1H), 4,09 (d, J=6,98 Hz, 2H), 3,98-3,86 (m, 2H., 2-Me-THF), 3,73-3,68 (m, 1H, 2-Me-THF), 3,49 (sa, 1H), 2,41 (m, 2H), 2,25 (m, 1H), 2,06 (d, J= 10,8 Hz, 2H), 1,96 (d, J= 10,9 Hz, 1H), 1,92-1,79 (m, 3H, 2-Me-THF), 1,83 (ddd, J=13,5, 6,09, 2,51 Hz, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,52 (d, J=5,8 Hz, 3H), 1,45-1,36 (m, 1H, 2-metil-THF), 1,23 (m, 5H), 1,22 (d, 3H, 2-Me-THF), 1,17 (q, J=11,5 Hz, 2H), 0,92 (q, J=11,5 Hz, 1H).

## 25 Ejemplo 2. Preparación del Compuesto de Fórmula I

### Usando un Procedimiento de Precipitación de Etanol/Agua

Se llevó a cabo la reacción reseñada en el Ejemplo 1 una tercera vez usando un disolvente de purificación de etanol/agua para precipitar el compuesto de Fórmula I tras el tratamiento de los productos de reacción. De este modo, se añadieron secuencialmente el compuesto de Fórmula Ic' (100 g), THF (600 ml), paladio 10% sobre carbono (50% de humedad, 35 g) y agua (400 ml) al interior de un matraz de tres bocas equipado con agitador, termómetro y entrada de nitrógeno. Se agitó la mezcla durante aproximadamente 10 minutos a temperatura ambiente y posteriormente se calentó hasta 50 °C. Se añadió lentamente ácido fórmico (70 ml) al tiempo que se mantuvo la temperatura entre 45 °C y 55 °C, posteriormente, manteniendo la temperatura dentro de este intervalo, se agitó la mezcla de reacción durante 4 horas. Una vez que se interpretó que la reacción fue completa por medio de HPLC, se enfrió la mezcla de reacción hasta 20 °C y se ajustó el pH a un pH entre pH1 y pH 2 con la adición de 60 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> de 25%. Se añadió THF (200 ml) a la mezcla de reacción, que posteriormente se filtró a través de un lecho de celita para retirar el catalizador. Se usó una solución mixta de THF (300 ml), agua (300 ml) y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> de 25% (1,5 ml) para lavar el matraz y el catalizador, y se filtró a través de celita. Se introdujo de nuevo la solución que contenía el compuesto de Fórmula Ib' en el interior de un matraz limpio y se enfrió la mezcla por debajo de 10 °C. Se ajustó el pH hasta pH 9 con la adición de 30 ml de NaOH acuoso de 25% (30 ml) al tiempo que se mantenía la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de 10 °C. Manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción, se añadieron 150 g de NaCl. Se calentó la mezcla de reacción hasta 20 °C y se separaron dos fases. La fase acuosa se sometió a extracción con THF (400 ml). Se combinaron el extracto y la fase orgánica y se lavó con una solución de salmuera (40 g de NaCl en 200 ml de agua). Se separaron la fase orgánica resultante y se enfrió hasta 5 °C. Al tiempo que se mantenía la temperatura de la fase orgánica, se añadieron 56 ml de trietilamina a la fase orgánica fría seguido de adición lenta de 23,6 ml de cloroformiato de etilo. Cuando la adición de cloroformiato de etilo fue completa, se calentó la mezcla hasta 20 °C y se agitó durante 30 minutos. Una vez que se interpretó que la reacción fue completa por medio de HPLC, se añadieron 200 ml de MTBE y 100 ml de agua a la mezcla de reacción, seguido de la adición lenta de 100 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> de 25%. Se separó y se concentró la fase orgánica resultante y se concentró hasta un volumen de 300 ml por medio de destilación de volátiles de la fase orgánica a una temperatura entre 70 °C y 80 °C. Se añadieron 1000 ml de etanol al concentrado, y se concentró la mezcla por medio de destilación atmosférica hasta un volumen de 300 ml. Se añadieron otros 800 ml de etanol al concentrado y se repitió la destilación atmosférica para proporcionar un concentrado de 300 ml de volumen. En general, se repitió la adición de etanol con la concentración posterior por medio de destilación hasta que se observó que el contenido de THF estaba por debajo de 5% de área normalizada por medio de GC.

Se mantuvo la temperatura del concentrado entre 60 °C y 85 °C y se añadió agua (250 ml) al concentrado. Se enfrió la mezcla hasta una temperatura de entre 55 °C y 65 °C y se precipitó el compuesto de Fórmula I a partir de la mezcla por medio de siembra. Tras agitar durante 1 hora y mantener la temperatura del concentrado a una temperatura entre 55 °C y 65 °C, se añadieron 150 ml de agua a esta temperatura y se mantuvo la mezcla a una temperatura entre 55 °C y 65 °C durante 1 hora. Posteriormente, se enfrió la mezcla y se mantuvo a una temperatura entre 15 °C y 25 °C, con agitación durante 3 horas adicionales y posteriormente se separó el producto a partir del concentrado por medio de filtración a vacío y se lavó con etanol-agua. Se secó el producto a 50-60 °C para

proporcionar un sólido de color blanco crudo (86 g, rendimiento: 85%), Pf 188,2 °C RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,25-7,55 (m, 10H), 4,89 (m, 1H), 4,51 (sa, 1H), 4,09 (d, J=6,98 Hz, 2H), 3,49 (sa, 1H), 2,41 (m, 2H), 2,06 (d, J=10,8 Hz, 2H), 1,96 (d, J=10,9 Hz, 1H), 1,83 (ddd, J=13,5, 6,09, 2,51 Hz, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,52 (d, J=5,8 Hz, 3H), 1,23 (m, 5H), 1,17 (q, J=11,5 Hz, 2H), 0,92 (q, J=11,5 Hz, 1H), MS (ESI) para M+H calculado 491, Encontrado: 491.

### 5 Ejemplo 3. Comparación de Niveles de Impureza en el Compuesto Preparado

#### De acuerdo con el Procedimiento de los Ejemplos 1 y 2

10 Se repitieron los procedimientos descritos en los Ejemplos 1 y 1a para la preparación del solvato de monoacetona y solvato de mono-2-metil-tetrahidrofurano, respectivamente, del compuesto de Fórmula I y en el Ejemplo 2 para la preparación del material cristalino precipitado a partir de etanol/agua. Para cada uno de los procedimientos repetidos, se evaluaron los niveles de impurezas presentes en la muestra por medio de procedimientos de HPLC. Los resultados se presentan a continuación en la Tabla 1.

**Tabla 1**

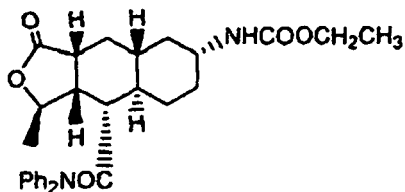
Nivel de impurezas observados en la muestra (Producto/total de impurezas detectadas)*			
Nº. de muestra	Procedimiento del Ejemplo 1	Procedimiento del Ejemplo 1a	Procedimiento del Ejemplo 2
1	99,29/0,71	98,4/1,60	87,11/10,67
2	99,39/0,61	98,2/1,80	82,64/14,74
3	99,18/0,82	98,3/1,70	87,22/10,41

\* Determinado según HPLC de la muestra del precipitado aislado, expresado como área del pico de HPLC asociada con el producto precipitado/total de las áreas de pico de HPLC asociadas con impurezas detectables presentes en la muestra normalizada a 100%.

15 Estos datos muestran que el procedimiento de la presente invención proporciona aproximadamente una reducción de aproximadamente un factor de 10 en el nivel de impurezas presente en el solvato de 2-metil-tetrahidrofurano y superando en exceso un factor de reducción de 10 en la cantidad total de impurezas presentes en el producto de precipitación de solvato de acetona. Estos datos muestran también que el procedimiento de la presente invención, al tiempo que proporciona mejoras en el nivel de impurezas presentes en el precipitado, mantiene o excede los rendimientos del compuesto de Fórmula I obtenido a partir del procedimiento anterior.

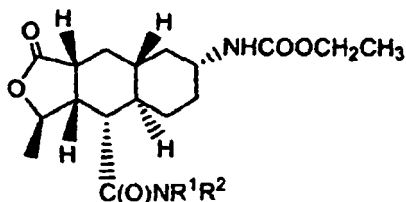
## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para proporcionar una forma purificada, precipitada del compuesto de Fórmula I,



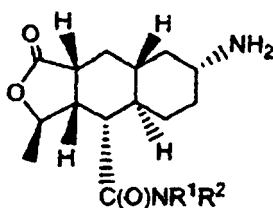
comprendiendo el procedimiento:

- 5 a. proporcionar una solución saturada que comprende el compuesto de Fórmula I en un disolvente que comprende sustancialmente acetona o 2-metil-tetrahidrofurano (2-Me-THF), a una primera temperatura, en el que la primera temperatura se encuentra por encima de temperatura ambiente y está seleccionada para que se encuentre dentro del intervalo apropiado para formar una suspensión que comprende cristales del compuesto de Fórmula I y mantener la solución en dicha primera temperatura durante un período de tiempo suficiente para formar una suspensión del compuesto de Fórmula I, al tiempo que, de manera opcional, se agita la mezcla;
- 10 b. de manera opcional reducir la temperatura de la suspensión formada en la Etapa "a" hasta una segunda temperatura, en la que dicha segunda temperatura se encuentra por debajo de temperatura ambiente;
- c. de manera opcional agitar la suspensión a partir de la etapa "b" al tiempo que se mantiene a dicha segunda temperatura durante un período de tiempo suficiente para precipitar un producto cristalino que presenta menos de 3,0 % en moles de impurezas y que comprende al menos 80% del compuesto de Fórmula I inicialmente presente en la solución proporcionada en la Etapa "a"; y
- 15 d. de manera opcional, aislar el producto cristalino precipitado en la Etapa "c".
2. El procedimiento de la reivindicación 1 en el que, cuando la etapa "c" se lleva a cabo, se pone en práctica a una segunda temperatura y durante un período de tiempo suficiente para precipitar un producto cristalino que tiene menos de 2,0% en moles de impurezas.
- 20 3. El procedimiento de la reivindicación 2 en el que, dicha primera temperatura es una temperatura entre 45 °C y 60 °C.
4. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que dicha segunda temperatura es una temperatura de -5 °C a + 10 °C.
- 25 5. El procedimiento de la reivindicación 4, en el que la solución de la Etapa "a" se mantiene a dicha primera temperatura durante 1 hora.
6. El procedimiento de la reivindicación 5, en el que el período de tiempo durante el cual la temperatura se reduce desde dicha primera temperatura hasta dicha segunda temperatura de la Etapa "b" es un período de 3 horas.
7. El procedimiento de la reivindicación 6 en el que, la solución de la Etapa "a" se proporciona por medio de adición de un disolvente de purificación que es acetona o 2-metil-tetrahidrofurano a una solución que comprende: el compuesto de Fórmula I; metil butil éter terciario; y tetrahidrofurano, y destilar los volátiles hasta que el disolvente restante sea sustancialmente el disolvente de purificación.
- 30 8. Un procedimiento de síntesis del compuesto de Fórmula la



35 comprendiendo el procedimiento

(a) proporcionar una solución de THF del compuesto de Fórmula Ib;



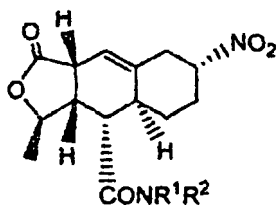
Fórmula Ib,

(b) formar la amida de Fórmula Ia en una mezcla de reacción proporcionada por medio de tratamiento de la solución de THF de la Etapa "a" primero con etilcloroformiato y añadiendo posteriormente trietil amina;  
 (c) tratar la mezcla de reacción de la Etapa "b" añadiendo volúmenes iguales de agua y éter de metilo y t-butilo (MTBE) y posteriormente separando las fases orgánica y acuosa resultantes;  
 (d) mezclar la fase orgánica separada procedente de la Etapa "c" con un volumen igual de agua y un alícuota de una solución de base de carbonato;  
 (e) ajustar el pH de la mezcla proporcionada en la Etapa "d" con un ácido acuoso hasta un pH desde pH 6 hasta pH 7,5 y separar las partes acuosa y orgánica de la mezcla;  
 (f) modificar el disolvente en la fase orgánica separada obtenida en la Etapa "e" por medio de un procedimiento que comprende:

(i) mezclar un disolvente de purificación con la fase orgánica separada obtenida en la Etapa "e", en la que el disolvente de purificación es acetona o 2-Me-THF,  
 (ii) destilar azeotrópicamente la mezcla de la etapa "f(i)" hasta que se concentra; y  
 c) repetir las etapas "f(i)" y "f(ii)" hasta que el disolvente de la mezcla de la etapa "f(ii)" comprenda sustancialmente el disolvente de purificación; y

(g) enfriar la fase proporcionada en la Etapa "f(iii)" precipitando de este modo una forma de solvato sustancialmente puro del compuesto de Fórmula Ia.

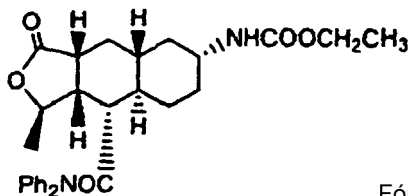
9. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que el compuesto de Fórmula Ib se proporciona por medio de hidrogenación del compuesto de Fórmula Ic,



Fórmula Ic,

usando un catalizador de paladio y un medio de reacción mixto de agua/THF.

10. El procedimiento de la reivindicación 9, en el que  $R^1$  y  $R^2$  son en cada aparición fenilo, y por tanto el compuesto de Fórmula Ia formado es el compuesto de Fórmula I,



Fórmula I.

11. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que, en la Etapa "d", la solución de base de carbonato es una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5%.

12. El procedimiento de la reivindicación 11 en el que, en la Etapa "e", el ácido acuoso usado para ajustar el pH de la solución es una solución acuosa de ácido sulfúrico.

13. El procedimiento de la reivindicación 12 en el que, dicha parte orgánica separada formada en la etapa "e" se concentra por medio de destilación del disolvente antes de añadir el disolvente de purificación en la Etapa "f".

14. El procedimiento de la reivindicación 13 en el que la Etapa "g", etapa de enfriamiento, comprende: (i) ajustar la temperatura de dicha fase orgánica preparada en la etapa "f" hasta una primera temperatura, en el que la primera temperatura es una temperatura por encima de temperatura ambiente y está seleccionada para permitir la formación de una suspensión que comprende el compuesto de Fórmula Ia, y mantener dicha fase orgánica modificada a dicha

- primera temperatura durante un período de tiempo suficientemente largo para formar una suspensión que comprenda el compuesto de Fórmula Ia; y (ii) ajustar la temperatura de la suspensión formada en la etapa "i" hasta una segunda temperatura, en la que dicha segunda temperatura se encuentra por debajo de temperatura ambiente, y mantener la suspensión a una temperatura durante un período de tiempo suficiente para producir un producto cristalino que tiene menos de 2,0% en moles de impurezas y que comprende al menos 80% del compuesto de Fórmula Ia inicialmente presente en dicha fase orgánica modificada preparada en la etapa "f".
- 5 15. El procedimiento de la reivindicación 14 en el que, dicha primera temperatura es una temperatura de 45 °C a 60 °C.
16. El procedimiento de la reivindicación 15 en el que, durante la etapa "g(i)", se agita la suspensión.
- 10 17. El procedimiento de la reivindicación 16 que además comprende aislar los sólidos precipitados de la etapa "g(ii)".
18. El procedimiento de la reivindicación 16, en la que dicha segunda temperatura es de (-5 °C) a (+10) °C.
19. El procedimiento de la reivindicación 18 en el que, la temperatura de la suspensión se ajusta en la etapa "g(ii)" desde dicha primera temperatura hasta dicha segunda temperatura durante un período de tres horas.