

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 610 130**

51 Int. Cl.:

A01N 43/42 (2006.01)

C07J 69/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.12.2008 PCT/US2008/088302**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.07.2009 WO09086451**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.12.2008 E 08868213 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.11.2016 EP 2224807**

54 Título: **Métodos para reducción estereoselectiva**

30 Prioridad:

27.12.2007 US 17162 P
27.12.2007 US 965688

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.04.2017

73 Titular/es:

INFINITY PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
780 MEMORIAL DRIVE
CAMBRIDGE, MA, US

72 Inventor/es:

AUSTAD, BRIAN C.;
LESCARBEAU, ANDRE y
YU, LIN-CHEN

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 610 130 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

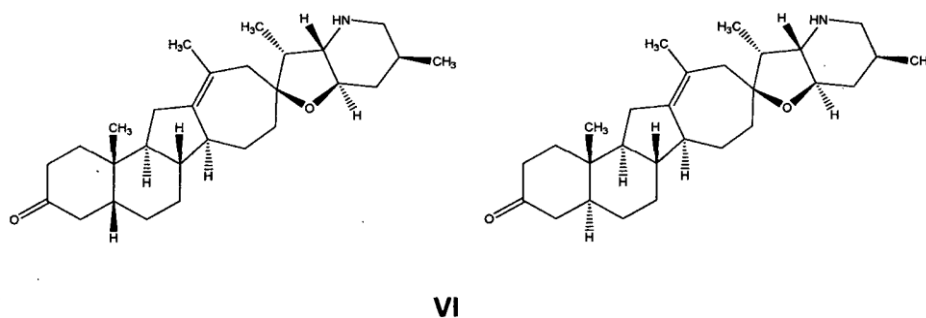
Métodos para reducción estereoselectiva

Antecedentes

- 5 Los compuestos policíclicos tales como compuestos esteroidales tienen una amplia variedad de usos, por ejemplo, como agentes farmacéuticos. En compuestos esteroidales que contienen grupos enona, a veces es deseable reducir estereoselectivamente el doble enlace C–C para producir preferentemente el compuesto β–reducido o el compuesto α–reducido. En cualquier caso, es útil reducir el doble enlace C–C estereoselectivamente con el fin de obviar purificaciones cromatográficas complejas.

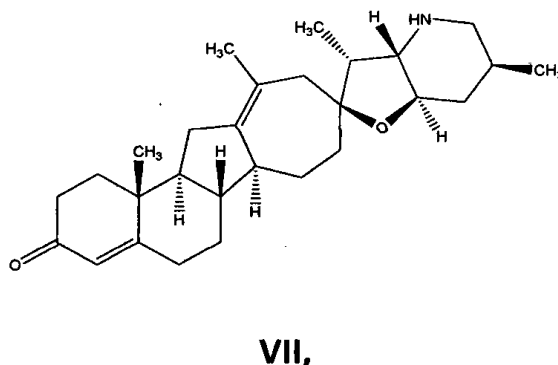
Sumario

- 10 Un método para preparar una mezcla de compuestos V y VI:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

comprendiendo el método el tratamiento de una solución o suspensión del compuesto VII:



- 15 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en un solvente con gas hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio y una piridina sustituida seleccionada del grupo que consiste en 3–metoxipiridina, 3–etilpiridina, 3–n–butilpiridina, 3–isobutilpiridina, 3–hidroxipiridina, 3–aminopiridina, 3–dimetilaminopiridina, 4–picolina, 4–metoxipiridina, 4–aminopiridina y 4–dimetilaminopiridina en la que se produce un exceso de compuesto V en comparación con el compuesto VI.

- 20 Descripción detallada

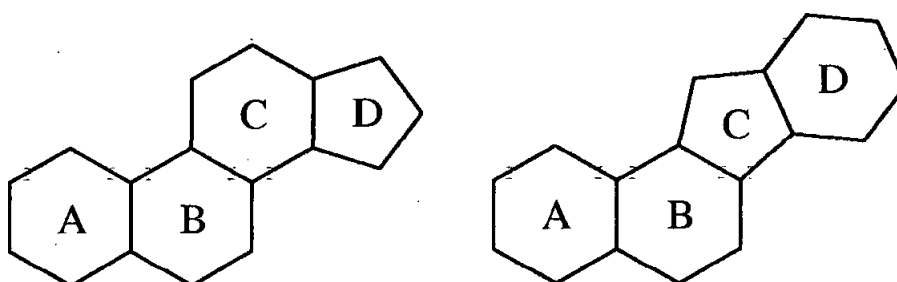
- Se describe un método para reducir el doble enlace C–C de una enona de un compuesto esteroideo para producir una mezcla de producto β–cetona y producto α–cetona, comprendiendo el método tratar una solución o suspensión del compuesto esteroideo en un solvente con gas hidrógeno en la presencia de un catalizador y una piridina sustituida. Se produce un exceso del producto β–cetona comparado con el producto α–cetona. Por ejemplo, la relación del producto de β cetona al producto de α cetona puede ser de al menos aproximadamente 2:1, aproximadamente 3:1, aproximadamente 5:1, aproximadamente 10:1, aproximadamente 20:1, aproximadamente 25:1, aproximadamente 30:1, aproximadamente 40:1, aproximadamente 50:1, aproximadamente 60:1, aproximadamente 70:1, aproximadamente 80:1, aproximadamente 90:1, aproximadamente 95:1, o mayor que aproximadamente 99:1. La presente invención se refiere al método anteriormente mencionado para preparar una mezcla de compuestos V y VI.
- 25
- 30

La piridina sustituida se selecciona del grupo que consiste en 3-metoxipiridina, 3-etilpiridina, 3-n-butilpiridina, 3-isobutilpiridina, 3-hidroxipiridina, 3-aminopiridina, 3-dimetilaminopiridina, 4-picolina, 4-metoxipiridina, 4-aminopiridina y 4-dimetilaminopiridina.

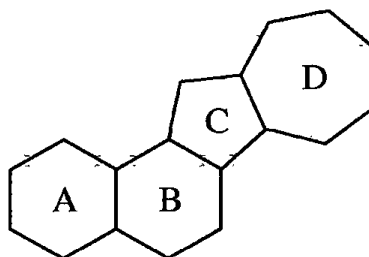
5 En algunas realizaciones, la piridina sustituida es el solvente de la reacción. En otras realizaciones, el solvente es un solvente distinto de la piridina sustituida. Se puede emplear cualquier solvente que no interfiera con la reacción de reducción, incluyendo, por ejemplo, éteres (por ejemplo, THF), solventes clorados (por ejemplo, cloroformo, diclorometano) y aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno). Además, se puede usar una mezcla de uno o más solventes. Cuando se utiliza otro solvente, el porcentaje en v/v de piridina sustituida en el volumen total puede ser de aproximadamente 5%, aproximadamente 10%, aproximadamente 15%, aproximadamente 20%, aproximadamente 25%, aproximadamente 30%, aproximadamente 35%, aproximadamente 40% aproximadamente, aproximadamente 45%, aproximadamente 50%, aproximadamente 55%, aproximadamente 60%, aproximadamente 65%, aproximadamente 70%, aproximadamente 75%, aproximadamente el 80%, aproximadamente el 85%, aproximadamente el 90%, aproximadamente el 95%, o aproximadamente el 99%. El catalizador es un catalizador basado en paladio, por ejemplo, paladio sobre carbono (por ejemplo, 5% o 10% Pd/C), paladio sobre Al₂O₃, hidróxido de paladio sobre carbono (catalizador de Pearlman) y paladio y platino sobre carbono (por ejemplo, Pd al 4%/Pt al 1% sobre carbono). Los catalizadores de hidrogenación adecuados se pueden obtener a partir de fuentes comerciales (por ejemplo, Johnson Matthey).

20 En algunas realizaciones, el hidrógeno se aplica a la reacción a o cerca de la presión atmosférica (es decir, a 1 atm.), por ejemplo, bajo presión de balón. En otras realizaciones, el hidrógeno se aplica a la reacción a presión incrementada (por ejemplo, 1 a 5 atm o más), por ejemplo, usando un agitador Parr o un aparato similar.

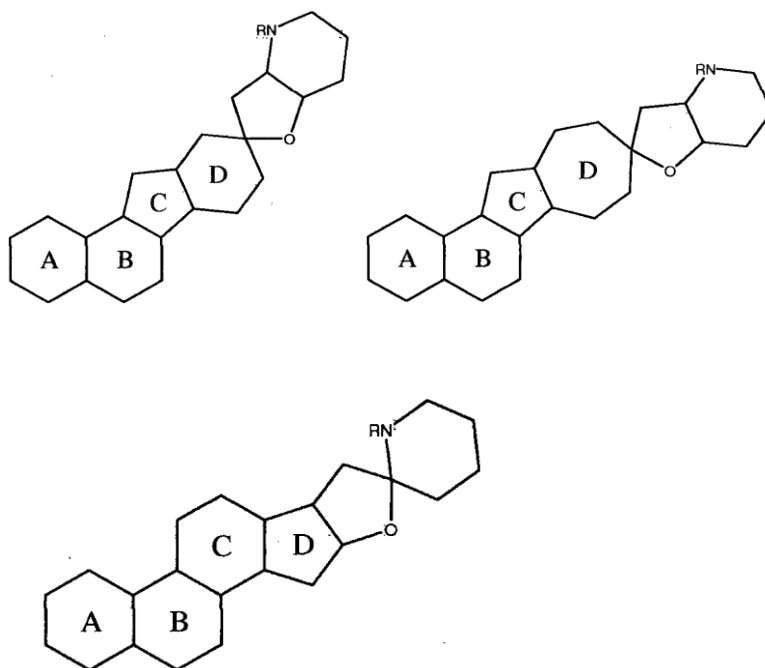
25 Se describe la hidrogenación estereoselectiva de un doble enlace de enona presente en un compuesto esteroideo. Los compuestos esteroideos generalmente contienen un núcleo de sistema de cuatro anillos fusionados. Por ejemplo, los sistemas de anillos esteroideos pueden incluir 6, 6, 6, 5 sistemas de anillos (por ejemplo, ciclopenta [α] fenantreno) o 6, 6, 5, 6, sistemas de anillos, en los que cada anillo se designa A, B, C o D como se muestra a continuación:



30 Los compuestos esteroideos también incluyen homoanálogos (es decir, donde uno o más anillos contienen carbonos adicionales) y noranálogos (es decir, en donde uno o más anillos contienen uno o más carbonos más) y mezclas de ambos (es decir, en donde uno o más anillos contienen carbonos adicionales y uno o más anillos contienen menos carbonos). Un ejemplo de este tipo es el sistema de anillos 6, 6, 5, 7:

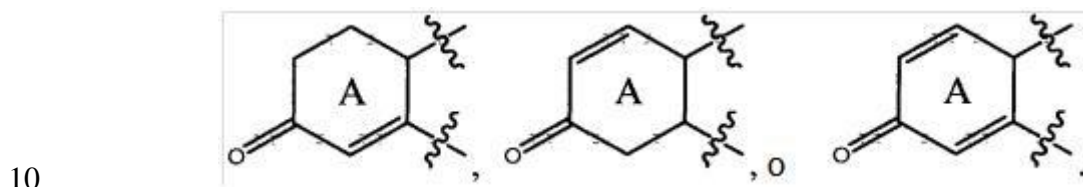


Además, uno o más anillos adicionales pueden estar fusionados o unidos al núcleo esteroideo. Dentro de este grupo se incluyen los alcaloides esteroideos que tienen las siguientes estructuras generales:

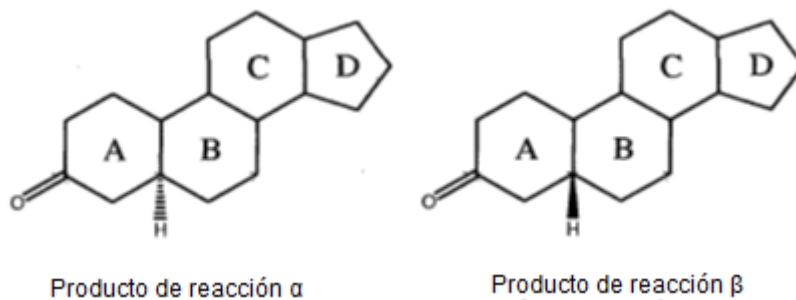


5 Los compuestos esteroidales también incluyen desanálogos, en los que falta uno de los cuatro anillos fusionados (por ejemplo, un sistema de anillos 6, 6, 5).

Generalmente, la enona descrita en este documento está presente en el anillo A del compuesto esteroideo. La cetona carbonilo puede estar unida a cualquier carbono del anillo A (según lo permita la valencia), y uno o más dobles enlaces pueden estar presentes en el anillo. Por ejemplo, la enona puede tener cualquiera de las siguientes configuraciones:

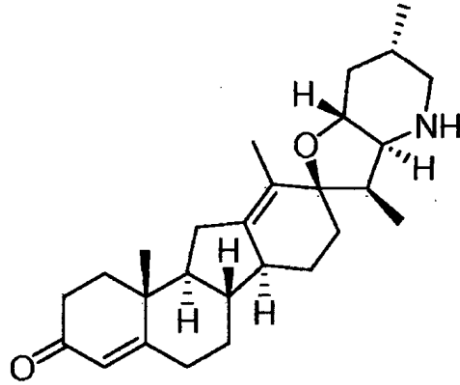


Cuando los anillos de un esteroide se indican con el anillo A de la izquierda (como se muestra aquí), un átomo o grupo unido a un anillo se denomina α si está por debajo del plano del papel y β si está por encima del plano del papel:

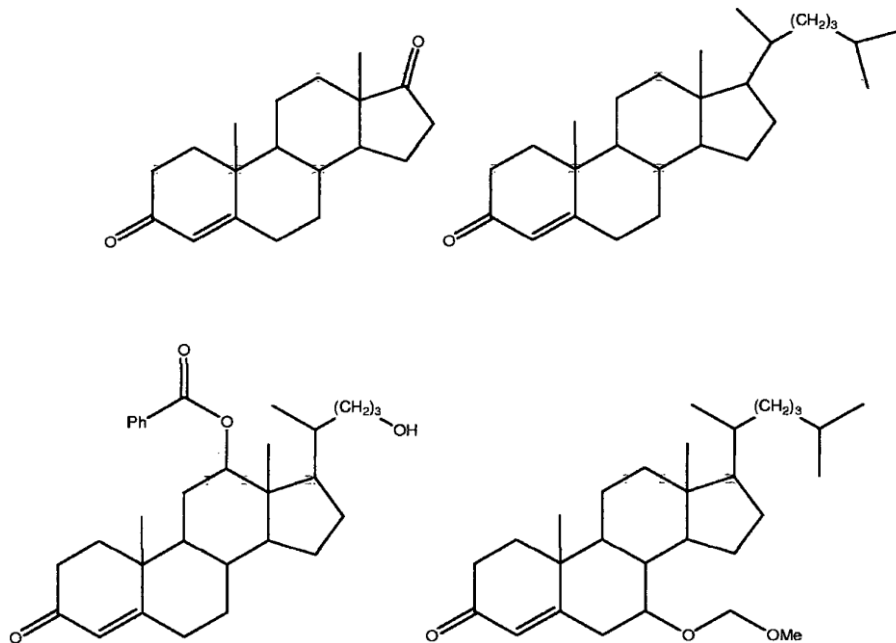


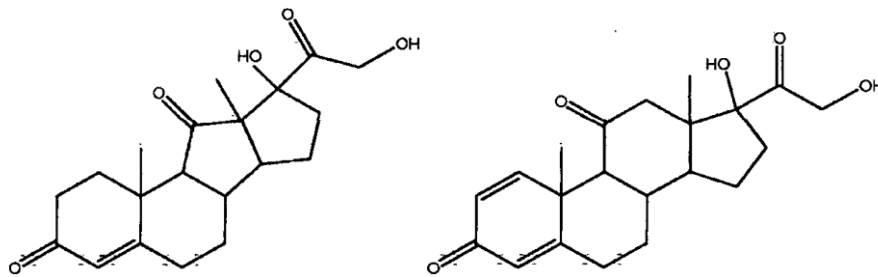
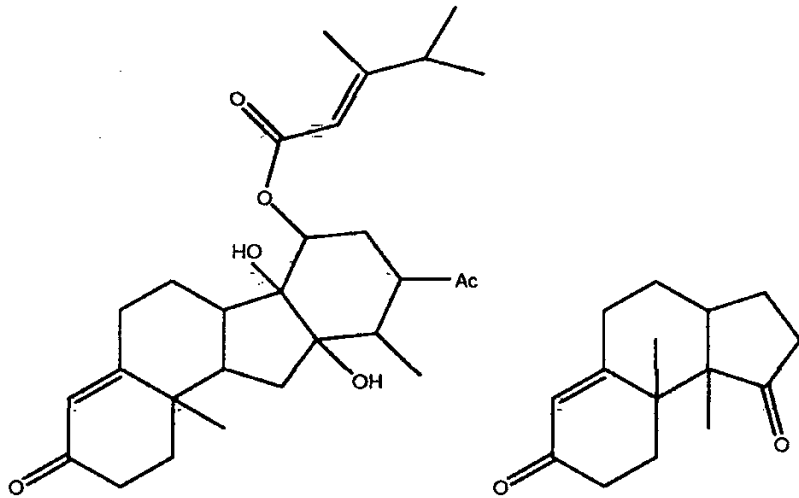
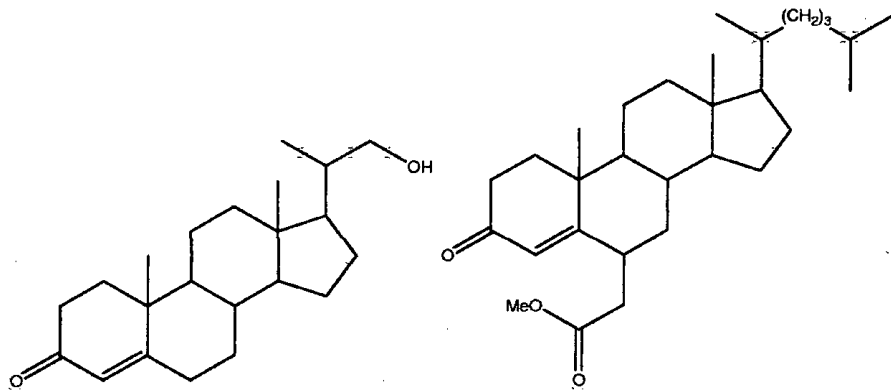
20 Cualquiera de los carbonos en la cadena principal esteroide puede llevar sustituyentes. Ejemplos de sustituyentes incluyen hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, halógeno, hidroxilo, alcoxilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, amido opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, carbonilo, carboxilo, éter opcionalmente sustituido, opcionalmente tioéter sustituido, alquilsulfonilo opcionalmente sustituido, arilsulfonilo opcionalmente sustituido, cetona opcionalmente sustituida, éster opcionalmente sustituido y similares.

Los compuestos esteroidales pueden ser naturales, semisintéticos o totalmente sintéticos. El resto enona puede estar presente en el compuesto esteroideo natural (por ejemplo, testosterona) o puede introducirse sintéticamente, por ejemplo, una enona de ciclopamina como se muestra a continuación:

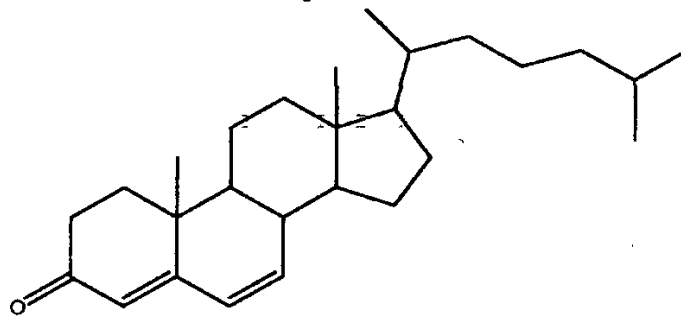


- 5 Ejemplos de compuestos esteroidales que tienen restos enona o que pueden modificarse para contener unidades estructurales enona incluyen, pero no se limitan a, colestanos, colanos, pregnanos, androstanos, estrógenos, progestágenos, brasinosteroides, bufadienólidos, cardenólidos, cucurbitacinas, ecdisteroides, sapogeninas, alcaloides esteroides, esteroides anabólicos, conastómeros, ácidos biliares, esteroides hormonales (por ejemplo, hormonas sexuales, corticosteroides, neurosteroides), glucocorticoides, mineralocorticoides y similares. Los
- 10 ejemplos incluyen compuestos que tienen las siguientes estructuras generales:



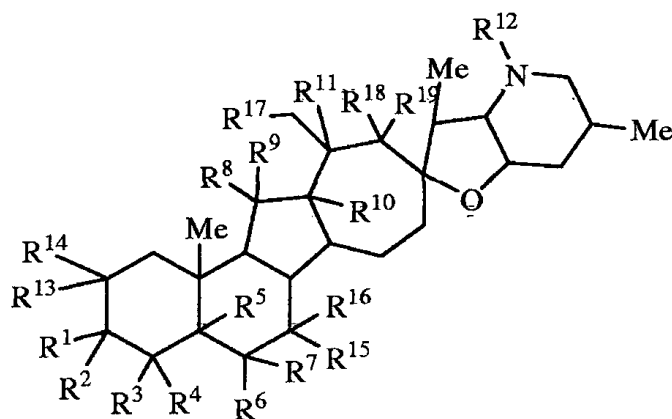


y



5

Otros ejemplos de compuestos esteroidales que se pueden reducir incluyen compuestos de fórmula A:



A

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; donde

R1 y R2 tomados junto con el carbono al que están unidos forman un carbonilo;

- 5 R8 es H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, haluro, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, aralquiltio, hidroxilo, alcoxilo, ariloxi, aciloxi, amino, alquilamino, arilamino, acilamino, aralquilamino, nitro, acitio, carboxamida, sulfonamida, carboxilo, nitrilo, sulfato, $-\text{OP}(\text{L})(\text{OR}_{20})_2$, $-\text{X}-\text{C}(\text{L})-\text{R}_{21}$ o $-\text{X}-\text{C}(\text{L})-\text{X}-\text{R}_{21}$;

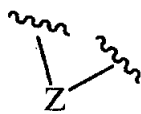
X es O o NR donde R es H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo o aralquilo;

L es O o S;

- 10 R9 es H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, alcoxilo, ariloxi, aciloxi, haluro, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, aralquiltio, hidroxilo, amino, alquilamino, arilamino, acilamino, aralquilamino, heteroarilo o heteroaralquilo;

R4 y R5 tomados juntos forman un doble enlace;

R10 y R11 tomados juntos forman un doble enlace o forman un grupo representado por 1b



1b

- 15 en la que Z es NR₂₁, O, o C(R₂₃)(R₂₃);
- 20 R12 es H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, haloalquilo, alcoxilo, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{21}$, $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$, $-\text{SO}_2\text{R}_{21}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21}\text{XR}_{21}) - [\text{C}(\text{R}_{21})_2]_q-\text{R}_{21}$, $[(\text{W})-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{O})]_q\text{R}_{21}$, $-(\text{W})-\text{C}(\text{O})]_q\text{R}_{21}$, $-(\text{W})-\text{C}(\text{O})\text{O}]_q\text{R}_{21}$, $-(\text{W})-\text{OC}(\text{O})]_q\text{R}_{21}$, $-(\text{W})-\text{SO}_2]_q\text{R}_{21}$, $-(\text{W})-\text{N}(\text{R}_{21})\text{SO}_2]_q\text{R}_{21}$, $-(\text{W})-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})]_q\text{R}_{21}$, $-(\text{W})-\text{O}]_q\text{R}_{21}$, $-(\text{W})-\text{N}(\text{R}_{21})]_q\text{R}_{21}$, o $-(\text{W})-\text{S}]_q\text{R}_{21}$; W es un dirradical, y q es 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

R15, R16 y R17 son independientemente H, alcoxilo, ariloxi, aciloxi, haluro, hidroxilo, amino, alquilamino, arilamino, acilamino, aralquilamino; o R15 y R16 tomados juntos, junto con el carbono al que están unidos, forman $-\text{C}(\text{O})-$ o $-\text{C}(\text{S})-$;

- 25 R18 y R19 son independientemente H, alquilo, aralquilo, haluro, amido o éster;

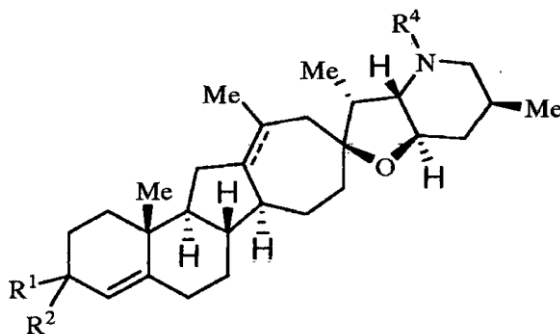
R20 es H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo; o

cualesquiera de las dos presencias de R20 en el mismo sustituyente pueden tomarse juntas para formar un anillo opcionalmente sustituido de 4–8 miembros;

5 R21 es H, alquilo, alquenoilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo o $-\text{[C(R20)}_2\text{]PR25}$ en donde p es 0–6; o cualesquiera dos presencias de R21 en el mismo sustituyente pueden tomarse juntas para formar un anillo opcionalmente sustituido de 4–8 miembros;

10 R23 es H, alquilo, alquenoilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, haluro, alcoxilo, ariloxi, aciloxi, sililoxi, nitrilo, $-\text{C(O)R21}$, $-\text{CO2R21}$, $-\text{SO2R21}$ y $-\text{C(O)N(R21)}_2$; y R25 es hidroxilo, acilamino, $-\text{N(R20)COR20}$, $-\text{N(R20)C(O)OR20}$, $-\text{N(R20)SO2(R20)}$, $-\text{COR20N(R20)}_2$, $-\text{OC(O)R20N(R20)(R20)}$, $-\text{SO2N(R20)(R20)}$, $-\text{N(R20)(R20)}$, $-\text{COOR20}$, $-\text{C(O)N(OH)(R21)}$, $-\text{OS(O)2OR20}$, $-\text{S(O)2OR20}$, $-\text{OP(L)(OR20)(OR20)}$, $-\text{NP(O)(OR20)(OR20)}$, o $-\text{P(O)(OR20)(OR20)}$.

Otros ejemplos de compuestos esteroidales que se pueden reducir incluyen compuestos de fórmula B:



B

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; en la que R1 y R2 tomados junto con el carbono al que están unidos forman un carbonilo;

15 R4 es H, alquilo, alquenoilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, haloalquilo, $-\text{OR5}$, $-\text{C(O)R5}$, $-\text{CO2R5}$, $-\text{SO2R5}$, $-\text{C(O)N(R5)(R5)}$, $-\text{[C(R)2]q-R5}$, $-\text{[(W)-N(R)C(O)]qR5}$, $-\text{[(W)-C(O)O]qR5}$, $-\text{[(W)-OC(O)]qR5}$, $-\text{[(W)-SO2]qR5}$, $-\text{[(W)-N(R5)SO2]qR5}$, $-\text{(W)-C(O)N(R5)]qR5}$, $-\text{(W)-N(R)qR5}$, $\text{W-NR}_3^+ \text{X}^-$ o $-\text{[(W)-S]qR5}$;

cada W es independientemente un dirradical;

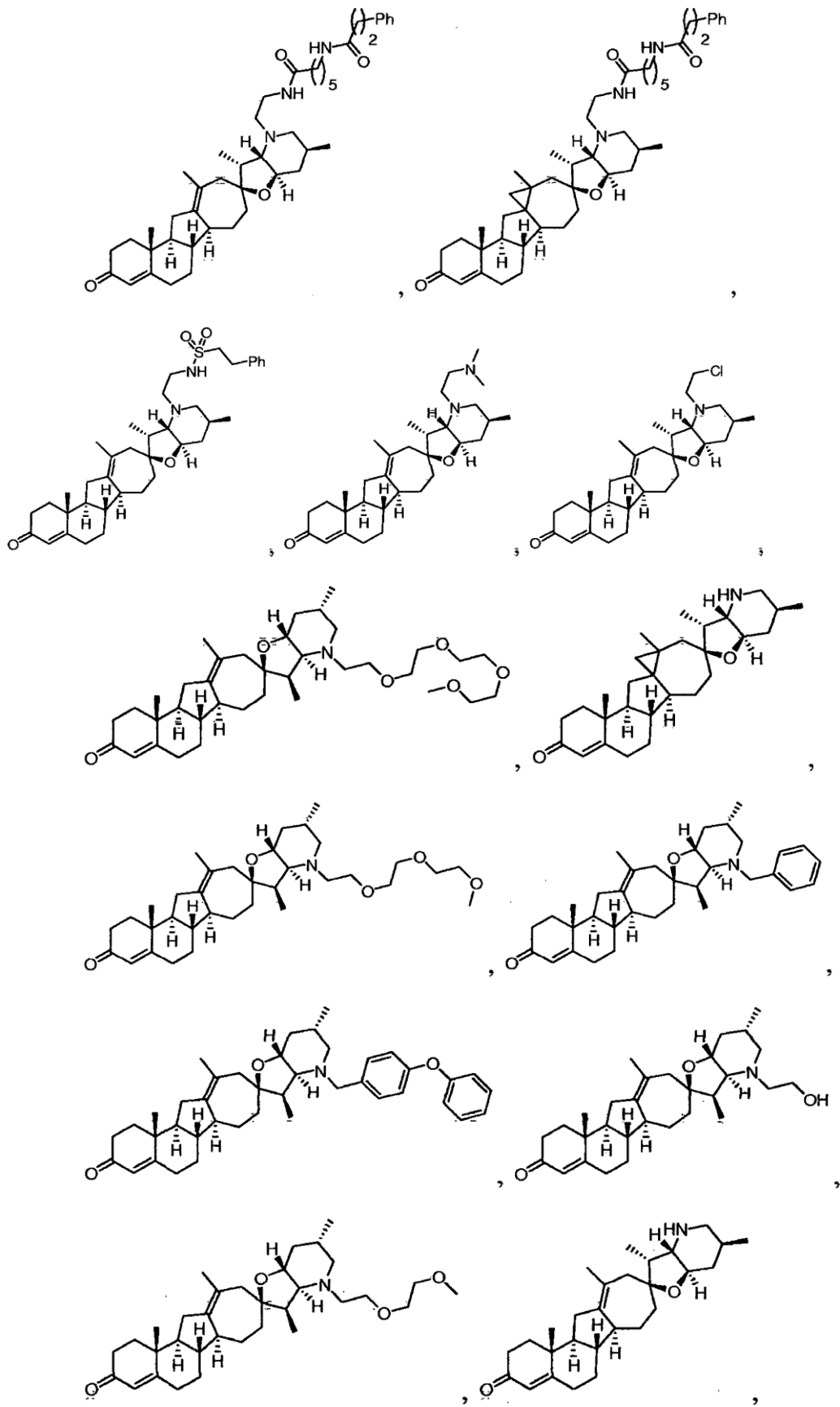
20 cada q es independientemente 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

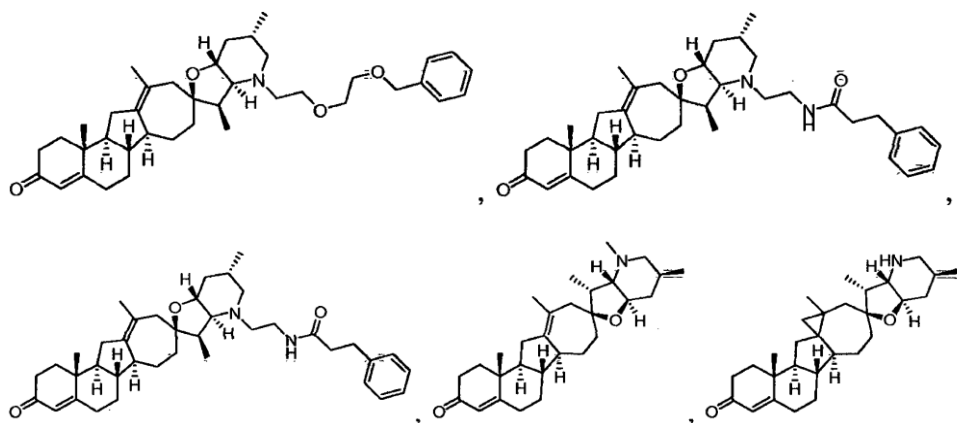
X- es un haluro;

25 cada R5 es independientemente H, alquilo, alquenoilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo o $-\text{[C(R)2]P-R6}$; en donde p es 0–6; o cualesquiera de las dos presencias de R5 pueden tomarse juntas para formar un anillo opcionalmente sustituido de 4–8 miembros que contiene 0–3 heteroátomos seleccionados entre N, O, S y P;

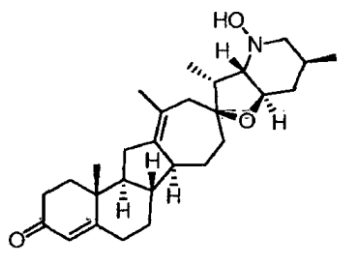
cada R6 es independientemente hidroxilo, $-\text{N(R)COR}$, $-\text{N(R)C(O)OR}$, $-\text{N(R)SO2(R)}$, $-\text{C(O)N(R)2}$, $-\text{OC(O)N(R)(R)}$, SO2N(R)(R) , $-\text{N(R)(R)}$, $-\text{COOR}$, $-\text{C(O)N(OH)(R)}$, $-\text{OS(O)2OR}$, $-\text{S(O)2OR}$, $-\text{OP(O)(OR)(OR)}$, $-\text{NP(O)(OR)(OR)}$, o $-\text{P(O)(OR)(OR)}$; y cada R es independientemente H, alquilo, alquenoilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo o aralquilo.

Ejemplos de compuestos que pueden reducirse:



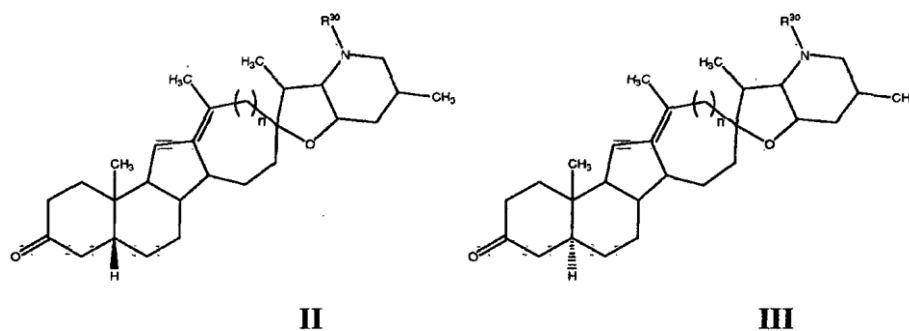


y



5 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto, se describe un método para preparar una mezcla de compuestos de fórmulas II y III:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

n es 0 ó 1;

10 R30 es H, alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, haloalquilo, -OR31, -C(O)R31, -CO2R31, -SO2R31, -C(O)N(R31)(R31), -[C(R)2]q-R31, -[(W)-N(R)C(O)LR3> - ((W)-C(O)]qR31, -[(W)-C(O)O]qR31, -[(W)-OC(O)]qR3, -[(W)-SO2]qR31, -[(W)-N(R31)SO2]qR31, -[(W)-C(O)N(R31)]qR31, -[(W-O]qR31), -[W)-N(R)qR31, -W-(NR31)3⁺X⁻ o -[(W)-S]qR31.

W, en cada aparición, independientemente es un grupo alqueno;

15 q, en cada aparición, independientemente es 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

X - es un haluro;

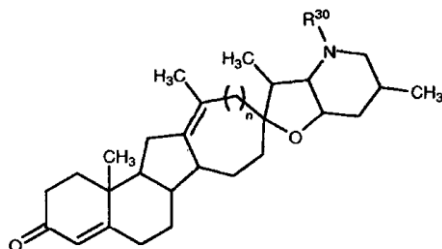
20 R31, en cada aparición, es independientemente H, alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo o -[C(R)2]P-R32; o cualesquiera de las dos presencias de R31 tomadas junto con el átomo al que están unidas forman un anillo de 4-8 miembros opcionalmente sustituido que contiene 0-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

P es 0-6;

cada R₃₂ es independientemente hidroxilo, -N(R)COR, -N(R)C(O)OR, -N(R)SO₂(R), -C(O)N(R)₂, -OC(O)N(R)(R), -SO₂N(R)(R), N(R)(R), -COOR, -C(O)N(OH)(R), -OS(O)₂R, -S(O)₂R, -OP(O)(OR)(OR), -NP(O)(OR)(OR), o -P(O)(OR)(OR); y cada R es independientemente H, alquilo, alqueno, alquino, arilo, cicloalquilo o aralquilo;

5

comprendiendo el método tratar una solución o suspensión de un compuesto de fórmula IV:

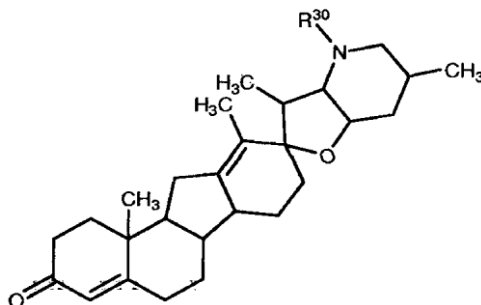


IV

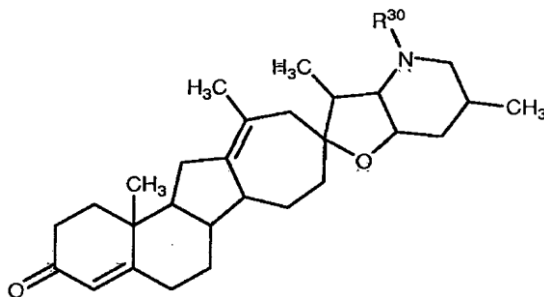
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en un solvente con hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador y una piridina sustituida. En algunas realizaciones, se produce un exceso del compuesto de fórmula II en comparación con el compuesto de fórmula III (por ejemplo, la relación del compuesto de fórmula II al compuesto de fórmula III es al menos aproximadamente 2:1, aproximadamente 3:1, aproximadamente 5:1, aproximadamente 10:1, aproximadamente 20:1, aproximadamente 25:1, aproximadamente 30:1, aproximadamente 40:1, aproximadamente 50:1, aproximadamente 60:1, aproximadamente 70:1, aproximadamente 80:1, aproximadamente 90:1, aproximadamente 95:1, o mayor que aproximadamente 99:1). La piridina sustituida puede ser una piridina 3-sustituida (por ejemplo, 3-picolina, 3-metoxipiridina, 3-etilpiridina, 3-ra-butilpiridina, 3-isobutilpiridina, 3-hidroxipiridina, 3-aminopiridina o 3-dimetilaminopiridina). En algunas realizaciones, el solvente es la piridina sustituida (por ejemplo, 3-picolina). El catalizador puede ser un catalizador de paladio (por ejemplo, paladio sobre carbono). En algunas realizaciones, n es 0, es decir, el compuesto de fórmula IV tiene la siguiente estructura:

10

15

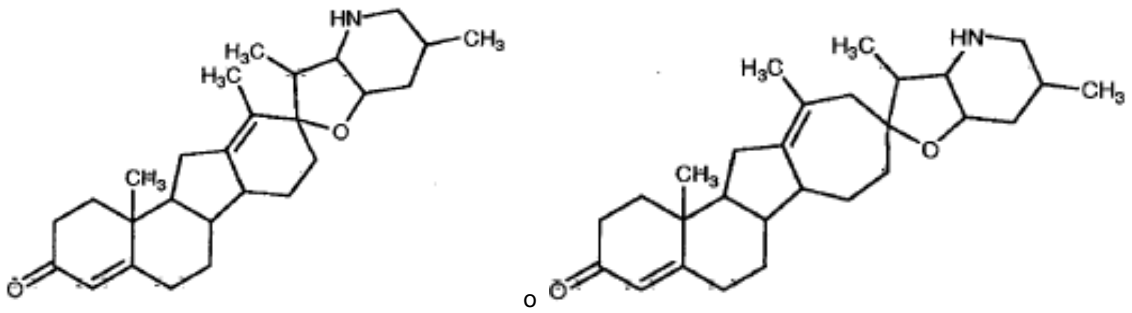


En otras realizaciones, n es 1, es decir, el compuesto de fórmula IV tiene la siguiente estructura:

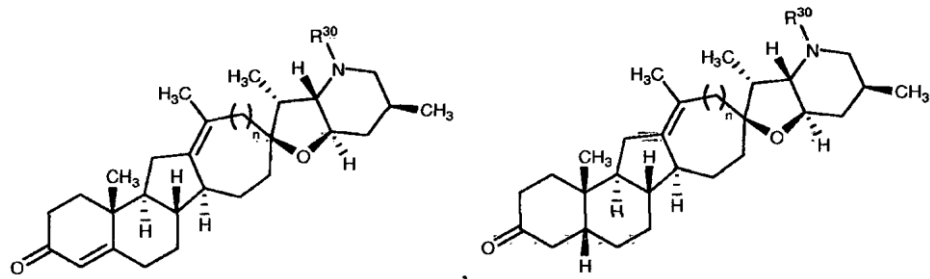


20

En algunas realizaciones, R₃₀ es H, es decir, el compuesto de fórmula IV tiene una de las siguientes estructuras:



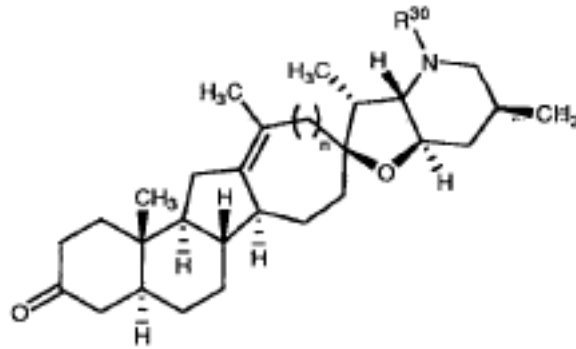
En algunas realizaciones, los compuestos de fórmulas IV, II y III tienen la siguiente química absoluta:



IV

II

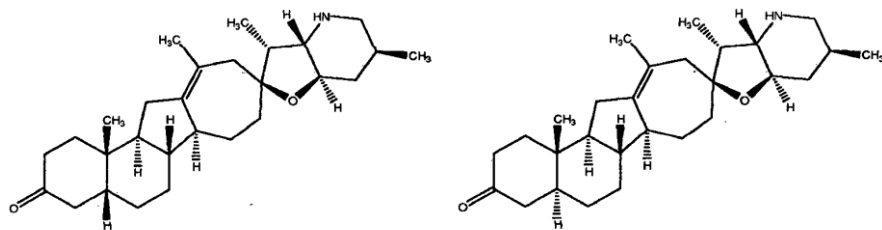
5



III

y

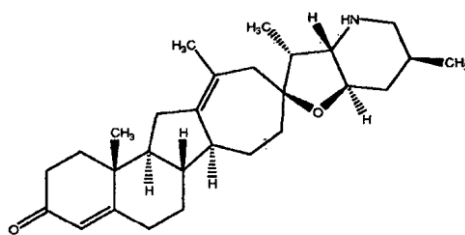
La presente invención proporciona un método para preparar una mezcla de compuestos V y VI:



V

VI

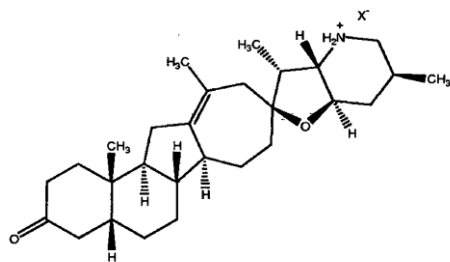
10 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, comprendiendo el método tratar una solución o suspensión del compuesto VII:



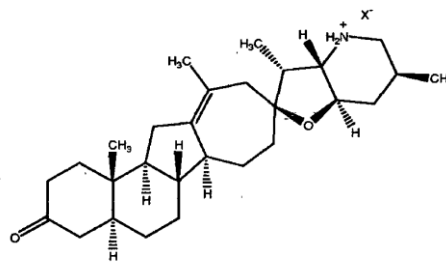
VII

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en un solvente con gas hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio y una piridina sustituida seleccionada del grupo que consiste en 3-metoxipiridina, 3-
 5 etilpiridina, 3-n-butilpiridina, 3-isobutilpiridina, 3-hidroxipiridina, 3-aminopiridina, 3-dimetilaminopiridina, 4-picolina, 4-metoxipiridina, 4-aminopiridina y 4-dimetilaminopiridina. Se produce un exceso del compuesto de fórmula V en comparación con el compuesto de fórmula VI (por ejemplo, la relación del compuesto de fórmula V al compuesto de
 10 fórmula VI es al menos aproximadamente 2:1, aproximadamente 3:1, aproximadamente 5:1, aproximadamente 10:1, aproximadamente 20:1, aproximadamente 25:1, aproximadamente 30:1, aproximadamente 40:1, aproximadamente 50:1, aproximadamente 60:1, aproximadamente 70:1, aproximadamente 80:1, aproximadamente 90:1, aproximadamente 95:1, o mayor que aproximadamente 99:1). En algunas realizaciones, el solvente es la piridina sustituida. El catalizador es un catalizador de paladio (por ejemplo, paladio sobre carbono). El método puede incluir las etapas adicionales de añadir una solución acuosa de un ácido (por ejemplo, HCl, HBr, HI, H₂SO₄, H₃P0₄, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido trifluoroacético o ácido tartárico) y aislando la sal de los compuestos V y/o VI. En algunas realizaciones, las sales de
 15 ácido cítrico de los compuestos V y/o VI se preparan y se aíslan.

En otro aspecto, los compuestos de fórmulas IX y X:



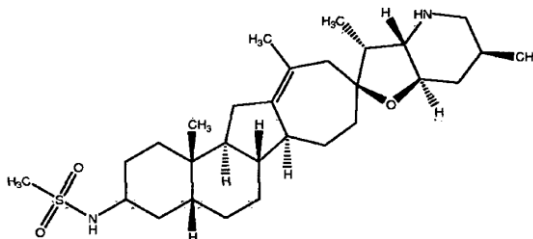
IX



X

y mezclas de los mismos, en donde X- es la base conjugada de un ácido farmacéuticamente aceptable (por
 20 ejemplo, cloruro, bromuro, sulfato, metanosulfonato o citrato). En algunas realizaciones, X- es citrato. Cuando los compuestos de fórmulas IX y X están presentes en una mezcla, puede estar presente un exceso de compuesto IX en comparación con el compuesto X. Por ejemplo, la relación del compuesto de fórmula IX al compuesto de fórmula X puede ser al menos aproximadamente 2:1, aproximadamente 3:1, aproximadamente 5:1, aproximadamente 10:1, aproximadamente 20:1, aproximadamente 25:1, aproximadamente 30:1, aproximadamente 40:1, aproximadamente 50:1, aproximadamente 60:1, aproximadamente 70:1, aproximadamente 80:1, aproximadamente 90:1, aproximadamente 95:1, o mayor que aproximadamente 99:1.
 25

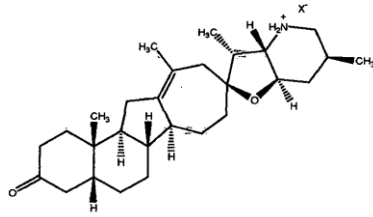
En otro aspecto, se describe un método para preparar un compuesto de fórmula XV:



XV

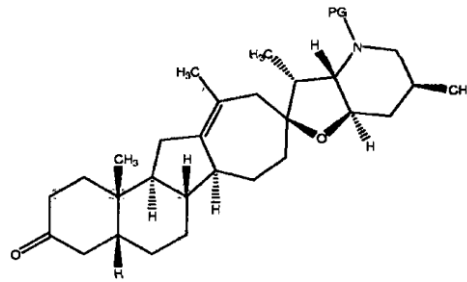
que comprende las etapas de:

(a) tratar un compuesto de fórmula IX:



IX

en la que X^- es la base conjugada de una sal farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, cloruro, bromuro, sulfato, metanosulfonato o citrato), con un reactivo de protección de amina para producir un compuesto de fórmula XI:

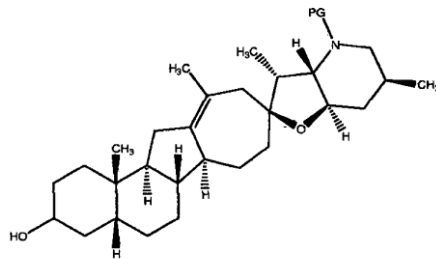


XI

5

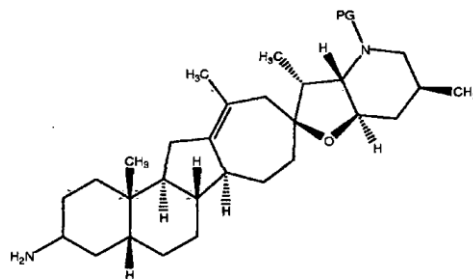
en la que PG es un grupo protector de amina;

(b) tratar el compuesto de fórmula XI con un agente reductor para producir un alcohol de fórmula XII:



XII

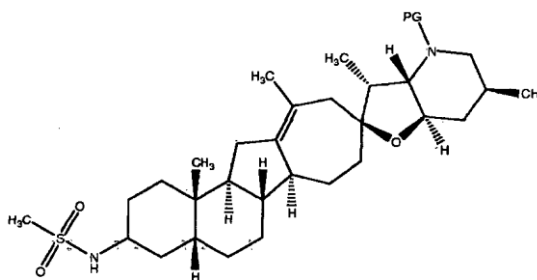
(c) convertir el alcohol de fórmula XII en una amina de fórmula XIII:



XIII

10

(d) tratar la amina de fórmula XIII con un agente sulfonilante (por ejemplo, cloruro de metanosulfonilo) para producir una sulfonamida de fórmula XIV:



XIV

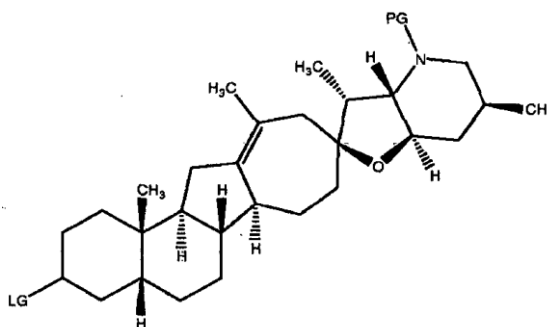
y

(e) desproteger la amina del compuesto de fórmula XIV para producir el compuesto de fórmula XV.

- 5 El grupo protector (PG) puede ser cualquier grupo protector de amina adecuado conocido en la técnica, incluyendo carbamatos (por ejemplo carbobenciloxi (Cbz), t-butiloxycarbonilo (BOC), aliloxycarbonilo (Alloc), 9-fluoenilmetilo (Fmoc) y similares), grupos formadores de amidas (por ejemplo, acetilo, trifluoroacetilo, benzoilo y similares), grupos sililo y bencilo. Los reactivos protectores de aminas adecuados incluyen cloruros, cloruros de ácido, anhídridos (incluyendo anhídridos mixtos) y otras especies activadas que reaccionarán con la amina y liberarán el grupo protector. Ejemplos incluyen BOC-Cl, (BOC)₂O, Cbz-Cl, (Cbz)₂O, Cbz-O-benzotriazol, Alloc-Cl, (Alloc)₂O, Fmoc-Cl, (Fmoc)₂O, cloruro de bencilo y similares. Véase, por ejemplo, Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*.

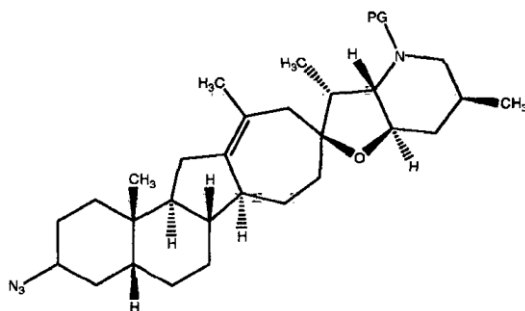
En la etapa (b), el agente reductor puede ser cualquier agente reductor conocido en la técnica que reducirá una cetona a un alcohol. Ejemplos de agentes reductores adecuados incluyen agentes reductores de boro (por ejemplo, tri-sec-butilborohidruro de potasio, borohidruro sódico) e hidruros metálicos (por ejemplo, hidruro de litio y aluminio). Véase, por ejemplo, March, *Advanced Organic Chemistry*.

- 15 La etapa (c) puede comprender las etapas de (1) convertir el alcohol en un grupo saliente para producir un compuesto de fórmula XVI:



XVI

en el que LG es un grupo saliente, seguido por (2) tratar el compuesto de fórmula XVI con un reactivo azida para producir un compuesto de fórmula XVII:



XVII

y (3) tratar el compuesto de fórmula XVII con un agente reductor para formar la amina de fórmula XIII.

5 El grupo saliente (LG) puede ser un grupo sulfonato (por ejemplo, metanosulfonato, benzenosulfonato, toluenosulfonato y similares), un halógeno (por ejemplo Cl, Br) o cualquier otro grupo saliente adecuado conocido en la técnica. El grupo saliente puede formarse por tratamiento con el correspondiente cloruro de sulfonilo (por ejemplo, cloruro de metanosulfonilo) o con un haluro de ácido (por ejemplo, HBr). Véase, por ejemplo, March, *Advanced Organic*

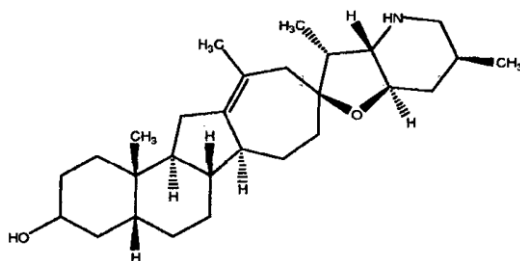
Química.

10 El reactivo azida puede ser, por ejemplo, azida de sodio, azida de potasio, azida de metanosulfonilo, azida de p-toluenosulfonilo, azida de p-acetamidobenzenosulfonilo, azida de 4-carboxibenzenosulfonilo, azida de p-dodecibenzenosulfonilo o azida de trimetilsililo. Véase, por ejemplo, March, *Advanced Organic Chemistry*. En algunas realizaciones, el reactivo azida es azida de sodio.

15 Se puede usar cualquier agente reductor adecuado conocido en la técnica para reducir la azida del compuesto de fórmula XVII a la amina de fórmula XIII. Ejemplos de agentes reductores incluyen hidruro de litio y aluminio, borohidruro sódico y trifenilfosfina. La azida también puede reducirse a la amina mediante hidrogenación catalítica. Véase, por ejemplo, March, *Advanced Organic Chemistry*. En algunas realizaciones, la azida se reduce usando trifenilfosfina.

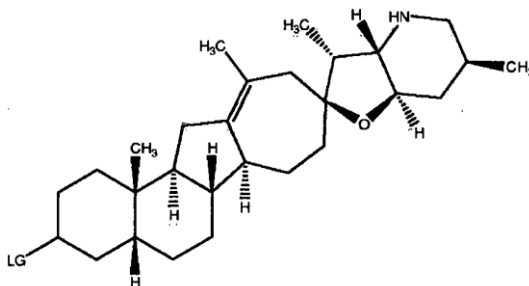
20 El grupo protector de amina PG se puede eliminar mediante las condiciones estándar conocidas en la técnica. Las condiciones particulares de desprotección variarán dependiendo de la naturaleza del grupo protector. Por ejemplo, se puede eliminar un grupo Cbz mediante hidrogenación utilizando un catalizador (por ejemplo, un catalizador de paladio tal como Pd/C o negro de paladio) y gas hidrógeno u otro dador de hidrógeno (por ejemplo, ciclohexeno, 1,4-ciclohexadieno, ácido fórmico). Véase, por ejemplo, Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*.

25 El orden de una o más etapas en la síntesis del compuesto XV a partir del compuesto IX puede cambiarse, con tal de que el cambio produzca la síntesis completa del compuesto XV. Por ejemplo, la introducción del grupo protector amina PG puede ocurrir en cualquier momento en la síntesis antes de la reducción de la azida XVII para producir la amina XIII. El compuesto IX se puede tratar con un agente reductor para producir un alcohol de fórmula XIIa:



XIIa

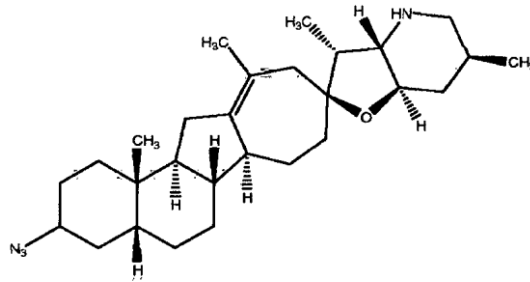
El compuesto XIIa puede tratarse entonces con el agente protector de amina para formar el compuesto XII. Alternativamente, el resto alcohol del compuesto XIIa puede convertirse en un grupo lábil para producir un compuesto de fórmula XVIa:



XVIa

30 El compuesto XVIa puede tratarse después con el agente protector de amina para formar el compuesto XVI. Alternativamente, el compuesto XVIa puede tratarse con un reactivo azida para producir un compuesto de fórmula

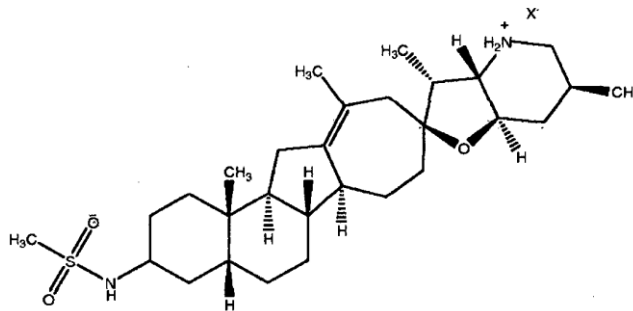
XVIIa:



XVIIa

El compuesto XVIIa puede tratarse entonces con el grupo protector de amina para formar un compuesto de fórmula XVII.

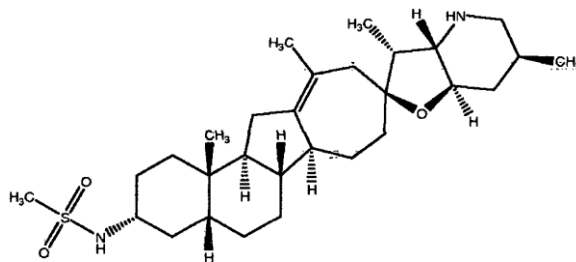
- 5 En algunas realizaciones, el método comprende además la etapa de tratar el compuesto de fórmula XV con un ácido para producir un compuesto de fórmula XIX:



XIX

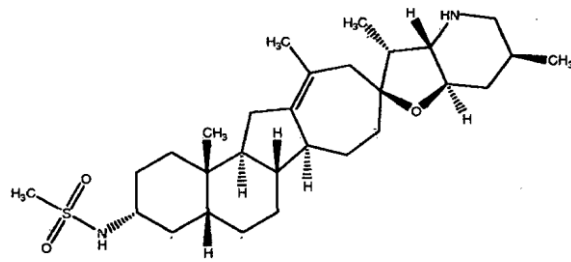
XIX en la que X^- es la base conjugada de un ácido farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, cloruro, bromuro, sulfato, metanosulfonato o citrato). En algunas realizaciones, el ácido es HCl y X^- es cloruro.

- 10 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula XV tiene la siguiente estereoquímica absoluta:



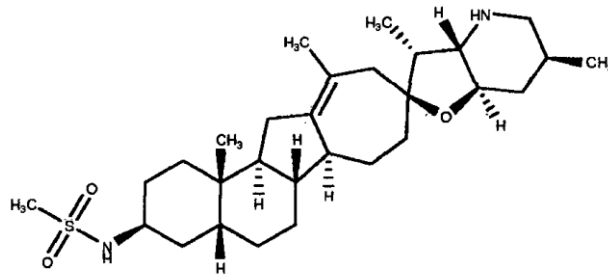
XVa

Se describe el método produciendo una mezcla de compuestos que tienen las estructuras con la siguiente estereoquímica absoluta:



XVa

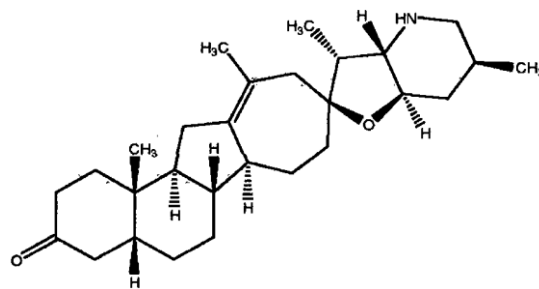
y



XVb

- 5 En algunos casos, el compuesto XVa se produce en exceso del compuesto XVb (por ejemplo, la relación de XVa a XVb es de aproximadamente 2:1, aproximadamente 3:1, aproximadamente 5:1, aproximadamente 10:1, aproximadamente 20:1, Aproximadamente 25: 1, aproximadamente 30:1, aproximadamente 40:1, aproximadamente 50:1, aproximadamente 60:1, aproximadamente 70:1, aproximadamente 80:1, aproximadamente 90:1, aproximadamente 95:1, o mayor que aproximadamente 99:1).

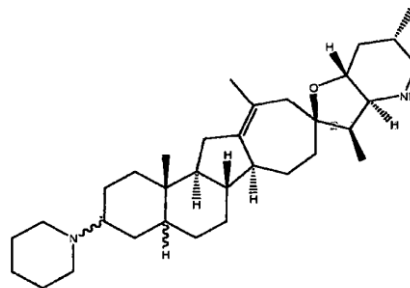
En otro aspecto, se describe una mezcla de un compuesto de fórmula V:



V

10

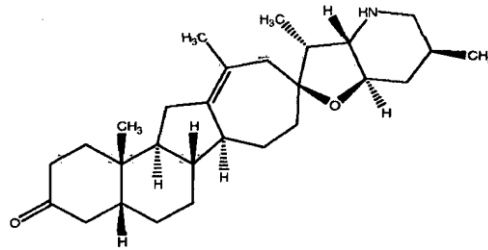
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y un compuesto de fórmula 2a o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



2a

En algunas realizaciones, el compuesto 2a está presente en menos de aproximadamente 10%, aproximadamente 5%, aproximadamente 2%, aproximadamente 1%, aproximadamente 0,5%, aproximadamente 0,1%, o aproximadamente 0,01%.

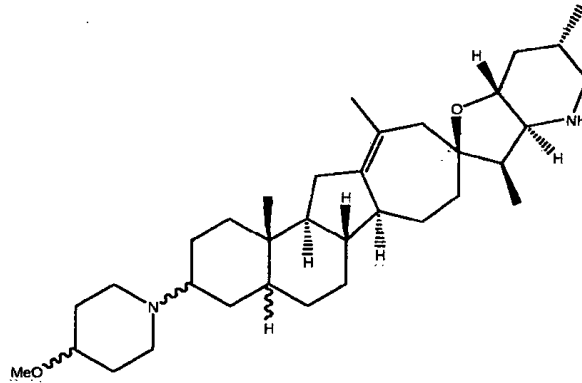
En otro aspecto, se describe una mezcla de un compuesto de fórmula V:



V

5

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y un compuesto de fórmula 2b o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:

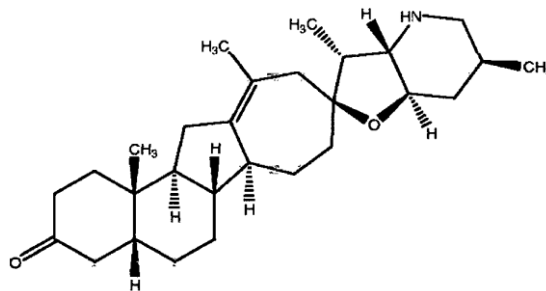


2b

10

En algunas realizaciones, el compuesto 2b está presente en menos de aproximadamente 10%, aproximadamente 5%, aproximadamente 2%, aproximadamente 1%, aproximadamente 0,5%, aproximadamente 0,1%, o aproximadamente 0,01%.

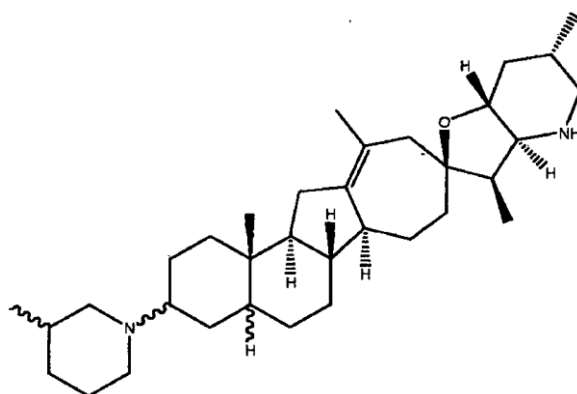
En aún otro aspecto, se describe una mezcla de un compuesto de fórmula V:



V

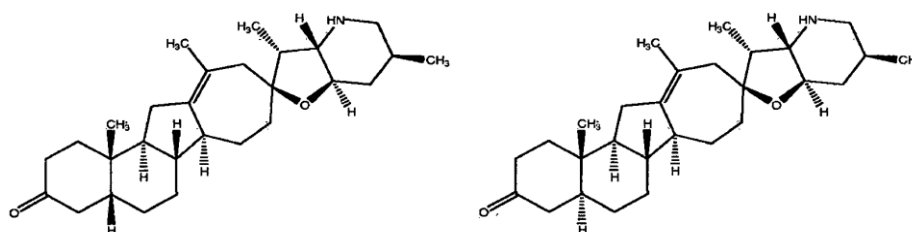
15

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y un compuesto de fórmula 2c o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:

**2c**

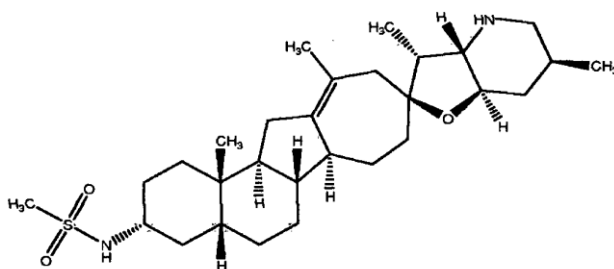
En algunas realizaciones, el compuesto 2c está presente en menos de aproximadamente 10%, aproximadamente 5%, aproximadamente 2%, aproximadamente 1%, aproximadamente 0,5%, aproximadamente 0,1%, o aproximadamente 0,01%.

5 En otro aspecto, se describe una mezcla de compuestos V y VI:

**V****VI**

10 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y uno de los compuestos 2a, 2b o 2c o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas realizaciones, el compuesto 2a, 2b o 2c está presente en menos de aproximadamente 10%, aproximadamente 5%, aproximadamente 2%, aproximadamente 1%, aproximadamente 0,5%, aproximadamente 0,1%, o aproximadamente 0,01%.

En otro aspecto, se describe una mezcla del compuesto XVa:

**XVa**

15 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y uno de los compuestos 2a, 2b o 2c o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas realizaciones, el compuesto 2a, 2b o 2c está presente en menos de aproximadamente 10%, aproximadamente 5%, aproximadamente 2%, aproximadamente 1%, aproximadamente 0,5%, aproximadamente 0,1%, o aproximadamente 0,01%. En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de hidrócloruro.

El término "heteroátomo" se refiere a un átomo de cualquier elemento distinto de carbono o hidrógeno. Los heteroátomos ilustrativos incluyen nitrógeno, oxígeno y azufre.

20 El término "alquilo" se refiere a grupos alifáticos saturados, incluyendo grupos alquilo de cadena lineal, grupos alquilo de cadena ramificada, grupos cicloalquilo (alíclicos), grupos cicloalquilo sustituidos con alquilo y grupos

alquilo sustituidos con cicloalquilo. En ciertas realizaciones, un alquilo de cadena lineal o ramificada tiene aproximadamente 10 o menos átomos de carbono en su esqueleto (por ejemplo, C1–C10 para cadena lineal, C3–C10 para cadena ramificada). En ciertas realizaciones, un alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada tiene aproximadamente 6 o menos átomos de carbono en su esqueleto (por ejemplo, C1–C6 para cadena lineal, C3–C6 para cadena ramificada). Los cicloalquilos tienen aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono en su estructura de anillo, por ejemplo, aproximadamente 3, 4, 5, 6 ó 7 carbonos en la estructura de anillo. Los grupos alquilo, a menos que se especifique lo contrario, pueden estar opcionalmente sustituidos sustituyendo uno o más hidrógenos con un sustituyente adecuado. Los sustituyentes adecuados para los grupos alquilo incluyen halógeno, =O, =N–CN, =N–OR', =NR', OR', NR' 2, SR', SO2R', S02NR' 2, NR'SO2R', NR'CONR'2, NR'COOR', NR'COR', CN, COOR', CONR'2, OOCR', COR' y NO2, en donde cada R' es independientemente H, alquilo C1–C6, heteroalquilo C2–C6, acilo C1–C6, heteroacilo C2–C6, arilo C6–C10, heteroarilo C5–C10, arilalquilo C7–C12 o heteroarilalquilo C6–C12, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, alquilo C1–C4, heteroalquilo C1–C4, acilo C1–C6, heteroacilo C1–C6, hidroxilo, amino, y =0; y en el que dos R' en el mismo sustituyente o en átomos adyacentes pueden estar enlazados para formar un anillo de 3–7 miembros que contiene opcionalmente hasta tres heteroátomos seleccionados entre N, O y S.

A menos que se especifique de otro modo el número de carbonos, "alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, que tiene de uno a seis átomos de carbono en su estructura de cadena principal. Del mismo modo, "alquenilo inferior" y "alquinilo inferior" tienen longitudes de cadena similares.

Los términos "alquenilo" y "alquinilo" se refieren a grupos alifáticos insaturados de cadena lineal o ramificada que contienen al menos un doble o triple enlace respectivamente y pueden contener una mezcla de enlaces dobles y triples. Los grupos alquenilo y alquinilo tienen aproximadamente 10 o menos átomos de carbono en sus esqueletos (por ejemplo, C2–C10 para cadena recta y C4–C10 para cadena ramificada). En ciertas realizaciones, los grupos alquenilo y alquinilo tienen aproximadamente 6 o menos átomos de carbono en sus esqueletos (por ejemplo, C1–C6 para cadena lineal y C4–C6 para cadena ramificada). Los grupos alquenilo y alquinilo pueden estar opcionalmente sustituidos por los mismos sustituyentes descritos anteriormente para grupos alquilo.

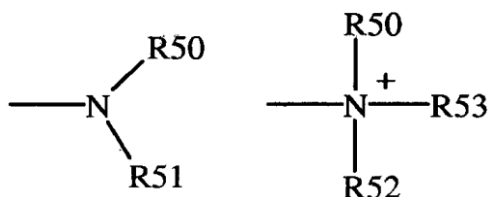
El término "arilo" se refiere a grupos aromáticos de anillo único de 5, 6 y 7 miembros que pueden incluir de cero a cuatro heteroátomos. Ejemplos de arilo incluyen benceno, naftaleno, antraceno, pireno, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, triazol, pirazol, piridina, pirazina, piridazina y pirimidina y similares. Aquellos grupos arilo que tienen heteroátomos en la estructura de anillo también se pueden referir como "heteroarilo". El anillo aromático puede estar sustituido en una o más posiciones de anillo con sustituyentes tales como los descritos anteriormente, por ejemplo halógeno, azida, alquilo, aralquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxilo, amino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, cetona, aldehído, éster, heterociclilo, aromático o heteroaromático, –CF3, –CN o similares. El término "arilo" incluye también sistemas de anillos policíclicos fusionados en los que al menos uno de los anillos es aromático, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos y/o heterociclilos.

El término "aralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo (por ejemplo, un grupo aromático o heteroaromático).

Los términos "heterociclo", "heteroarilo" o "grupo heterocíclico" se refieren a estructuras de anillo de 3 a 10 miembros, alternativamente anillos de 3 a 7 miembros, cuyas estructuras de anillo incluyen de uno a cuatro heteroátomos. Los heterociclos también pueden ser policíclicos. Los grupos heterociclilo incluyen, por ejemplo, tiofeno, tiantreno, furano, pirano, isobenzofurano, cromeno, xanteno, fenoxanteno, pirrol, imidazol, pirazol, isotiazol, isoxazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, indazol, purina, quinolicina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, pirimidina, fenantrolina, fenazina, fenarsazina, fenotiazina, furazán, fenoxazina, pirrolidina, oxolano, tiolano, oxazol, piperidina, piperazina, morfolina, lactonas, lactamas tales como azetidionas y pirrolidinonas, sultamas, sultonas y similares. El anillo heterocíclico puede estar sustituido en una o más posiciones con sustituyentes tales como los descritos anteriormente, por ejemplo halógeno, alquilo, aralquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, hidroxilo, amino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, cetona, aldehído, éster, un heterociclilo, una unidad estructural aromática o heteroaromática, –CF3, –CN o similares.

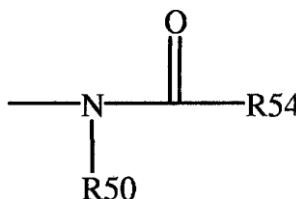
El término "carbociclo" se refiere a un anillo aromático o no aromático en el que cada átomo del anillo es carbono.

Los términos "amina", "amino" y "amonio" se refieren a aminas no sustituidas y sustituidas, por ejemplo, una unidad estructural que puede estar representada por las fórmulas generales:



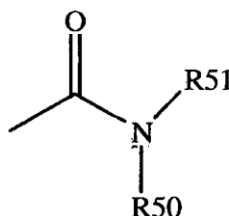
5 en la que R50, R51 y R52 representan cada uno independientemente un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, $-(CH_2)_m-R61$, o R50 y R51, tomados junto con el átomo de N al que están unidos, completan un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura de anillo, uno o más de los cuales pueden ser heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S; R61 representa un anillo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, un heterociclo o un policiclo; y m es cero o un número entero en el intervalo de 1 a 8. En otras realizaciones, R50 y R51 (y opcionalmente R52) representan cada uno independientemente un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, o $-(CH_2)_m-R61$. Por lo tanto, el término "alquilamina" incluye un grupo amina, como se ha definido anteriormente, que tiene un alquilo sustituido o no sustituido unido a éste, es decir, al menos uno de R50 y R51 es un grupo alquilo.

10 El término "acilamina" se refiere a una unidad estructural que puede estar representada por la fórmula general:



en la que R50 es como se ha definido anteriormente, y R54 representa un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo o $-(CH_2)_m-R61$, donde m y R61 son como se definieron anteriormente.

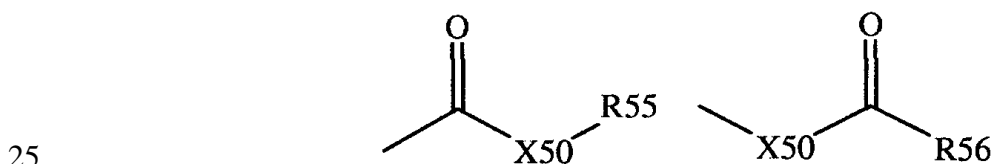
15 El término "amido" se refiere a un carbonilo amino-sustituido e incluye una unidad estructural que puede estar representada por la fórmula general:



en la que R50 y R51 son como se definieron anteriormente. Ciertas realizaciones de la amida en la presente invención no incluirán imidas que puedan ser inestables.

20 El término "alquiltio" se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, que tiene un radical azufre unido a los mismos. En ciertas realizaciones, la unidad estructural "alquiltio" está representado por uno de $-S-$ alquilo, $-S-$ alquenilo, $-S-$ alquinilo y $-S-(CH_2)_m-R61$, donde m y R61 se definen anteriormente. Los grupos alquiltio representativos incluyen metiltio, etiltio, y similares.

El término "carboxilo" se refiere a las unidades estructurales que pueden estar representadas por las fórmulas generales:



25 en las que X50 es un enlace o representa un oxígeno o un azufre, y R55 y R56 representa un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, $-(CH_2)_m-R61$ o una sal farmacéuticamente aceptable, R56 representa un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo o $-(CH_2)_m-R61$, donde m y R61 se definen anteriormente. Cuando X50 es un oxígeno y R55 o R56 no es hidrógeno, la fórmula representa un "éster". Cuando X50 es un oxígeno, y R55 es como se definió anteriormente, el resto se denomina en la presente memoria como un grupo carboxilo, y particularmente cuando R55 es un hidrógeno,

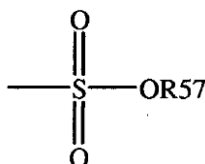
30

- 5 la fórmula representa un "ácido carboxílico". Cuando X50 es un oxígeno, y R56 es hidrógeno, la fórmula representa un "formiato". En general, cuando el átomo de oxígeno de la fórmula anterior se sustituye por azufre, la fórmula representa un grupo "tiolcarbonilo". Cuando X50 es un azufre y R55 o R56 no es hidrógeno, la fórmula representa un "tioléster". Cuando X50 es un azufre y R55 es hidrógeno, la fórmula representa un "ácido tiolcarboxílico". Cuando X50 es un azufre y R56 es hidrógeno, la fórmula representa un "tiolformiato". Por otra parte, cuando X50 es un enlace, y R55 no es hidrógeno, la fórmula anterior representa un grupo "cetona". Cuando X50 es un enlace, y R55 es hidrógeno, la fórmula anterior representa un grupo "aldehído".

El término carbamoilo se refiere a $-O(C=O)NRR'$, donde R y R' son independientemente H, grupos alifáticos, grupos arilo o grupos heteroarilo. El término "oxo" se refiere a un oxígeno de carbonilo (=O).

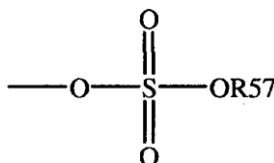
- 10 Los términos "alcoxilo" o "alcoxi" están reconocidos en la técnica y se refieren a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, que tiene un radical de oxígeno unido a los mismos. Los grupos alcoxilo representativos incluyen metoxi, etoxi, propiloxi, tert-butoxi y similares. Un "éter" son dos hidrocarburos unidos covalentemente por un oxígeno. Por consiguiente, el sustituyente de un alquilo que hace que el alquiléter sea o se asemeje a un alcoxilo, tal como se puede representar por uno de $-O$ -alquilo, $-O$ -alquenilo, $-O$ -alquinilo, $-O-(CH_2)_m-R_{61}$, donde m y R61 se describen anteriormente.
- 15

El término "sulfonato" está reconocido en la técnica y se refiere a una unidad estructural que puede estar representada por la fórmula general:



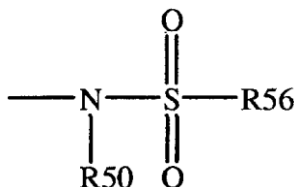
en el que R57 es un par de electrones, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o arilo.

- 20 El término "sulfato" está reconocido en la técnica e incluye una unidad estructural que puede estar representada por la fórmula general:



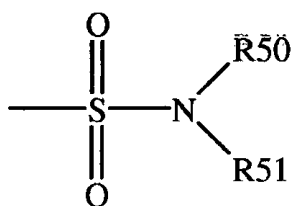
en la que R57 es como se definió anteriormente.

- 25 El término "sulfonamido" está reconocido en la técnica e incluye una unidad estructural que puede estar representada por la fórmula general:



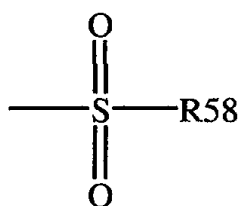
en la que R50 y R56 son como se han definido anteriormente.

El término "sulfamoilo" está reconocido en la técnica y se refiere a una unidad estructural que puede estar representada por la fórmula general:



en la que R50 y R51 son como se definieron anteriormente.

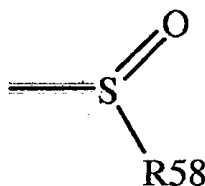
El término "sulfonilo" está reconocido en la técnica y se refiere a una unidad estructural que puede estar representada por la fórmula general:



5

en el que R58 es uno de los siguientes: hidrógeno, alquilo, alqueniilo, alquiniilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo.

El término "sulfóxido" está reconocido en la técnica y se refiere a una unidad estructural que puede estar representada por la fórmula general:



10

en la que R58 se define anteriormente.

La definición de cada expresión, por ejemplo, alquilo, m, n, y similares, cuando se produce más de una vez en cualquier estructura, está destinada a ser independiente de su definición en otra parte de la misma estructura.

15 Se entenderá que "sustitución" o "sustituido con" incluye la condición implícita de que dicha sustitución está de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente y que la sustitución da como resultado un compuesto estable, por ejemplo, que no experimenta transformación espontánea tal como por reordenamiento, ciclización, eliminación u otra reacción.

20 El término "sustituido" también se contempla para incluir todos los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos. En un aspecto amplio, los sustituyentes permisibles incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos de compuestos orgánicos. Los sustituyentes ilustrativos incluyen, por ejemplo, los descritos aquí anteriormente. Los sustituyentes permisibles pueden ser uno o más e iguales o diferentes para compuestos orgánicos apropiados. Para los propósitos de esta invención, los heteroátomos (por ejemplo, nitrógeno) pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquier sustituyente permisible de compuestos orgánicos descritos aquí que satisfagan las valencias de los heteroátomos.

25 Cuando se lista un intervalo de valores, se pretende abarcar cada valor y sub-rango dentro del intervalo. Por ejemplo, "alquilo C1-6" pretende abarcar, C1, C2, C3, C4, C5, C6, C1-6, C1-5, C1-4, C1-3, C1-2, C2-6, C2-5, C2A, C2-3, C3-6, C3-5, C3-4, C4-6, C4-5 y C5-6 alquilo.

30 La invención que ahora se describe en términos generales, se comprenderá más fácilmente haciendo referencia a los siguientes ejemplos, que se incluyen meramente con fines de ilustración de ciertos aspectos y realizaciones de la presente invención, y no se pretende que limiten la invención.

Ejemplos

ES 2 610 130 T3

En experimentos donde los productos de reducción eran activos en UV, se identificaron los productos y se determinó la relación β/α usando HPLC. Los métodos generales de HPLC son los siguientes:

Columna: Symmetry C1S 5 μ m columna, 4,6 x 150 mm

Solvente A: ácido trifluoroacético acuoso al 0,1%

5 Solvente B: ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo

Método 1

Tiempo (min)%	Solvente A%	Solvente B %
0.00	90.0	10.0
2.00	90.0	10.0
20.00	40.0	60.0
22.0	5.0	95.0
23.0	5.0	95.0
24.0	90.0	10.0
30.0	90.0	10.0

Señal: 215 nm

10

Método 2

Tiempo (min)%	Solvente A%	Solvente B %
0.00	70.0	30.0
2.00	70.0	30.0
12.00	5.0	95.0
13.0	5.0	95.0
13.10	70.0	30.0
15.0	70.0	30.0
0.00	70.0	30.0

Señal: 290 nm

Los ejemplos 2, 5 y 6 se centran en la presente invención.

15 Ejemplo 1: Reducción de enonas esteroideas

Método general:

Se cargó la enona esteroidea (100 mg) y paladio al 5% sobre carbono (Johnson Matthey tipo A503023-5, 20 mg) en un recipiente de reacción y se añadió 1 mL de solvente (3-picolina, piridina o THF).

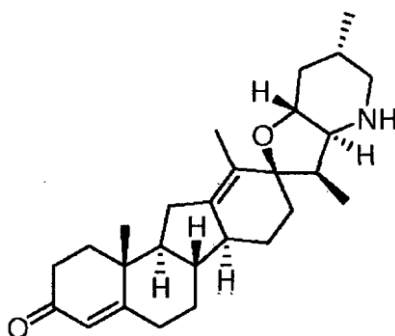
5 La mezcla de reacción se agitó y se desgasificó alternativamente bajo vacío y se cargó con hidrógeno tres veces. La mezcla de reacción se agitó bajo hidrógeno a presión de globo hasta que la HPLC indicó que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se analizó mediante LCMS y HPLC. En los casos en que los productos de reducción eran activos a UV, se determinó la relación β/α comparando el área bajo la curva de HPLC para cada producto (los tiempos de retención de cada producto de reacción se compararon con estándares conocidos). Cuando los productos de reducción no eran activos a UV (por ejemplo, los productos de testosterona reducidos), se determinó la relación β/α integrando los picos de LCMS. Los resultados se resumen en la Tabla 1 a

10 continuación.

Tabla 1

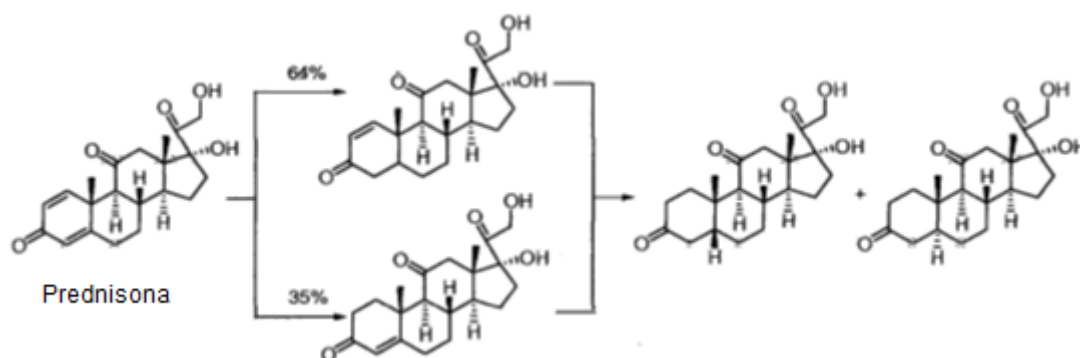
Esteroides enona	Relación β/α en THF	Relación β/α en piridina	Relación β/α en 3-picolina
Ciclopamina enona*	5:1	10:1	24:1
4-androsteno-3,17-diona	3:1	16:1	25:1
Testosterona **	13:1	100:1	100:1
Cortisona	0.7:1	4:1	8:1
Progesterona	3:1	29:1	48:1
Adrenosterona	0.8:1	1:1	1.2:1
Prednisona	1.7:1	1.9:1	1.2:1

-La ciclopamina enona tiene la siguiente estructura:



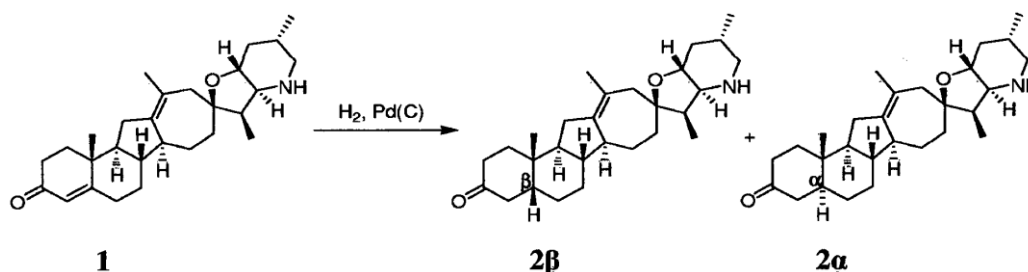
** La relación β/α para los productos de reducción de la testosterona se determinó mediante LCMS.

15 Estos resultados indican que la reducción catalítica de compuestos esteroidales el uso del solvente de 3-piridina, 3-picolina, generalmente aumenta la relación de productos de reducción β/α . Se observa que el aumento en la selectividad no se mostró para la reducción de la prednisona. Se observó que el 1,2-eno de la prednisona se redujo casi dos veces más rápido que el 4,5-eno:



Esta diferencia en la velocidad de reducción de enona inicial puede ser responsable de la caída en la selectividad β/α para los productos completamente reducidos (y también la diferencia en la selectividad entre la prednisona y la cortisona).

5 Ejemplo 2: Solventes



Método general:

10 Se cargaron en un recipiente de reacción el Compuesto 1 (~100 mg) y el tipo E101 de Degussa E101 paladio al 10% sobre carbono (~20 mg) y se añadió 1 mL de solvente. La mezcla de reacción se agitó y se desgasificó alternativamente bajo vacío y se cargó con hidrógeno (presión de balón) tres veces. La mezcla de reacción se agitó bajo hidrógeno a presión de globo hasta que HPLC indicó que la reacción estaba completa.

La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se analizó mediante LCMS y HPLC. La relación β/α se determinó comparando el área bajo la curva de HPLC para cada producto (los tiempos de retención de cada producto de reacción se compararon con estándares conocidos). Los resultados se resumen en la Tabla 2 a continuación.

15 Tabla 2

Solvente	relación β/α del producto
Piridina	16:1
2,6-Lutidina	9:1
2-Metoxipiridina	11:1
3-Metoxipiridina	54:1
4-Metoxipiridina	32:1
DMAP	9:1
2-Picolina (2-metilpiridina)	8:1
3-Picolina	53:1

4-Picolina	31:1
3-Acetoxipiridina	27: 1
3-isobutilpiridina	15: 1
3-Etilpiridina	40:1
Etil-3-piridilacetato	24: 1
3,5-Lutidina	27:1
4-terc-Butilpiridina	33:1

- 5 Estos resultados indican que la reducción del doble enlace enona del compuesto 1 en solventes de piridina sustituidos en 3, (por ejemplo, 3-metoxipiridina, 3-picolina, 3-etilpiridina) general aumenta la relación β/α de los productos de reducción, particularmente en comparación con piridina no sustituida y solventes de piridina sustituida en 2. Los resultados también muestran que entre los solventes isoméricos de piridina, (por ejemplo, 2-, 3- y 4-picolina y 2-, 3- y 4-metoxipiridina), las piridinas sustituidas en 3 proporcionan la mayor selectividad para el producto de reducción β .

Ejemplo 3: Catalizadores

- 10 Los experimentos se llevaron a cabo como se describe en el Ejemplo 2 anterior, usando el compuesto 1 como sustrato y 3-picolina como solvente. Los resultados se resumen en la Tabla 3 a continuación.

Tabla 3

Catalizador	Relación β/α del producto
10% Degussa Pd/C	53:1
Pd al 5%/C (tipo JM A401102-5)	35:1
Pd al 5%/C (tipo JM A109047-5)	35:1
Pd al 5%/C (tipo JM A405032-5)	36:1
Pd al 5%/C (tipo JM A405038-5)	32:1
Pd al 5%/C (tipo JM A503023-5)	71:1
Pd al 5%/C (tipo JM A503032-5)	49:1
Pd al 5%/C (tipo JM A503038-5)	40:1
5Pd al 5%/C (tipo JM A102023-5)	63:1
Pd al 5%/C (tipo JM A102038-5)	32:1
Pd al 5%/C (tipo JM A302011-5)	24:1
Pd al 5%/C (tipo JM A302084-5)	28:1
4% de Pd, 1% de Pt sobre carbono (JM tipo E101049-4/1)	33:1

Estos resultados indican que el aumento de la selectividad β obtenida usando el solvente de piridina sustituido se

mantiene cuando se emplea una variedad de catalizadores de hidrogenación.

Ejemplo 4: Cosolventes

Los experimentos se llevaron a cabo como se describe en el Ejemplo 2 anterior, utilizando el compuesto 1 como sustrato y diversos catalizadores de paladio en 3-picolina pura o una solución al 10% (v/v) de 3-picolina en THF. Los resultados se resumen en la Tabla 4 a continuación.

5

Tabla 4

Catalizador	3-Picolina β/α proporción del producto	3-Picolina/THF β/α relación del producto
10% Degussa Pd/C	53:1	22:1
Pd al 5%/C (tipo JM A401102-5)	35:1	14:1
Pd al 5%/C (tipo JM A109047-5)	35:1	17:1
Pd al 5%/C (tipo JM A503023-5)	71:1	15:1
Pd al 5%/C (tipo JM A503032-5)	49:1	26:1
Pd al 5%/C (tipo JM A503038-5)	40:1	16:1
Pd al 5%/C (tipo JM A102023-5)	63:1	26:1
Pd al 5%/C (tipo JM A102038-5)	32:1	20:1
Pd al 5%/C (tipo JM A302011-5)	24:1	15:1
Pd al 5%/C (tipo JM A302084-5)	28:1	16:1

Se llevaron a cabo experimentos adicionales como se describe en el Ejemplo 2 anterior, usando el compuesto 1 como sustrato y paladio al 10% sobre carbono Degussa tipo E101 o catalizador de Pearlman (hidróxido de paladio sobre carbono) en 4-metoxipiridina pura (4-OMePy) o una solución al 10% (v/v) de 4-metoxipiridina en un cosolvente. Los resultados se resumen en la Tabla 5 a continuación.

10

Tabla 5

Solvente	10% de relación Pd/C β/α	Relación β/α cat. De Pearlman
4-OMePy	32:1	27:1
10% 4-OMePy en THF	20:1	18:1
10% 4-OMePy en EtOAc	14:1	12:1
10% 4-OMePy en Tolueno	11: 1	11: 1
10% 4-OMePy en EtOH	13:1	14:1

Estos resultados indican que, aunque el uso de piridina sustituida pura como solvente generalmente produce la relación de producto β/α más alta, el producto de reducción β continúa siendo favorecido cuando la piridina sustituida se usa conjuntamente con un cosolvente. Además, estos resultados indican que el producto de reducción β continúa siendo favorecido cuando se emplea una diversidad de combinaciones de cosolvente y catalizador de hidrogenación.

15

Ejemplo 5: Cosolventes

Los experimentos se llevaron a cabo como se describe en el Ejemplo 2 anterior, utilizando el compuesto 1 como sustrato y paladio al 10% sobre carbono el tipo Degussa E101 como catalizador en 4-metoxipiridina (4-OMePy) o una solución al 10% (v/v) de 4-metoxipiridina en un cosolvente. Los resultados se resumen en la Tabla 6 a continuación.

5

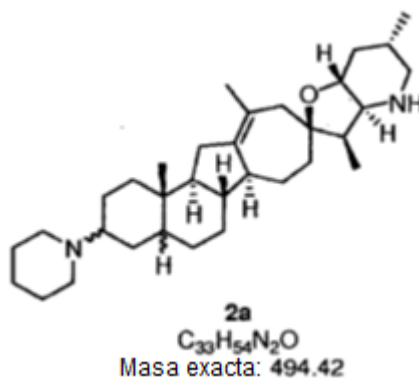
Tabla 6

Solvente	Relación β/α
4-OMePy	32:1
10% 4-OMePy en THF	20: 1
10% 4-OMePy en Dioxano	17:1
10% 4-OMePy en MTBE	16:1
10% 4-OMePy en DME	15:1
10% 4-OMePy en EtOAc	14:1
10% 4-OMePy en Acetona	13:1
10% 4-OMePy en EtOH	13:1
10% 4-OMePy en Tolueno	11:1

10 Estos resultados indican que, aunque el uso de piridina sustituida pura como solvente generalmente produce la relación de producto β/α más alta, el producto de reducción β continúa siendo favorecido cuando la piridina sustituida se usa conjuntamente con un cosolvente.

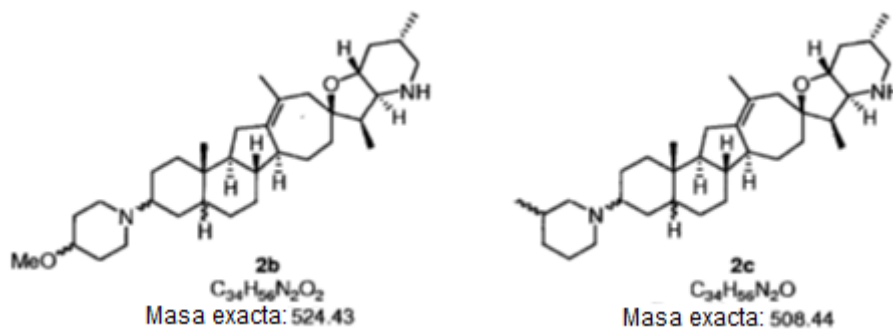
Ejemplo 6: Productos secundarios

El producto secundario 2a se identificó mediante HPLC y LCMS a partir de la reducción del compuesto 1 con Pd/C en presencia de piridina:



15

De manera similar, los productos secundarios 2b y 2c se identificaron a partir de la reducción del compuesto 1 con Pd/C en presencia de 4-metoxipiridina y 3-picolina, respectivamente:

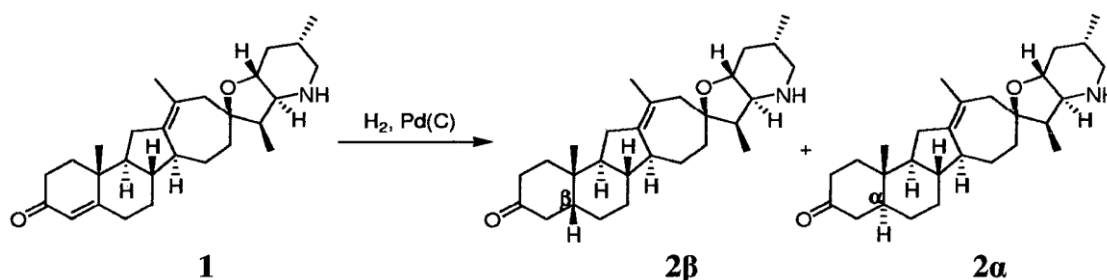


5 Con el fin de estudiar la formación de productos secundarios, se llevaron a cabo experimentos como se describe en el Ejemplo 2 anterior, utilizando el compuesto 1 como sustrato y paladio al 10% sobre carbono tipo Degussa E101 como catalizador, variando el solvente y extendiendo el tiempo de reacción. Los resultados se resumen en la Tabla 7 a continuación (porcentajes determinados por HPLC).

Tabla 7

Solvente	% de producto secundario a las 17 h.	% de producto lateral a las 65 h.
3-Picolina	2	12
10% 3-Picolina en THF	6	26
4-OMePy	1	3
Piridina	13	37

Ejemplo 7: Reducción del compuesto 1



10 Se cargaron el compuesto 1 (459 mg) y de paladio sobre carbono Johnson–Matthey al 5% (A503023–5, 101 mg) a un recipiente de reacción de bocas múltiples, de tamaño apropiado. El recipiente se purgó con nitrógeno, luego se cargó 3-picolina (2,2 g) como solvente. Se comenzó la agitación y el recipiente se desgasificó primero usando nitrógeno y después se agitó bajo hidrógeno a presión atmosférica durante 8 horas. Al final de la reacción, el catalizador se eliminó por filtración a través de un medio de 0.2 micras, enjuagando con ACN (1.4 ml). El filtrado y el enjuague se combinaron en un recipiente de reacción limpio equipado con agitación mecánica, una sonda de temperatura interna y una atmósfera de nitrógeno.

20 Se cargó una solución de ácido cítrico (3.7 g) en agua (9.2 ml) en el recipiente de reacción a una temperatura igual o inferior a 30°C, y se dejó que el compuesto reducido cristalizara lentamente a partir de la solución como la sal de citrato a 20°C y después a 0°C. El producto cristalino se recuperó por filtración por succión y se lavó con agua (3.7 ml). Después de secar, la sal de citrato se aisló como un hidrato (3–5% en peso de agua) con un rendimiento del 89.5% (622 mg) con una relación β/α de 90:1. La sal de citrato mantuvo su color blanco durante el almacenamiento a temperatura ambiente.

Ejemplo 8: Reducción alternativa del compuesto 1

El compuesto 1 (20 g) se trató con hidrógeno gaseoso a presión de globo en presencia de paladio sobre carbono Johnson–Matthey al 5% (A503023–5, 4 g) en 3–picolina (200 mL), como se describe en el presente documento. Cuando la reacción se consideró completa después de 7.5 horas, el catalizador se eliminó por filtración y el matraz y los medios de filtración se lavaron con THF (2 x 50 ml). La solución se concentró para eliminar el THF, y se añadió HCl 3N (440 mL) a 5°C. El matraz que contenía el filtrado se enjuagó con una solución de THF (20 mL) y agua (20 mL) y el pH de la mezcla se ajustó a 2.0 con HCl 3N. Se añadió agua (200 mL) y se formó un precipitado blanco. El sólido se transfirió a un vaso de precipitados y se añadió metil t–butil éter (400 mL) y NaHCC β acuoso saturado (400 mL). La capa orgánica se recogió y se filtró, y la capa acuosa se extrajo con éter metil t–butílico (2 x 100 mL). La fase orgánica combinada se lavó con agua (2 x 200 mL), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró para dar el producto de base libre sólido (17.42 g, 87%) con una relación β/α de 76:1.

Ejemplo 9: Formación de sal

A. Síntesis de producto reducido

Se cargaron el compuesto 1 (30.0 g) y paladio sobre carbono Johnson–Matthey al 5% (A503023–5, 6.0 g) en un matraz de fondo redondo de 3000 mL, y se añadió 3–picolina (150 mL). Se inició la agitación y el matraz se desgasificó bajo vacío y se cargó con nitrógeno tres veces. El matraz se mantuvo en atmósfera de hidrógeno a presión de globo con agitación durante 8 h. La HPLC indicó que la reacción no era completa, por lo que se añadieron 0.1 g adicionales de catalizador y la reacción se agitó bajo hidrógeno durante 1.5 h más. El catalizador se separó por filtración y el filtrado (164 g) se dividió en porciones para el estudio de salificación.

B. Formación de sales de HCl

A 5.5 g del filtrado se añadió acetonitrilo (3.0 g). Se añadió ácido clorhídrico (17 mL de solución acuosa 3N). Se encontró que el pH de la solución era 1.0. Se añadió agua (10 g) y la mezcla se agitó durante 1.5 h. El precipitado sólido se filtró (tiempo de filtración 2 minutos 52 segundos) y se secó para dar 0.95 g (87%) de un sólido blanco. La sal se tornó ligeramente de color rosa durante el almacenamiento a temperatura ambiente.

C. Formación de sales de HBr

A 5.5 g del filtrado se añadió acetonitrilo (3.0 g). Se añadió ácido bromhídrico (28 mL de solución acuosa 3N). Se encontró que el pH de la solución era 4.7. La mezcla se agitó durante 1.5 h. El precipitado sólido se filtró (tiempo de filtración de 1 minuto 20 segundos) y se secó para dar 0.97 g (82%) de un sólido blanco. La sal se tornó de color marrón claro a negro cuando se almacenó a temperatura ambiente.

D. Formación de sal de H₂S O₄

A 5.5 g del filtrado se añadió acetonitrilo (3.0 g). Se añadió ácido sulfúrico (11 mL de solución acuosa 3N). Se encontró que el pH de la solución era 1.5. Se añadieron agua (16 g) y cloruro de sodio (1.0 g) y la mezcla se agitó hasta formar un precipitado sólido. El sólido se filtró (tiempo de filtración 3 minutos 23 segundos) y se secó para dar 1.2 g (97%) de un sólido blanco. La sal se volvió ligeramente rosada durante el almacenamiento a temperatura ambiente.

E. Formación de sales de metanosulfonato

A 5.5 g del filtrado se añadió acetonitrilo (3.0 g). Se añadió ácido metanosulfónico (17 mL de solución acuosa 3N). Se encontró que el pH de la solución era 1.5. Se añadieron agua (10 g) y bromuro sódico (1.73 g) y la mezcla se agitó hasta formar un precipitado sólido. El sólido se filtró (tiempo de filtración 2 minutos 35 segundos) y se secó para producir 1.1 g (83%) de un sólido blanco. La sal se tornó ligeramente de color rosa durante el almacenamiento a temperatura ambiente.

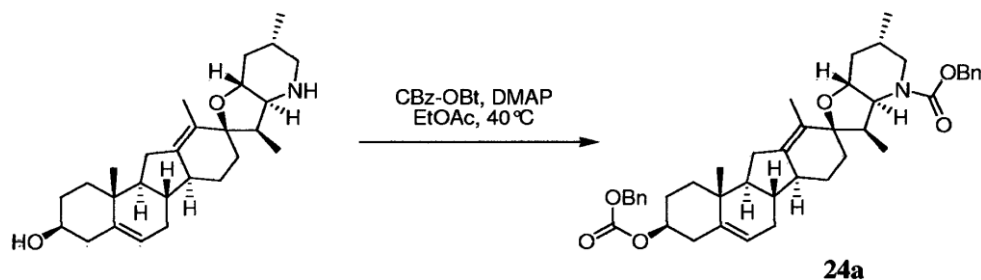
Los resultados de los diversos experimentos de producción de sal descritos en los Ejemplos 7 y 9 se resumen en la Tabla 8 a continuación.

Tabla 8

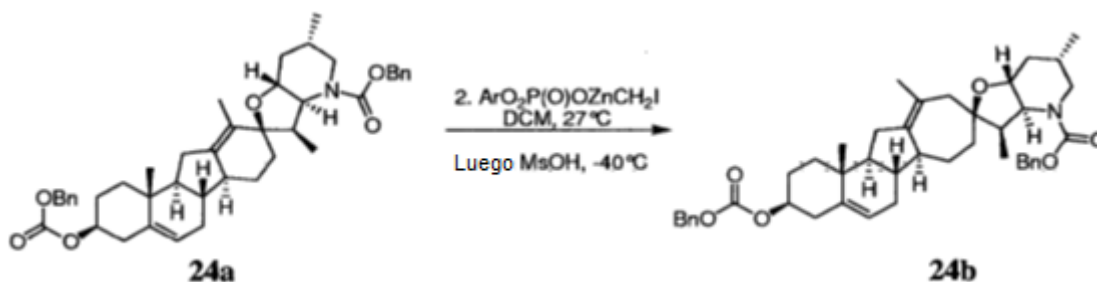
Sal	% rendimiento	Aspecto después del almacenamiento
Citrato	89.5	Blanco
HCl	87	Rosa

HBr	82	Marrón negro
H ₂ SO ₄	97	Rosa
Metanosulfonato	83	Rosa

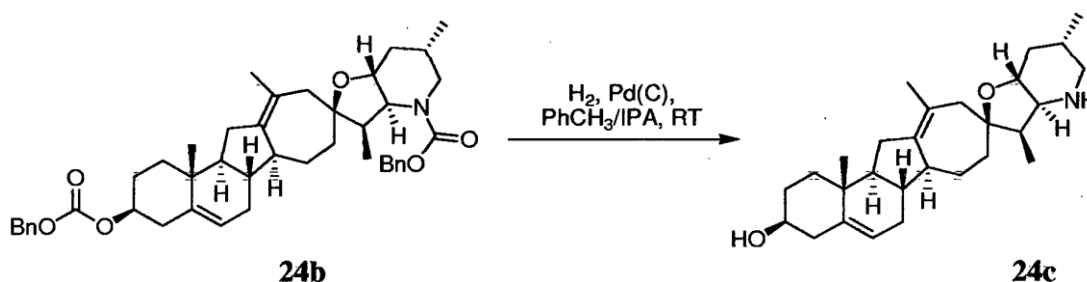
Ejemplo 10: Síntesis del compuesto 42



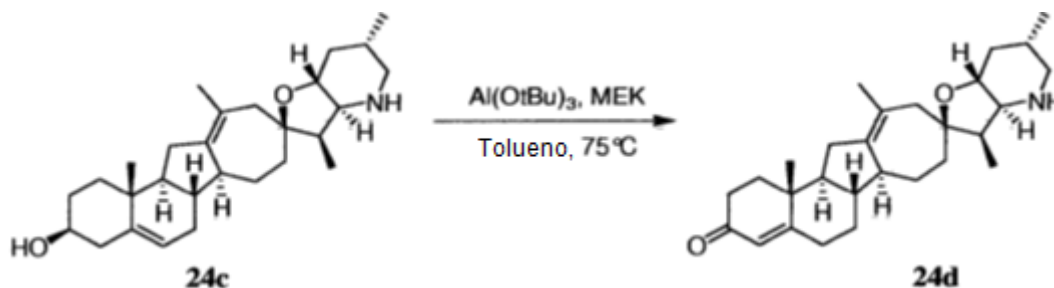
5 Se cargó ciclopamina recristalizada (2.07 g) en un recipiente de reacción de tamaño apropiado y se colocó bajo una atmósfera inerte. Se añadieron secuencialmente EtOAc (7.6 g), trietilamina (1.53 g) y DMAP (307 mg). La suspensión se calentó a 40°C. Se añadió Cbz–OBt en tres porciones durante 90 minutos, manteniendo la temperatura interna por debajo de 45°C. La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 90 minutos. La temperatura se mantuvo mientras se añadía lentamente metanol (26.4 g) a la mezcla de reacción. La suspensión resultante se
10 enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante al menos 15 horas. El producto bruto se recogió por filtración y se aclaró con metanol (5 g). El sólido blanco se secó a vacío hasta un peso constante y se recristalizó en heptano (30.3 g) y tolueno (3.2 g) para dar el compuesto 24a (3.0 g).



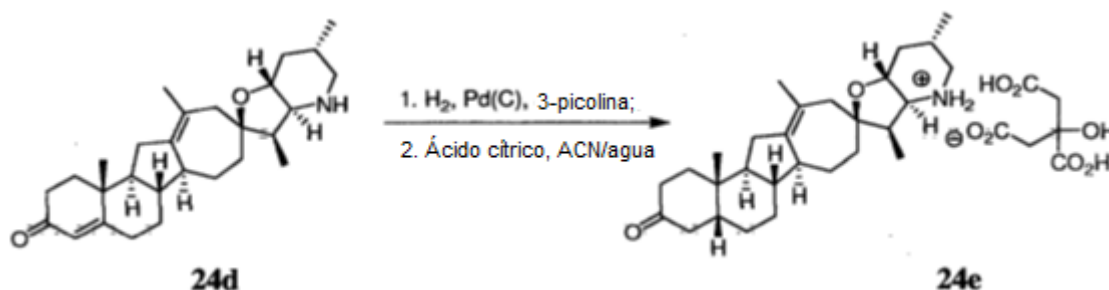
15 El bis(2,6–dimetilfenil) hidrogenofosfato sólido y 24a se presecaron y se pusieron bajo una atmósfera de nitrógeno. Se cargó diel zinc puro (722 mg) en un recipiente de reacción de tamaño apropiado que contenía DCM (9.0 g). Se añadieron secuencialmente soluciones de DCM del fosfato (1.83 g en 17.9 g) e IPI–332690 (1.34 g en 3.6 g) a o por debajo de 25°C. Se cargó diiodometano (1.58 g) y la reacción se agitó a 28°C durante 4–6 horas. La reacción se enfrió a –45°C y se cargó una solución de ácido metanosulfónico en DCM (566 mg en 1.5 g). Después de 15 minutos, se añadió morfolina (1.711 g) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La capa orgánica se lavó dos veces con HCl 2N (2 x 13.6 g) y después secuencialmente con 4.8% en peso de
20 carbonato de sodio (aq), 4.8% en peso de sulfito sódico (aq) y 4.8% en peso de salmuera (13.6 g cada uno). La capa orgánica se secó, se filtró, se concentró hasta 4 g y se diluyó con isopropanol (4 g). El producto se cristalizó en solución mediante la adición lenta de metanol (9.3 g). La filtración con un enjuague con metanol (2.6 g) y secado proporcionó 1.09 g de 24b (79% de rendimiento aislado).



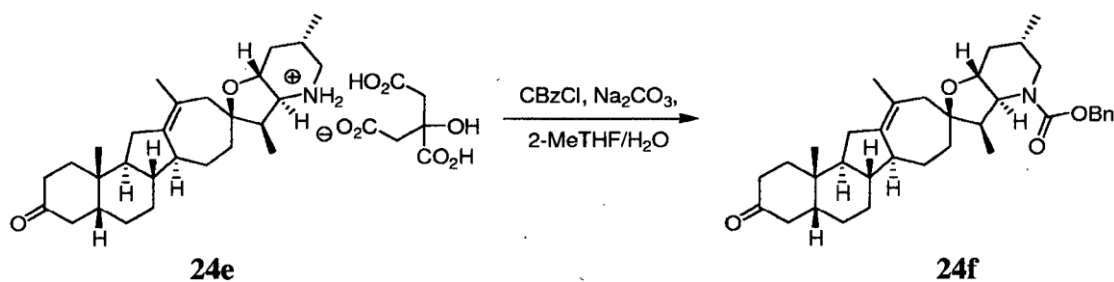
Se cargó el catalizador Johnson Matthey Pd/C A-305038-5 (890 mg) en un recipiente de reacción de tamaño apropiado, seguido de 24b (2.24 g). El recipiente de reacción se purgó con N₂ y se añadieron secuencialmente tolueno (21.8 g) y 2-propanol (6.7 g). El sistema se desgasificó y se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno, y el proceso se repitió con hidrógeno. El sistema se agitó vigorosamente y la manta de hidrógeno se mantuvo a una atmósfera durante 4-5 horas. Se cargó etilendiamina (12.9 mg) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. El catalizador se separó por filtración con un enjuague con tolueno:IPA (3:1). El filtrado y los enjuagues se concentraron y el solvente se intercambió por tolueno. El producto se cristalizó en tolueno (19.0 g) y heptano (18.0 g) para dar 24c como un sólido cristalino blanco (1.34 g, 98% de rendimiento).



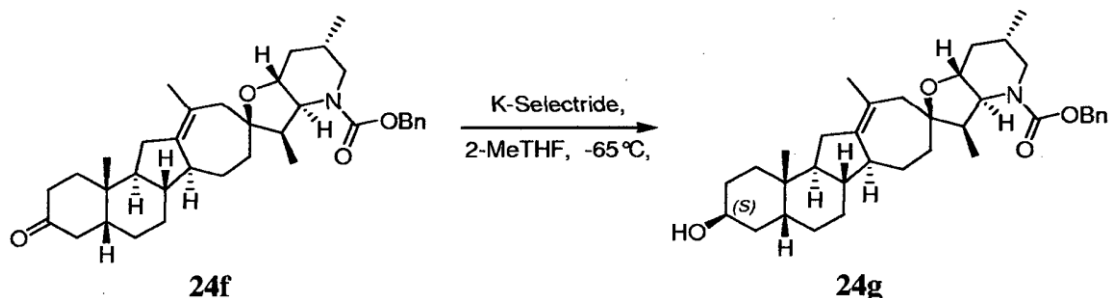
Se cargó 24c (644 mg) en un recipiente de reacción de tamaño apropiado, seguido de t-butoxido de aluminio (525 mg), tolueno (8.34 g, 15 vol) y 2-butanona (7.83 g, 15 vol). El contenido del matraz se desgasificó con ciclos de evacuación/purga de nitrógeno para eliminar el oxígeno y la mezcla de reacción se calentó a 75°C con agitación vigorosa durante 16-18 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de una sal de Rochelle acuosa (2.6 g en 10.3 g de agua) y la mezcla se agitó vigorosamente durante una hora a 45°C. Las capas acuosa y orgánica se separaron. La capa acuosa se extrajo de nuevo con una mezcla de tolueno (2.9 g) y EtOAc (2.9 g). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con solución salina fresca de Rochelle (2.6 g en 10.3 g de agua) y luego con agua (12.9 g). La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato sódico (1.97 g), se filtró y se concentró al vacío. El producto se cristalizó a través de una carga y el solvente de concentración primero se intercambió con JPA (6.5 g) y después con heptano (7.7 g). La suspensión espesa de heptano (~2.7 g) se agitó durante la noche y los sólidos se recogieron por filtración. El secado al vacío proporcionó 24d (550 mg) con un rendimiento del 85%.



Se cargaron enona 24d (459 mg) y Johnson-Matthey 5% paladio sobre carbono (A503023-5, 101 mg) a un recipiente de reacción bocas múltiples de tamaño apropiado. El recipiente se purgó con nitrógeno y se cargó 3-picolina (2.2 g) como solvente. Se comenzó la agitación y el recipiente se desgasificó primero usando nitrógeno y después se agitó bajo hidrógeno a presión atmosférica durante 8 horas. Al final de la reacción, el catalizador se eliminó por filtración a través de un medio de 0.2 micras, enjuagando con ACN (1.4 ml). El filtrado y el enjuague se combinaron en un recipiente de reacción limpio equipado con agitación mecánica, una sonda de temperatura interna y una atmósfera de nitrógeno. Se cargó una solución de ácido cítrico (3.7 g) en agua (9.2 ml) en el recipiente de reacción a una temperatura igual o inferior a 30°C y se dejó que el producto cristalizara lentamente a partir de la solución como la sal de citrato a 20°C y luego 0°C. El producto cristalino se recuperó por filtración por succión y se lavó con agua (3.7 ml). Después de secar, la sal citrato, 24e, se aisló como un hidrato (3-5% en peso de agua) con un rendimiento del 89,5% (622 mg) con una relación β : α aproximándose a 90:1.



5 Se cargó 24e (1,50 g) en el reactor de tamaño apropiado junto con 2-metiltetrahidrofurano (7.7 g) y 1 ml de carbonato de sodio (9.0 ml). Se añadió una solución de cloroforniato de bencilo (454 mg) en 2-metiltetrahidrofurano (300 mg) mediante un embudo de adición y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1–2 horas. Cuando se completó la reacción, se detuvo la agitación, se separaron las capas y se lavó la capa orgánica dos veces con agua (2 x 6 g). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico (3 g), se filtró y se concentró. El agua residual se redujo adicionalmente por concentración a partir de 2-metiltetrahidrofurano fresco (6.5 g) y el material se transfirió como solución en 2-metiltetrahidrofurano anhidro a la siguiente reacción.



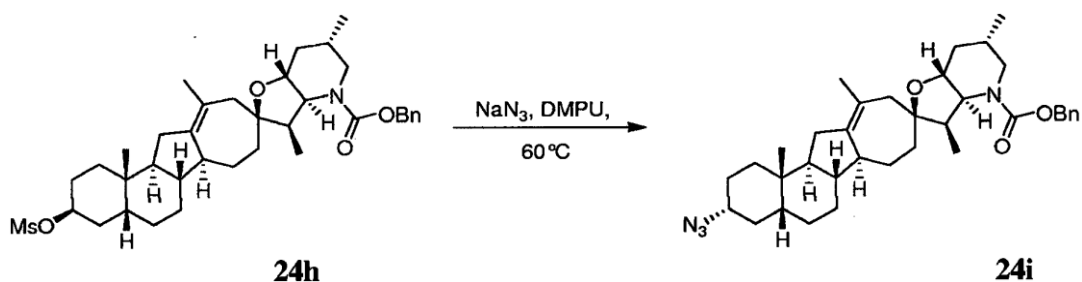
10 Se cargó K-Selectride® comercial 1M en THF (1.20 g) en un recipiente de reacción seco bajo una atmósfera de nitrógeno, se diluyó con 2-metiltetrahidrofurano anhidro (2.10 g) y se enfrió a -65°C . La solución de 24f (0.41 g) en 2-metiltetrahidrofurano (1.5 g) se añadió lentamente al recipiente de reacción para controlar la temperatura interna a $-65 \pm 5^{\circ}\text{C}$. La reacción se agitó durante 2 horas y se calentó a -20°C durante aproximadamente 1 hora y se agitó durante una hora adicional. La reacción se inactivó a baja temperatura con MeOH (0.33 g). El reactivo se destruyó por adición secuencial de NaOH 3M (2.4 g) a -20°C y peróxido de hidrógeno al 15% en agua (1.04 g) a o por debajo de 5°C , después la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó secuencialmente con NaOH acuoso 1 ml (2 ml), Na₂SO₃ acuoso 0,5 M (2 ml) y agua (2 ml) ajustada a un pH de 3 con HCl. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico (0.82 g), se filtró y se concentró. El producto 24 g (0.457 g) se reconcentró a partir de DCM (0.9 g) y se usó en la siguiente reacción.

15

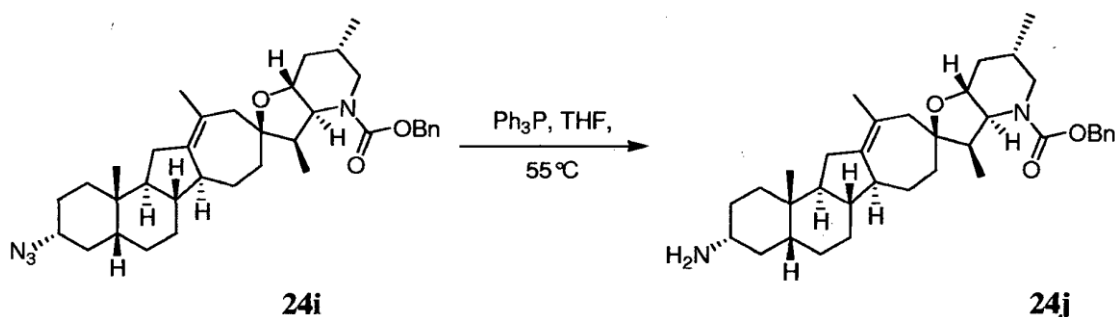


20 Se cargaron 24 g (1.36 g) con DCM anhidro (18.1 g) a un recipiente de reacción de tamaño apropiado, se colocaron bajo una atmósfera inerte y se enfriaron a -20°C . Se cargó trietilamina (0.61 mg) seguido por la adición lenta de cloruro de metanosulfonilo (373 mg) en DCM anhidro (300 mg). La reacción se agitó durante 1 hora a -20°C . Cuando se completó, la reacción se inactivó con agua (13.6 g) y se dejó calentar. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con 2.5% en peso de bicarbonato de sodio (13.8 g) y después con agua (10.9 g). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico (4 g), se filtró y se concentró. La disolución del producto se intercambió con solvente a través de carga y concentración a t-butil metil éter (10.9 ml) y después 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (DMPU, 4.7 ml). La solución de DMPU se usó directamente en la siguiente reacción.

25

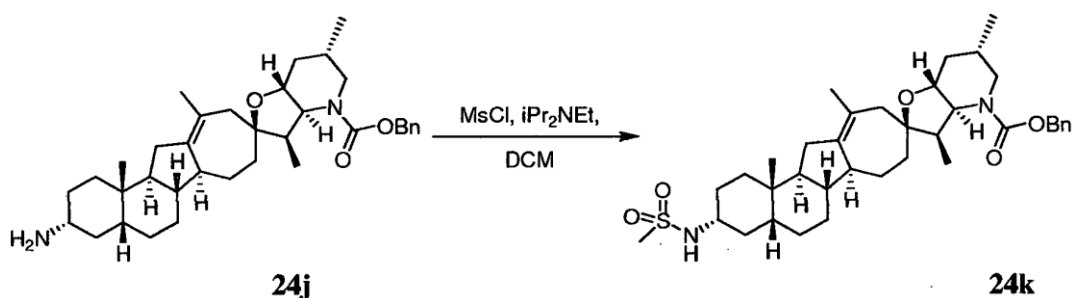


5 Se cargó azida de sodio (0.74 g) en un recipiente de reacción de tamaño apropiado. La solución de 24 h (1.46 g) en DMPU (5.9 g) se cargó en el recipiente de reacción, enjuagando con DMPU adicional (1.9 g). La suspensión se calentó a 60°C durante 15 horas, manteniendo un barrido con nitrógeno durante toda la reacción. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con MTBE (11.7 g). La solución orgánica se lavó 3 veces con solución salina al 2% (3 x 8 g), se secó sobre sulfato de sodio (4.4 g), se filtró y se concentró. El producto se concentró a partir de THF (6.4 g) y se usó directamente en la siguiente reacción.

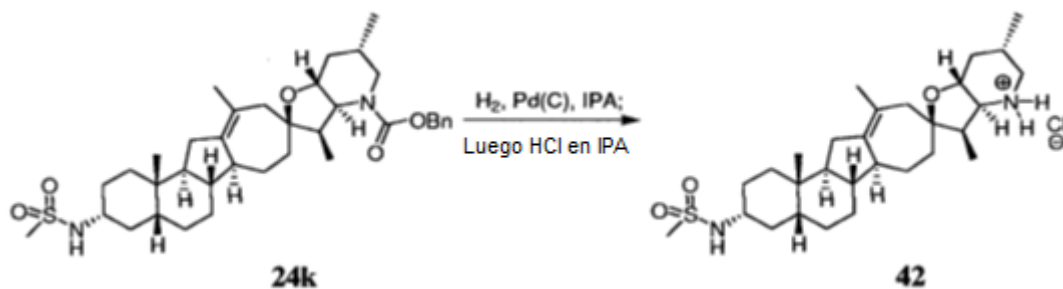


10 Se disolvió el 24i bruto (1.34 g) y se transfirió a un recipiente de reacción de tamaño adecuado con THF (12.6 g). Se cargaron trifetilfosfina (0.70 g) y agua (0.44 g) y la reacción se calentó a 55°C durante 15–24 horas. Una vez completada, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se secó con sulfato de magnesio (1.4 g), se filtró y se concentró. Los sólidos se disolvieron y se concentraron a partir de tres porciones de DCM (3 x 9 g) y se purificaron por cromatografía en gel de sílice usando gradientes de DCM/MeOH/Et3N para eliminar impurezas basadas en reactivos. Las fracciones reunidas se concentraron hasta sequedad, se disolvieron en DCM (6.8 g) y se concentraron de nuevo a sequedad para dar un sólido amorfo (1.12 g) que se usó en la siguiente reacción.

15



20 Se disolvió 24j (1.09 g) y se transfirió a un recipiente de reacción de tamaño apropiado con DCM anhidro (15.8 g) y se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución se enfrió a 0°C. Se cargaron secuencialmente diisopropiletilamina (357 mg) y cloruro de metanosulfonilo puro (0.165 ml) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 5°C. La reacción se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso 0.4 M (11.4 g) y se calentó a temperatura ambiente. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con DCM (5.8 g). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio (0.55 g), se filtraron y se concentraron. El producto 24k se disolvió y se separó a partir de 2-propanol (4.0 g) para eliminar el DCM residual y se utilizó directamente en la siguiente reacción.



5 Se cargó Aldrich Degussa tipo E101 NEAV 10% Pd/C (249 mg) en un recipiente de reacción de tamaño apropiado y se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno. Se cargó una solución de 2-propanol (9.8 g) de 24k (1.24 g) en el recipiente de reacción. El sistema se desgasificó y se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno, y el proceso se repitió con hidrógeno. La reacción se agitó a 1 atm de hidrógeno a temperatura ambiente durante 8 horas. Se aplicó de nuevo una atmósfera inerte al recipiente y se añadió a la reacción una segunda carga de catalizador (125 mg) suspendida en 2-propanol (0.5 g). La mezcla de reacción se desgasificó y se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno, y se repitió el proceso con hidrógeno. La reacción se agitó a 1 atm de hidrógeno durante otras 15 horas a temperatura ambiente. Cuando se completó, la reacción se filtró, se trató con carbón activado por vapor de agua (200 mg) y se filtró de nuevo. La solución se secó mediante concentración parcial transferida a un recipiente de reacción y se diluyó con 2-propanol anhidro a 0,09 M basado en el rendimiento teórico. Se cargó una solución de HCl 1.25 M en 2-propanol (1.64 g) durante 20 minutos. La sal clorhidrato se cristalizó lentamente con agitación suave y se aisló por filtración. Los cristales se lavaron con 2-propanol (2.5 g) y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto 42 (916 mg, 80% de rendimiento) como un solvato de IPA 1:1.

10

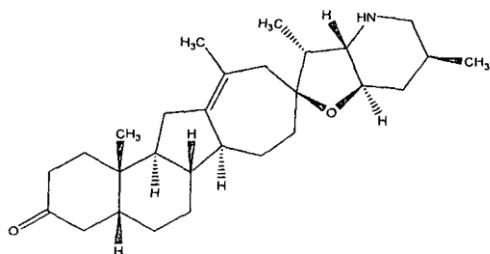
15

20

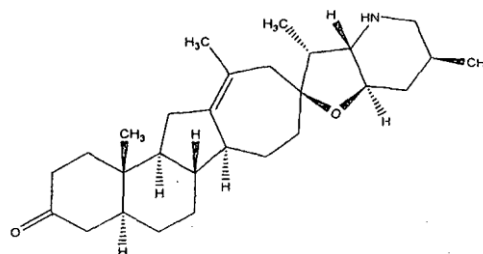
25

Reivindicaciones

1. Un método para preparar una mezcla de compuestos V y VI:



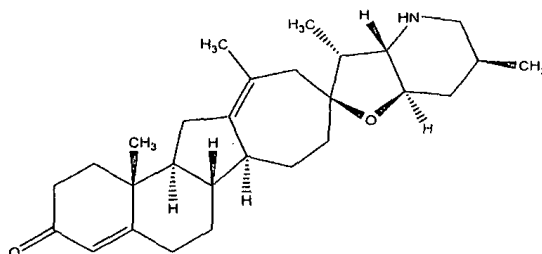
V



VI

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

5 comprendiendo el método tratar una solución o suspensión de compuesto. VII:



VII,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en un solvente con gas hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio y una piridina sustituida seleccionada del grupo que consiste en 3-metoxipiridina, 3-
10 etilpiridina, 3-n-butilpiridina, 3-isobutilpiridina, 3-hidroxipiridina, 3-aminopiridina y 3-dimetilaminopiridina, 4-picolina, 4-metoxipiridina, 4-aminopiridina y 4-dimetilaminopiridina, en la que se produce un exceso del compuesto V en comparación con el compuesto VI.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la relación de compuesto V a compuesto VI se selecciona del grupo de al menos 2:1, 3:1, 5:1, 10:1, 20:1, 25:1, 30:1, 40:1, 50:1, 60:1, 70:1, 80:1, 90:1, 95:1, o superior a 99:1.

3. El método de la reivindicación 1, en el que el solvente es la piridina sustituida.

15 4. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el solvente comprende la piridina sustituida.

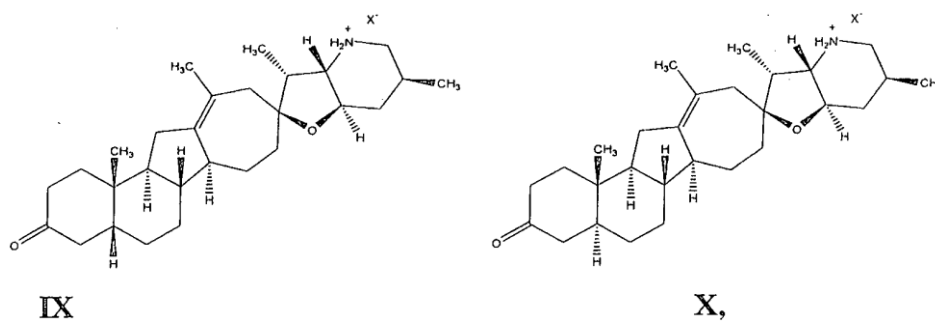
5. El método de la reivindicación 1, en el que el catalizador de paladio es paladio sobre carbono.

6. El método de la reivindicación 1, que comprende además las etapas de añadir una solución acuosa de un ácido y aislar la sal de ácido del compuesto V y/o VI.

20 7. Método según la reivindicación 6, en el que el ácido se selecciona entre HCl, HBr, HI, H₂SO₄, H₃PO₄, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido toluensulfónico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido trifluoroacético y ácido tartárico.

8. El método de la reivindicación 7, en el que el ácido es ácido cítrico, y se preparan y aíslan las sales de ácido cítrico de los compuestos V y/o VI.

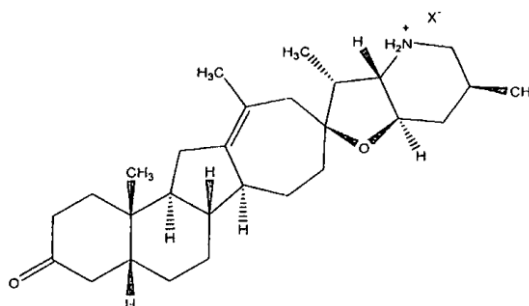
25 9. El método de la reivindicación 7, en el que el método proporciona compuestos IX y X:



y mezclas de los mismos, en donde X- es la base conjugada de un ácido farmacéuticamente aceptable,

y la relación del compuesto IX al compuesto X se selecciona de al menos aproximadamente 2:1, 3:1, 5:1, 10:1, 20:1, 25:1, 30:1, 40:1, 50:1, 60:1, 70:1, 80:1, 90:1, 95:1, o superior a 99:1.

- 5 10. Un compuesto de fórmula IX obtenible por el método de la reivindicación 6,



en donde X- se selecciona entre cloruro, bromuro, sulfato, metanosulfonato y citrato.