

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 636 948**

51 Int. Cl.:

A61K 31/70 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.05.2011 PCT/US2011/037330**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.11.2011 WO11146829**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.05.2011 E 11784318 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.05.2017 EP 2571506**

54 Título: **Procesos para preparar macrólidos y cetólidos e intermediarios para los mismos**

30 Prioridad:

20.05.2010 US 346664 P

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

10.10.2017

73 Titular/es:

**CEMPRA PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
6340 Quadrangle Drive, Suite 100
Chapel Hill, NC 27517, US**

72 Inventor/es:

PEREIRA, DAVID, E.

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 636 948 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

Procesos para preparar macrólidos y cetólidos e intermediarios para los mismos

5 REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de Estados Unidos 61/346,664, presentada el 20 de mayo del 2010.

10 CAMPO TÉCNICO

La invención descrita en el presente se refiere a los procesos para la preparación de agentes antibacterianos macrólidos. En particular, la invención se refiere a los procesos para preparar macrólidos y cetólidos a partir de eritromicina A.

15

ANTECEDENTES Y RESUMEN DE LA INVENCÓN

Los antibióticos macrólidos, caracterizados por un gran anillo de lactona al cual se adhieren uno o más aminoazúcares, normalmente, claudosina y desosamina, son medicamentos antimicrobianos que son activos contra los cocos aerobios y anaerobios grampositivos y se prescriben para el tratamiento del tracto respiratorio e infecciones en los tejidos blandos. Los macrólidos, que pertenecen a la clase de los policétidos de productos naturales, funcionan vinculándose reversiblemente a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano, bloqueando la síntesis de proteínas y evitando el crecimiento y reproducción de la bacteria. Aunque esta acción es principalmente bacteriostática, en concentraciones más altas, los macrólidos pueden ser bactericidas. La eritromicina y los derivados semi sintéticos azitromicina y claritromicina, están entre los antibióticos macrólidos comercializados.

20

25

Los cetólidos, que son derivados semi-sintéticos de la eritromicina A macrólido de 14 átomos, pertenecen a esta clase de medicamentos para tratar las infecciones del tracto respiratorio. Estos medicamentos son efectivos contra las bacterias resistentes a los macrólidos debido a su capacidad de vincularse a dos lugares en el ribosoma bacteriano. La telitromicina y la cetromicina pertenecen a este grupo de antibióticos.

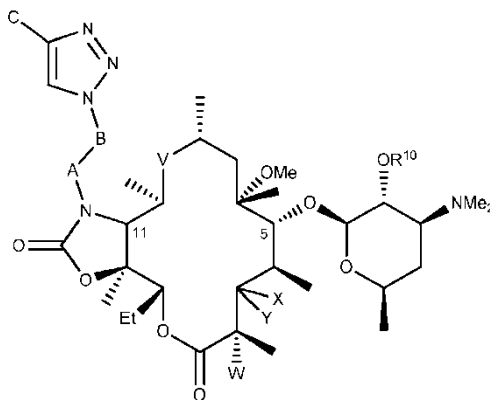
30

La resistencia bacteriana adquirida a los macrólidos se produce principalmente mediante la metilación postranscripcional del ribosoma bacteriano 23S. Esto resulta en una resistencia cruzada a los macrólidos, lincosamidas y estreptograminas. Aunque rara, la resistencia adquirida también puede resultar de la producción de enzimas inactivantes de medicamentos como la esterasa o quinasa, además de la producción de proteínas de expulsión activas dependientes de ATP que transportan los macrólidos fuera de la célula. Una fracción significativa de neumococos son resistentes a los antibióticos disponibles actualmente. Por tanto, se necesitan nuevos antibióticos macrólidos y cetólidos, junto con los procesos para prepararlos.

35

En particular, la publicación de solicitud de patente internacional N° WO 2004/080391, y su publicación equivalente US 2006/0100164, las descripciones de las cuales se incorporan al presente como referencia, describe una familia de antibióticos macrólidos y cetólidos, incluyendo antibióticos fluorocetólidos, con la fórmula (I)

40



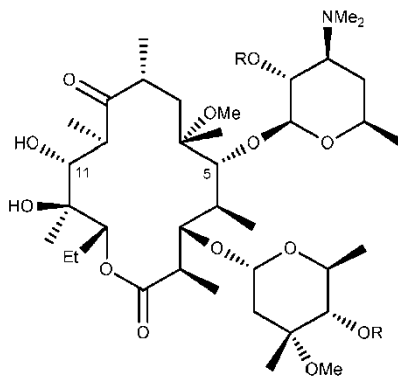
(I)

45

y sales de los mismos farmacéuticamente aceptadas, donde R^{10} , X, Y, V, W, A, B, y C se describen en el presente, y Me indica metilo, y Et indica etilo. Un compuesto de fórmula (I) de ejemplo notable, pero no limitador, es la solitromicina, también denominado como OP-1068 y/o CEM-101. La preparación del CEM-101 y los compuestos relacionados se describe en WO 2009/055557, la descripción de la cual se incorpora al presente como referencia.

- 5 Un material inicial utilizando en WO 2009/055557 A1 para la preparación del agente antibacteriano macrólido es la claritromicina. En los procedimientos descritos en el presente, la claritromicina se convierte a un derivado de la claritromicina en el cual los grupos hidroxilos de las fracciones de glucosa están protegidos con grupos acilos, como el dibenzoato de claritromicina, también conocido como 2',4"-di-O-benzoilo-6-O-metil eritromicina A, para formar los compuestos de la fórmula (II).

10



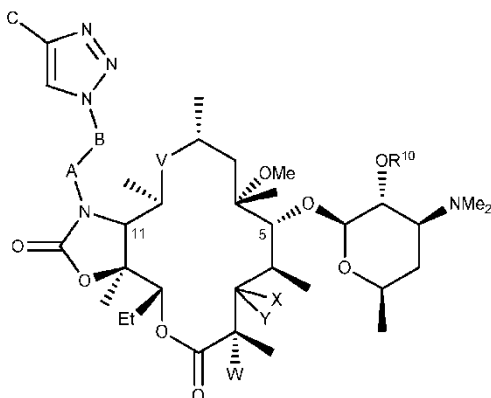
(II)

Y sales del mismo farmacéuticamente aceptables, donde R se describe en el presente.

- 15 La claritromicina es un agente antibacteriano semisintético en el cual el grupo hidroxilo-6 de la eritromicina A ha sido convertido a un grupo metoxi-6 para eliminar la interacción no deseada con el grupo carbonilo en la posición 9 del anillo macrólido, estabilizando así el antibiótico. La claritromicina ha sido preparada mediante diferentes procedimientos. Los procedimientos más ampliamente utilizados comienzan con la eritromicina A, que se convierte a su oxima y luego a un derivado protegido de eritromicina A a 9-oximas como mediador, y de varias formas implica la
- 20 protección y desprotección de los grupos hidroxilo y dimetilo de las fracciones de glucosa colgantes antes y tras la metilación del grupo hidroxilo-6 del anillo macrólido (véase por ejemplo, US 6,515,116 para una revisión de los procedimientos reportados; un enfoque alternativo incluyendo la protección del grupo amino desosamolino como un N-óxido se describe en US 6,809,188). Para la producción eficiente de un derivado de la claritromicina en el cual los grupos hidroxilos de las fracciones de glucosa estén protegidos con grupos acilos y, por tanto de un agente
- 25 antibacteriano macrólido final, existe la necesidad de una preparación del derivado desprotegido a partir de la eritromicina A que evite los pasos de protección y desprotección utilizados en la metodología anterior para la preparación de claritromicina. En el presente se describen los procedimientos para la producción directa a partir de eritromicina A de derivados de claritromicina de fórmula (II) en los cuales los grupos hidroxilos de las fracciones de glucosa están protegidos con grupos acilos con un paso reducido de pasos. Además, en el presente se describe los
- 30 procedimientos para preparar compuestos de la fórmula (I) a partir de compuestos de la fórmula (II).

DESCRIPCIÓN DETALLADA

En una realización ilustrativa de la invención, se describen los procedimientos para preparar compuestos de la



fórmula (I)

(I)

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

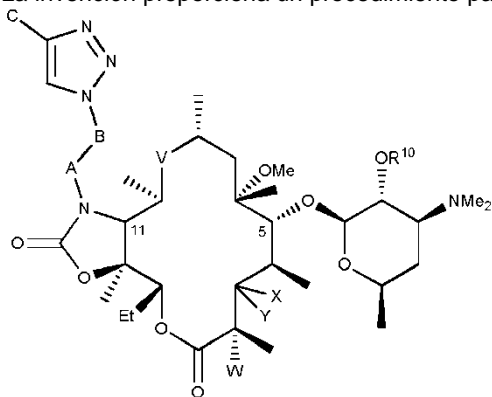
donde:

R¹⁰ es hidrógeno, acilo o una fracción de profármaco;

- 5 La claritromicina es un agente antibacteriano semi-sintético en el cual el grupo hidroxilo-6 de la eritromicina A ha sido convertido a un grupo metoxi-6 para eliminar la interacción no deseada con el grupo carbonilo en la posición-9 del anillo macrólido, estabilizando así el antibiótico. La claritromicina ha sido preparada mediante diferentes procedimientos. Los procedimientos más ampliamente utilizados comienzan con la eritromicina A, que se convierte a su oxima y luego a un derivado protegido de eritromicina A a 9-oximas como mediador, y de varias formas implica la
- 10 protección y desprotección de los grupos hidroxilo y dimetilo de las fracciones de glucosa colgantes antes y tras la metilación del grupo hidroxilo-6 del anillo macrólido (véase por ejemplo, US 6,515,116 para una revisión de los procedimientos reportados; un enfoque alternativo incluyendo la protección del grupo amino desosamilino como un N-óxido se describe en US 6,809,188). Para la producción eficiente de un derivado de la claritromicina en el cual los grupos hidroxilos de las fracciones de glucosa estén protegidos con grupos acilos y, por tanto de un agente
- 15 antibacteriano macrólido final, existe la necesidad de una preparación del derivado desprotegido a partir de la eritromicina A que evite los pasos de protección y desprotección utilizados en la metodología anterior para la preparación de claritromicina. En el presente se describen los procedimientos para la producción directa a partir de eritromicina A de derivados de claritromicina de fórmula (II) en los cuales los grupos hidroxilos de las fracciones de glucosa están protegidos con grupos acilos con un paso reducido de pasos. Además, en el presente se describe los
- 20 procedimientos para preparar compuestos de la fórmula (I) a partir de compuestos de la fórmula (II).

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (I),



25

(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, donde:

R¹⁰ es hidrógeno o acilo;

X es H; e Y es OR⁷; donde R⁷ es monosacárido, disacárido, alquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente, o acilo o C(O)NR⁸R⁹; donde R⁸ y R⁹ se seleccionan cada uno

independientemente del grupo consistente de hidrógeno, hidroxilo, alquilo, heteroalquilo, alcóxido, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente, y dimetilaminoalquilo, acilo, sulfonilo, ureido y carbamoilo; o R_8 y R_9 se toman juntos con el nitrógeno adherido para formar un heterociclo sustituido opcionalmente; o X e Y se toman juntos con el carbono

5

adherido para formar carbonilo; V es $C(O)$, $C(=NR^{11})$, $CH(NR^{12}R^{13})$, o $N(R^{14})CH_2$; donde $N(R^{14})$ está adherido al carbono C-10; donde R^{11} es hidroxilo o alcóxido; R^{12} y R^{13} se selecciona cada uno independientemente del grupo consistente de hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alcóxido, heteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente, y dimetilaminoalquilo, acilo, sulfonilo, ureido y carbamoilo; R^{14} es

10

hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alcóxido, heteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente, o dimetilaminoalquilo, acilo, sulfonilo, ureido o carbamoilo;

W es H, F, Cl, Br, I, o OH;

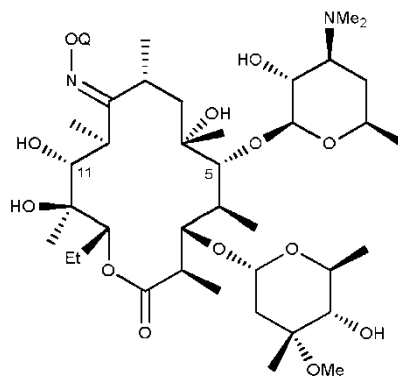
A es CH_2 , $C(O)$, $C(O)O$, $C(O)NH$, $S(O)_2$, $S(O)_2NH$, o $C(O)NHS(O)_2$;

B es $(CH_2)_n$ donde n es un entero de 0 a 10; o una cadena de carbono insaturada de 2 a 10 carbonos; y

15

C es hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alcóxido, heteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente, o acilo, aciloxido, sulfonilo, ureido, o carbamoilo;

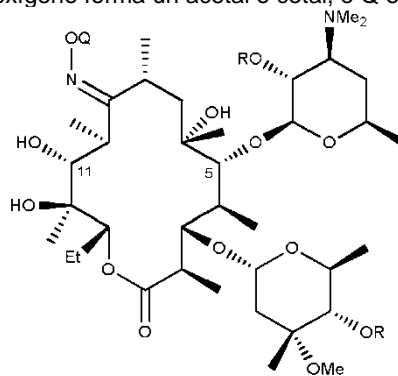
el proceso comprendiendo



(III)

(a) el paso de formar un compuesto de la fórmula (III),

o una sal de adición de ácido del mismo, donde Q en combinación con oxígeno forma un acetal o cetel, o Q es tropilio, con un

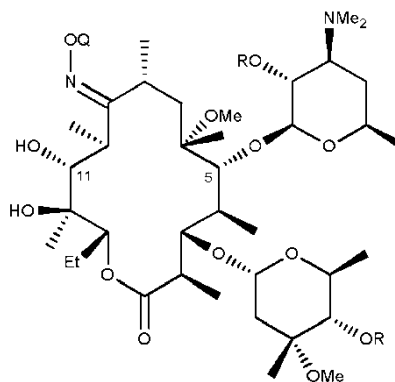


(IV)

20 agente acilante para formar un compuesto de fórmula (IV) de ácido del mismo, donde R es un grupo acilo;

o una sal de adición

(b) el paso de formar un compuesto de la fórmula (IV), o una sal de adición de ácido del mismo, con un agente

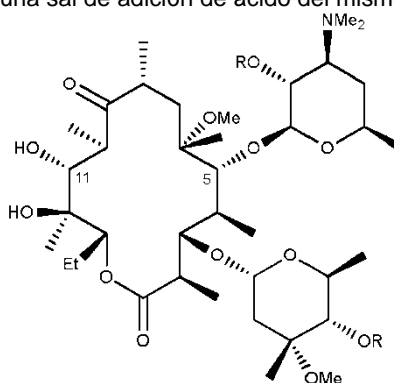


(V)

metilante, para formar un compuesto de fórmula (V) ácido del mismo; y

o una sal de adición de

(c) el paso de formar un compuesto de la fórmula (V), o una sal de adición de ácido del mismo, con un agente



(II)

5 deoximante para formar un compuesto de la fórmula (II) de ácido del mismo.

o una sal de adición

En el presente se describen los procedimientos para preparar los compuestos de la fórmula (IV), como los compuestos de la fórmula (IV) donde R es benzoilo, o una sal de adición de ácido del mismo, donde los procedimientos comprenden el paso de formar un compuesto de la fórmula (III), como se describe en el presente, o una sal de adición de ácido del mismo, con un agente acilante, como el anhídrido de benzoilo, también denominado anhídrido benzoico, para formar un compuesto de la fórmula (IV), o una sal de adición de ácido del mismo. En una variación, el paso se realiza en presencia de una base.

15 Los procedimientos para preparar compuestos de la fórmula (V), o una sal de adición de ácido del mismo, como se describen en el presente, donde los procedimientos comprenden el paso de formar un compuesto de la fórmula (IV), como se describe en el presente, o una sal de adición de ácido del mismo, con un agente metilante, para formar un compuesto 6-O-metilo de la fórmula (V), como se describe en el presente, o una sal de adición de ácido del mismo.

En una variación, el paso se realiza en presencia de una base. En otra variación, el paso se realiza en un disolvente polar aprótico. En otra variación, el paso se realiza en presencia de una base y un disolvente polar aprótico.

En el presente se describen los procedimientos para preparar compuestos de la fórmula (II), incluyendo los compuestos de la fórmula (II) donde R es benzoilo, o una sal de adición de ácido del mismo de cualquiera de los anteriores, donde los procedimientos comprenden el paso de formar un compuesto de la fórmula (V), como se describe en el presente, o una sal de adición de ácido del mismo, con un agente deoximante para formar un compuesto de la fórmula (II), o una sal de adición de ácido del mismo.

En otra realización ilustrativa de cualquiera de los procedimientos anteriores, Q es un grupo protector-O. En una variación, Q en combinación con la oxima de oxígeno forma un acetal o cetal, o Q es un tropilio. En otra realización ilustrativa, R es un grupo acilo. En otra realización ilustrativa, Q es un grupo protector-O. En una variación, Q en

combinación con la oxima de oxígeno forma un acetal o cetal, o Q es un tropilio y R es un grupo acilo.

En otra realización ilustrativa de cualquiera de los procedimientos anteriores, Q es $C(R^A)(R^C)(OR^B)$, donde R^A es un grupo de la fórmula CH_2R^D , donde R^D es hidrógeno, (1-3C)alquilo o (1-6C)alcoxi;

- 5 R^B es (1-6C)alquilo, (5-7C)cicloalquilo; fenilo o arilalquilo; y
 R^C es hidrógeno, (1-4C)alquilo, fenilo o arilalquilo; o alternativamente en cualquiera de los anteriores
 R^B y R^D juntos forman un grupo de etileno, propileno o trimetileno; o
 R^B y R^D juntos forman un grupo (3-5C)alcanedilo que puede ser adicionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes (1-3C)alquilo; o
10 R^B y R^C juntos forman un grupo (3-4C)alcanedilo.

En otra realización de cualquiera de los procedimientos anteriores, Q es 2-metoxi-2-propilo, 1-metoxiciclohexilo, o 1-isopropoxiciclohexilo. En otra realización de cualquiera de los procesos anteriores, Q es 2-metoxi-2-propilo.

- 15 Los compuestos de la fórmula (III), como se describen en el presente, pueden prepararse formando oxima-9 de eritromicina A con un compuesto correspondiente con la fórmula $R^E-C(R^A)(R^C)(OR^B)$ en la cual R^E es (1-6C)alcoxi o en la cual R^A y R^E juntos forman un grupo de fórmula CHR^D conectados por una doble vinculación. El paso puede realizarse en la presencia de un catalizador ácido, por ejemplo, en la presencia de hidrocloreuro de piridina. En otra versión, el paso se realiza usando 2-metoxipropeno para formar un compuesto de fórmula (III) en el cual Q es 2-metoxi-2-propilo. En otra variación, el paso se realiza en diclorometano a aproximadamente 0° C hasta aproximadamente temperatura ambiente en la presencia hidrocloreuro de piridina usando 2-metoxipropeno excedente. En otra variación, Q es tropilo, y los compuestos con la fórmula (III) pueden prepararse haciendo reaccionar la oxima-9 de eritromicina A con tetrafluorborato de tropilio en un disolvente polar aprótico.
- 20 En otra realización de cualquiera de los procedimientos descritos en el presente, R es un grupo acilo estéricamente libre, como un grupo benzoilo. En otra realización de cualquiera de los procedimientos descritos en el presente, R no es acetilo. Sin estar limitado a la teoría, se cree en el presente que el uso de un grupo R estéricamente libre puede mejorar los procedimientos y/o la pureza del producto aislado de los procedimientos. Se ha descubierto que los grupos acilos libres, como los grupos acetilo, presentes en el sacárido C-5, pueden migrar a otras posiciones en el macrólido, por ejemplo, desde el grupo 2'-hidroxi de la fracción de desosamina a un grupo amino de una cadena lateral. El uso de un grupo R estéricamente libre disminuye y/o impide dicha migración lo que lleva a procedimientos mejorados y/o purezas mejoradas del producto aislado de los procedimientos.
- 25 En otra realización de cualquiera de los procedimientos descritos en el presente, R es benzoilo.
- 30 En otra realización de cualquiera de los procedimientos descritos en el presente, el paso (a) se realiza con un agente acilante que es anhídrido, haluro de ácido, o un éster activado del grupo acilo R correspondiente. En otra realización de cualquiera de los procedimientos descritos en el presente, el agente acilante es el anhídrido del grupo acilo R. En otra realización de cualquiera de los procesos descritos en el presente, se emplea aproximadamente 2 hasta aproximadamente 6 equivalentes de agente acilante para un equivalente del compuesto de la fórmula (III). En otra realización de cualquiera de los procesos descritos en el presente, se incluye una base en el paso (a), como una amina terciaria. En otra realización de cualquiera de los procedimientos descritos en el presente, la base es trietilamina, diisopropiletilamina, o 4-metilmorfolina, o una combinación de las mismas. En otra realización de cualquiera de los procedimientos descritos en el presente, se emplea aproximadamente 1 a aproximadamente 4 equivalentes de base a un equivalente del compuesto de fórmula de la fórmula (III). En otra realización de cualquiera de los procedimientos descritos en el presente, la acilación se realiza en la presencia de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,5 equivalentes de un catalizador de acilación a un equivalente del compuesto de fórmula de la fórmula (III). En otra realización de cualquiera de los procedimientos descritos en el presente, el catalizador de acilación es 4-dimetilaminopiridina.
- 35 En otra realización de cualquiera de los procedimientos descritos en el presente, el agente metilante es bromuro de metilo, yoduro de metilo, sulfato de dimetilo, p-toluenosulfonato de metilo, o metansulfonato de metilo. En otra realización, el agente metilante es yoduro de metilo. En otra realización de un procedimiento descrito en el presente, se utiliza una base en combinación con el agente metilante, como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, híbrido de sodio, híbrido de potasio, t-butóxido de potasio o una combinación de los mismos. En otra realización, la base utilizada con el agente metilante es hidróxido de potasio. En otra realización el paso de metilación se realiza en un disolvente polar aprótico, como sulfóxido de dimetil, dimetilformamida, 1-metil-2-pirrolidona, una combinación de los mismos, o una combinación de cualquiera de estos disolventes con uno o más de tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, acetonitrilo o acetato etílico. En otra realización de cualquiera de los procedimientos descritos en el presente, el paso de metilación se realiza a una temperatura desde aproximadamente
- 40 En otra realización de cualquiera de los procedimientos descritos en el presente, el agente metilante es bromuro de metilo, yoduro de metilo, sulfato de dimetilo, p-toluenosulfonato de metilo, o metansulfonato de metilo. En otra realización, el agente metilante es yoduro de metilo. En otra realización de un procedimiento descrito en el presente, se utiliza una base en combinación con el agente metilante, como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, híbrido de sodio, híbrido de potasio, t-butóxido de potasio o una combinación de los mismos. En otra realización, la base utilizada con el agente metilante es hidróxido de potasio. En otra realización el paso de metilación se realiza en un disolvente polar aprótico, como sulfóxido de dimetil, dimetilformamida, 1-metil-2-pirrolidona, una combinación de los mismos, o una combinación de cualquiera de estos disolventes con uno o más de tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, acetonitrilo o acetato etílico. En otra realización de cualquiera de los procedimientos descritos en el presente, el paso de metilación se realiza a una temperatura desde aproximadamente
- 45 En otra realización de cualquiera de los procedimientos descritos en el presente, el agente metilante es bromuro de metilo, yoduro de metilo, sulfato de dimetilo, p-toluenosulfonato de metilo, o metansulfonato de metilo. En otra realización, el agente metilante es yoduro de metilo. En otra realización de un procedimiento descrito en el presente, se utiliza una base en combinación con el agente metilante, como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, híbrido de sodio, híbrido de potasio, t-butóxido de potasio o una combinación de los mismos. En otra realización, la base utilizada con el agente metilante es hidróxido de potasio. En otra realización el paso de metilación se realiza en un disolvente polar aprótico, como sulfóxido de dimetil, dimetilformamida, 1-metil-2-pirrolidona, una combinación de los mismos, o una combinación de cualquiera de estos disolventes con uno o más de tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, acetonitrilo o acetato etílico. En otra realización de cualquiera de los procedimientos descritos en el presente, el paso de metilación se realiza a una temperatura desde aproximadamente
- 50 En otra realización de cualquiera de los procedimientos descritos en el presente, el agente metilante es bromuro de metilo, yoduro de metilo, sulfato de dimetilo, p-toluenosulfonato de metilo, o metansulfonato de metilo. En otra realización, el agente metilante es yoduro de metilo. En otra realización de un procedimiento descrito en el presente, se utiliza una base en combinación con el agente metilante, como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, híbrido de sodio, híbrido de potasio, t-butóxido de potasio o una combinación de los mismos. En otra realización, la base utilizada con el agente metilante es hidróxido de potasio. En otra realización el paso de metilación se realiza en un disolvente polar aprótico, como sulfóxido de dimetil, dimetilformamida, 1-metil-2-pirrolidona, una combinación de los mismos, o una combinación de cualquiera de estos disolventes con uno o más de tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, acetonitrilo o acetato etílico. En otra realización de cualquiera de los procedimientos descritos en el presente, el paso de metilación se realiza a una temperatura desde aproximadamente
- 55 En otra realización de cualquiera de los procedimientos descritos en el presente, el agente metilante es bromuro de metilo, yoduro de metilo, sulfato de dimetilo, p-toluenosulfonato de metilo, o metansulfonato de metilo. En otra realización, el agente metilante es yoduro de metilo. En otra realización de un procedimiento descrito en el presente, se utiliza una base en combinación con el agente metilante, como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, híbrido de sodio, híbrido de potasio, t-butóxido de potasio o una combinación de los mismos. En otra realización, la base utilizada con el agente metilante es hidróxido de potasio. En otra realización el paso de metilación se realiza en un disolvente polar aprótico, como sulfóxido de dimetil, dimetilformamida, 1-metil-2-pirrolidona, una combinación de los mismos, o una combinación de cualquiera de estos disolventes con uno o más de tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, acetonitrilo o acetato etílico. En otra realización de cualquiera de los procedimientos descritos en el presente, el paso de metilación se realiza a una temperatura desde aproximadamente
- 60 En otra realización de cualquiera de los procedimientos descritos en el presente, el agente metilante es bromuro de metilo, yoduro de metilo, sulfato de dimetilo, p-toluenosulfonato de metilo, o metansulfonato de metilo. En otra realización, el agente metilante es yoduro de metilo. En otra realización de un procedimiento descrito en el presente, se utiliza una base en combinación con el agente metilante, como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, híbrido de sodio, híbrido de potasio, t-butóxido de potasio o una combinación de los mismos. En otra realización, la base utilizada con el agente metilante es hidróxido de potasio. En otra realización el paso de metilación se realiza en un disolvente polar aprótico, como sulfóxido de dimetil, dimetilformamida, 1-metil-2-pirrolidona, una combinación de los mismos, o una combinación de cualquiera de estos disolventes con uno o más de tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, acetonitrilo o acetato etílico. En otra realización de cualquiera de los procedimientos descritos en el presente, el paso de metilación se realiza a una temperatura desde aproximadamente

-15°C hasta aproximadamente 60°C. Otra realización de los procedimientos descritos en el presente para la metilación de un compuesto de la fórmula (IV) es una donde el paso de metilación se realiza a una temperatura de entre aproximadamente 0°C a aproximadamente 30°C.

- 5 Se ha descubierto inesperadamente en el presente que el paso de metilación de los compuestos de la fórmula (IV), donde R es benzoilo, se realiza sin, ninguna o sustancialmente ninguna escisión del éster de benzoato presente en los compuestos de la fórmula (IV).

Ilustrativamente, la eliminación del grupo Q, como mediante O-desprotección, y/o la eliminación del grupo oxima a C-9 para formar una cetona, como mediante deoximación, puede realizarse usando cualquier número de procedimientos y/o reagentes convencionales. Los métodos de deoximación ilustrativos incluyen, pero no están limitados a, condiciones hidrolíticas, oxidativas y reductivas. En una realización, el agente deoximante comprende un agente reductor. Las realizaciones ilustrativas de agentes deoximantes incluyen, sin limitación, compuestos de óxido de azufre inorgánicos como sulfito de hidrógeno sódico, piro-sulfato sódico, tiosulfato sódico, sulfito sódico, hidrosulfito sódico, metabisulfito sódico, bisulfito sódico, ditionito sódico, sulfito de hidrógeno potásico, tiosulfato potásico y metabisulfito potásico, y combinaciones de los mismos. En otra realización de cualquiera de los procesos descritos en el presente, el agente deoximante es metabisulfito sódico o bisulfito sódico o una combinación de los mismos. Debe comprenderse que la O-desprotección puede realizarse antes de la deoximación; o la O-desprotección y la deoximación puede realizarse en un único paso ("un solo proceso") mediante tratamiento, secuencial, concurrente, contemporánea o simultáneamente, usando ácido, como ácido fórmico y un agente deoximante.

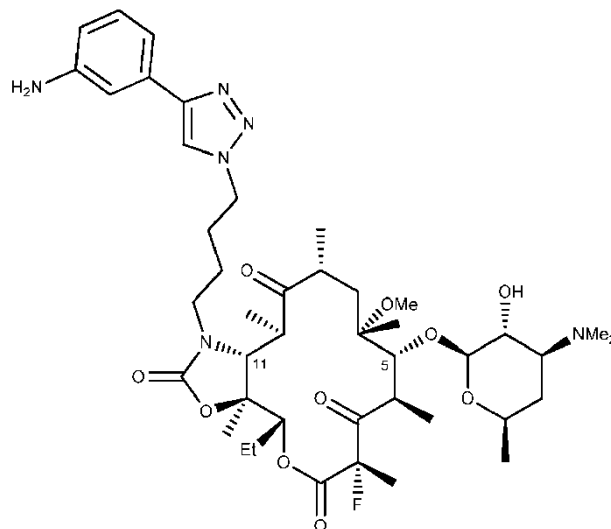
En otra realización de cualquiera de los procedimientos descritos en el presente, el paso de convertir la oxima C-9 en un carbonilo se realiza formando el compuesto de la fórmula (V) donde el agente deoximante comprende ácido fórmico y metabisulfito sódico en una solución alcohólica acuosa a una temperatura que varía de temperatura ambiente a aproximadamente el punto de ebullición del disolvente.

Se ha descubierto inesperadamente en el presente que eliminar el grupo Q de O-protección y eliminar la oxima de un compuesto de la fórmula (V) en la cual R es benzoilo, puede realizarse, sin ninguna o sustancialmente ninguna escisión del éster de benzoato presente en los compuestos de la fórmula (V).

Debe comprenderse que los diferentes subgéneros, especies y compuestos descritos en el presente pueden realizarse mediante las diferentes realizaciones de los procesos descritos en el presente. Por ejemplo, en otra realización de cualquiera de los procedimientos del presente, V es C(O); y/o

- 35 R^7 es un aminoazúcar o un haloazúcar; o;
 R^7 es 4-nitro-fenilacetilo o 2-piridilacetilo; o
 X e Y se toman juntos con el carbono adherido para formar carbonilo; y/o
 A es CH_2 ; y/o
 B es alquilenilo; y/o
 40 B es $(CH_2)_n$; donde n es 2 a 6, 2 a 5, o 2 a 4, o 2 a 3, o 3; y/o
 C es aminofenilo; o
 C es 3-aminofenilo; y/o
 W es fluoro; o
 W es hidrógeno; y/o
 45 R^{10} es hidrógeno o acilo; o
 R^{10} es hidrógeno; o
 R^{10} es benzoilo.

En otra realización de cualquiera de los procedimientos descritos en el presente, el compuesto de la fórmula (I) es CEM-101, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptados del mismo. El compuesto CEM-101 tiene un Número de registro de abstractos químicos 760981-83-7, y la estructura del compuesto es la siguiente:

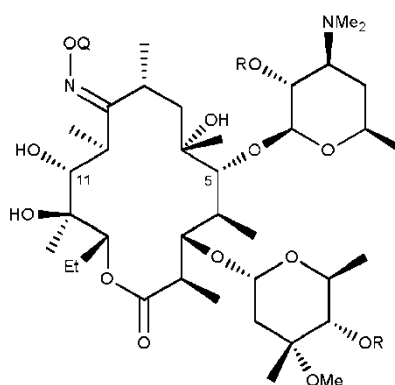


Como se utiliza en el presente, el término "alquilo", junto o en combinación, se refiere a una cadena recta sustituida opcionalmente, una cadena en rama sustituida opcionalmente, o un radical alquilo cíclico sustituido opcionalmente 5 teniendo de 1 a aproximadamente 30 carbonos, más preferiblemente 1 a 12 carbonos. Ejemplos de radicales alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, terc-amilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo y similares. Un "alquilo más bajo" es un alquilo más corto, por ejemplo, uno que contiene de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono.

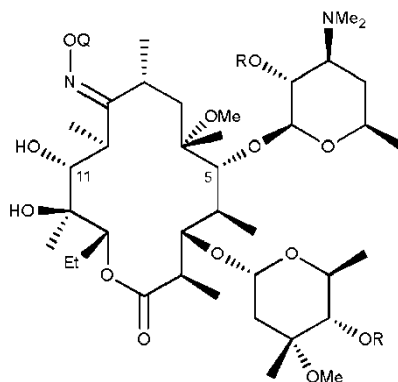
10 El término "alcoxi", solo o en combinación, se refiere a un radical de éter de alquilo, alquilo-O, donde el término alquilo se define como anteriormente. Los ejemplos de radicales alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi y similares.

Como se utiliza en el presente, el término "alqueno", junto o en combinación, se refiere a una cadena recta 15 sustituida opcionalmente, una cadena en rama sustituida opcionalmente, o un radical de hidrocarburo alquilo cíclico sustituido opcionalmente teniendo de 2 a aproximadamente 30 átomos de carbonos, más preferiblemente 2 a 18 carbonos. Ejemplos de radicales de alqueno incluyen etenilo, propenilo, butenilo, 1,4-butadienilo y similares. El término también puede abarcar las estructuras alquenoil cíclicas. Un "alqueno más bajo" se refiere a un alqueno que tenga de 2 a aproximadamente 6 carbonos.

20



Los compuestos de la fórmula (IV) se describen (IV) y las sales de adición ácida de los mismos, donde Q y R se describen en las diferentes realizaciones del presente.



Los compuestos de la fórmula (V) se describen (V) y las sales de adición ácida de los mismos, donde Q y R se describen en las diferentes realizaciones del presente.

Se aprecia en el presente que debido a que los compuestos de las fórmulas (I), (II), (III), (IV), y (V) cada uno contiene un grupo dimetialamino en la fracción de desosaminilo, los compuestos pueden formar sales de adición de ácido. Por tanto, se comprenderá que cualquier sal de adición de ácido de un compuesto de fórmula (I), (II), (III), (IV) y (V) adecuada para su uso en la fabricación farmacéutica o para proporcionar una base libre que sea adecuada para su uso en la fabricación farmacéutica se describe en el presente y se incluirá en la invención descrita en el presente.

En cada una de las anteriores y siguientes realizaciones, se comprenderá que las fórmulas incluyen y representan no solo todas las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos, sino que también incluye cualquier y todos los hidratos y/o solvatos de la fórmula del compuesto. Se aprecia que ciertos grupos funcionales, como los grupos hidroxilo, amino y similares, forman complejos y/o compuestos de coordinación con agua y/o varios disolventes, en las diferentes formas físicas de los compuestos. Por tanto, las fórmulas anteriores deben entenderse como que incluyen y representan esos diferentes hidratos y/o solvatos. En cada una de las anteriores y siguientes realizaciones, también se comprenderá que las fórmulas incluyen y representan cada posible isómero, como estereoisómeros e isómeros geométricos, ambos individualmente y en cualquiera de todas las posibles combinaciones. En cada una de las anteriores y siguientes realizaciones, también se comprenderá que las fórmulas incluyen y representan cualquier y todas las formas cristalinas, formas parcialmente cristalinas, y formas no cristalinas y/o amorfas de los compuestos. Por ejemplo, las morfologías de cristal ilustrativas se describen en la solicitud de patente PCT en tramitación junto con la presente N° PCT/US2011/029424.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente realizaciones específicas de la invención; sin embargo, los siguientes ejemplos ilustrativos no deberían interpretarse de forma alguna para limitar la invención. Las abreviaturas utilizadas en los ejemplos incluyen las siguientes: DCM, diclorometano; DMAP, 4-dimetilaminopiridina; DMSO; sulfóxido de dimetilo; EA, acetato etílico; ¹H-RMN, espectroscopia de resonancia magnética nuclear de protón; MeOH, metanol; Mw, peso molecular; RT, temperatura ambiental; THF, tetrahidrofurano; TLC, cromatografía de capa fina.

EJEMPLO. Síntesis de eritromicina A de 9-oximas (1) Una mezcla de eritromicina A (15 g, 20,4 mmol), NH₂OH.HCl (7,3 g, 105 mmol), y trietilamina (7 g, 69 mmol) en MeOH (23 mL) se calienta a reflujo durante la noche. Se forma un sólido blanco durante la reacción. La mezcla de reacción se concentra a un volumen pequeño. Al residuo obtenido se añade una solución NH₄OH acuosa diluida a 0° C hasta que el pH de la mezcla alcanza aproximadamente el 10 al 11. Un sólido adicional se precipita de la mezcla. La mezcla se filtra, el sólido recogido se lava con agua y se seca bajo vacío para dar 14,2 de **1** como un sólido granular blanco en una producción del 93%. El análisis mediante TLC (DCM:MeOH:NH₄OH = 90:10:1) del **1** obtenido muestra una pequeña cantidad de un compuesto adicional (punto más bajo), correspondiente al isómero-Z. El análisis de masas del **1** obtenido muestra un pico con Mw = 749, correspondiente al compuesto base. El análisis ¹H-RMN del producto es consistente con el compuesto base, y también muestra una mezcla del (**1**) y la sal HCl del mismo. El producto se utiliza sin purificación.

EJEMPLO. Preparación a gran escala de (1). La eritromicina (250 g, 0,34 mol) y el hidrocloreto de hidroxilamina (80,3 g, 1,15 mol) en metanol (325 ml) se calientan bajo reflujo en la presencia de trietilamina (45 g, 0,44 mol). La

reacción se monitoriza mediante TLC usando tolueno/trietilamina (8:2) como eluyente. Tras la finalización (ca. 24 h), la masa de reacción se enfría gradualmente y se agita a 0-5° C durante 1 hora, se filtra y se lava con metanol enfriado (100 mL). El sólido húmedo (265 g) se suspende en alcohol isopropílico (350 mL) y se calienta a 50-55° C seguido por la adición de amoniaco acuoso (650 mL) durante un periodo de 2 horas. La solución se agita durante 1 hora a 50-55° C y gradualmente se enfría a 10-15° C y se mantiene durante dos horas. El sólido se filtró y se lavó con agua y se secó a 80-85° C durante 12 horas para aislar 186 g. Aproximadamente el 3% del isómero de oxima-Z correspondiente se observó mediante HPLC. La preparación se repite como sigue con la correspondiente escala de otros reagentes.

Nº	Tamaño del lote	Producto	Producción (%)	Pureza mediante HPLC
1	100g	73 g	74%	93% + 3% de oxima-Z
2	250 g	186 g	73%	95% + 3% de oxima-Z
3	250 g	187 g	73%	95% + 3% de oxima-Z

10

EJEMPLO. Síntesis de un compuesto de la fórmula (III), Q = 2-metoxi-2-propilo (9). A una solución de (1) (3 g, 4 mmol) en diclorometano anhídrido (DCM, 21 mL) se añade 2-metoxipropeno (1,5 g, 20,8 mmol), seguido por hidrocloreuro de piridina (0,72 g, 6,2 mmol) a 0° C. Tras la adición, la mezcla de reacción se agita a 0° C a RT durante 30 minutos. La conversión se monitoriza mediante análisis TLC de la mezcla de reacción (DCM:MeOH:NH₄OH = 90:10:1). Si la conversión está incompleta, la mezcla se vuelve a enfriar a 0° C y se añaden otros 0,5 g de 2-metoxipropeno (6,9 mmol). La mezcla se agita a 0° C durante otra 0,5 h. Si la conversión está incompleta, se añaden otros 0,5 g de 2-metoxipropeno (6,9 mmol), seguido con otro 0,1 g de hidrocloreuro de piridina (0,86 mmol) a la mezcla de reacción a 0° C. La mezcla de reacción fue agitada a 0° C durante otros 15 minutos. Tras completar la conversión, la mezcla de reacción se diluye con una solución de NaHCO₃ acuosa saturada. La capa DCM se separa y la capa acuosa se extrae con DCM. Las capas DCM combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄ concentrado hasta que estén secas para dar un producto crudo de 3,3 g como una espuma blanca en producción cuantitativa. El análisis de masa del producto muestra Mw = 821, correspondiente al compuesto base, y un pico muy menor con peso molecular de 861. La ¹H-RMN del producto es consistente con el compuesto base, y una pequeña cantidad de 2-metoxipropeno-2-ol y piridina. El producto se utiliza sin purificación adicional.

25

EJEMPLO. Síntesis de un compuesto de la fórmula (IV), Q = 2-metoxi-2-propilo, R = benzoilo (10). A una solución de (9) (4,1 g, 5 mmol) en acetato etílico (65 mL) se le añade anhídrido de benzoilo (4,5 g, 20 mmol), seguido de trietilamina (1,26 g, 12,5 mmol) y DMAP (0,9 g, 7,4 mmol) a RT. La mezcla resultante se agita a RT durante 36 horas. La mezcla de reacción se diluye con una solución NaHCO₃ acuosa saturada. La capa EA se separa y la capa acuosa se extrae con EA. Las capas EA combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran para eliminar el agente secante y se concentra hasta que seque. El residuo obtenido se somete a una cromatografía de columna con gel de silicio (DCM:MeOH:NH₄OH = 97:3:0.3) para dar 4,2 g de 10 en una producción del 80% como un sólido blanco. El análisis de masas del producto purificado muestra Mw = 1029, correspondiente al compuesto base. La ¹H-NMR es consistente con el compuesto base.

35

EJEMPLO. Preparación a gran escala de (9). La oxima de eritromicina (1) (200 g, 0,26 mol) se disuelve en DCM (1,4 L) y el volumen se reduce a 1 L mediante destilación bajo presión atmosférica. Tras enfriar la masa de reacción a 0-5° C, se añaden 2-metoxipropeno (80 g, 1,1 mol) e hidrobormuro de piridina (50 g, 0,31 mol) y se agita durante 3 horas a 20-25° C. El análisis de masa confirmó la presencia de (9). Sin aislamiento, el anhídrido benzoico (211 g, 0,93 mol), se añadieron trietilamina (54 g, 0,53 mol), DMAP (48,8 g, 0,40 mol) y la reacción se continúa durante 24 horas a 30° C. La reacción se monitoriza mediante TLC y se analiza mediante espectrometría de masas. Tras la finalización, se añade bicarbonato de sodio saturado (1 L) y se agita durante 15 minutos y se permite que estabilice. Las capas se separan y la capa orgánica se concentra. El material se aísla a 190 g con una pureza del 48-51 %. La preparación se repite como sigue con la correspondiente escala de otros reagentes.

45

Nº	Tamaño del lote	Producto no purificado	Pureza
1	200 g	190 g	48%
2	200 g	186 g	50%
3	200 g	184 g	51%

El producto no purificado de los lotes sucesivos se combina (450 g) y se disuelve en EA (4,5 L) a una solución transparente que se lava con bicarbonato de sodio saturado (2,2 L), agua (2,2 L) y salmuera (2,2 L), y se concentra. El producto aislado se cristaliza desde IPE/n-Hexano a 360 g (84 %).

50

EJEMPLO. Síntesis de un compuesto de la fórmula (V), Q = 2-metoxi-2-propilo, R = benzoilo (11). Una solución de

(10) (3,8 g, 3,7 mmol) en THF anhídrido (15 mL) y DMSO anhídrido (15 mL) se enfría a 0° C. Se añade KOH (0,46 g, 8,2 mmol) en polvo, seguido de yoduro de metilo (1,06 g, 7,5 mmol) a 0° C. La mezcla de reacción resultante se agita a 0° C durante 5 minutos, convirtiéndose posteriormente en una pasta espesa y deteniéndose el agitado. La mezcla se calienta a RT durante 5 minutos, permaneciendo como una pasta espesa, y se diluye con 15 mL de THF y 5 15 mL de DMSO, hasta una suspensión de fluido libre. La mezcla se agita a RT durante otra 0,5 hr, se diluye con una solución de NaHCO₃ acuosa saturada, y se extrae con acetato etílico. El extracto de acetato etílico se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se concentra hasta que seque. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía de columna con gel de silicio (DCM:MeOH:NH₄OH = 97:3:0.3) a 2,83 g de (11) en una producción del 73% como un sólido blanco. El análisis de masa muestra Mw = 1043, correspondiente al compuesto base, junto con 10 un pico menor Mw) 1057. La ¹H-NMR es consistente con el compuesto base.

EJEMPLO. Preparación a gran escala de (11). La oxima benzoilada (10) (100 g, 0,09 mol) se disuelve en tolueno (1,8 L) y la solución se destila bajo vacío para eliminar el tolueno (300 mL), se enfría a 15° C y se diluye con DMSO (1,5 L). Tras enfriar hasta 5° C, el yoduro de metilo (20,5 g, 0,14 mol) se añade seguido por KOH (10,8 g, 0,19 mol) y 15 la reacción se continúa durante 3 horas. La reacción se detiene mediante la adición de dimetilamina al 40% (22 g) y la temperatura de la masa de reacción se eleva a RT y se diluye con agua (500 mL) con agitado. Las capas se separan y se extrae la capa acuosa con tolueno (500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua (2 L) y la capa orgánica se concentra mediante destilación bajo vacío. El producto aislado se agita en IPE (500 mL) durante 5 horas y se filtra a 82 g del compuesto base, que se utiliza sin purificación adicional. La preparación se 20 repite como sigue con la correspondiente escala de otros reagentes.

Nº	Tamaño del lote	Producto	Producción (%)
1	100 g	82 g	-
2	100 g	78 g	-
3	100 g	84 g	-
4	90 g	71 g	80%

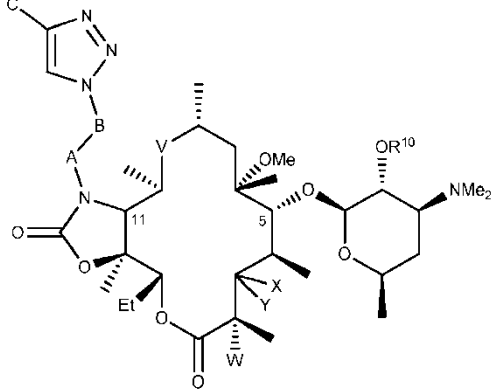
EJEMPLO. Síntesis de un dibenzoato de claritromicina, fórmula (II), R = benzoilo. A una solución de (11) (800 mg, 0,78 mmol) en etanol (8 mL) y agua (8 mL) se añade metabisulfito de sodio (740 mg, 3,89 mmol) a RT. La mezcla 25 resultante se ajusta a un pH de 2-3 añadiendo ácido fórmico (1,5 mL). La mezcla se calienta a 60° C durante 1 hora. La conversión se monitoriza mediante espectrometría de masas. Si está incompleta, o muestra una gran cantidad del intermediario de la oxima desprotegido (Mw = 971), se añaden otros 2 g de metabisulfito de sodio (10,5 mmol). La mezcla se agita a 60° C durante otras 7 horas, luego se enfría a RT. Se forma un precipitado sólido blanco a medida que la reacción progresa. La mezcla de la reacción se neutraliza con una solución de NaHCO₃ acuosa 30 diluida a un pH de 8-9 y se filtra la mezcla resultante. El sólido blanco aislado se seca bajo vacío a 760 mg de dibenzoato de claritromicina. El producto no purificado se combina con el material obtenido de otras preparaciones (ca. 200 mg) y se purifica mediante cromatografía de columna con gel de silicio a 730 mg de dibenzoato de claritromicina en una producción del 79 %. El análisis de masas muestra Mw = 956, correspondiente al compuesto base, con un pico menor de Mw = 970, que se atribuye a la impureza remanente en (11). La ¹H-NMR es consistente 35 con el compuesto base.

EJEMPLO. Preparación a gran escala de dibenzoato de claritromicina. La oxima metilada (11) (80 g, 0,07 mol) se disuelve en alcohol absoluto (400 mL). Se añade agua (400 mL), seguida de bisulfito de sodio (72 g, 0,69 mol) y ácido fórmico (21 g). La masa de reacción se calienta a reflujo durante 6 horas, se enfría a RT y se diluye con agua 40 (400 mL). La masa de reacción se enfría a 10-15° C, y se añade lentamente NaOH al 25 % (160 ml). La mezcla se agita durante 2 horas y se filtra. El sólido aislado se lava con agua (500 mL) y se disuelve en etilacetato (400 mL). La capa orgánica se lava con agua (400 mL), luego salmuera (400 mL), luego se concentra. El material aislado se cristaliza a partir de acetato etílico (1,7 T) a 40,8 g (pureza del 95%). Alternativamente, el material aislado se cristaliza a partir de IPA/IPE con pureza del 89-90 %. La preparación se repite como sigue con la correspondiente 45 escala de otros reagentes.

Nº	Tamaño del lote	Producto	Producción (%)
1	80 g	40,8 g	95%
2	70 g	37,8 g	90%
3	70 g	45 g	89%

REIVINDICACIONES

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



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, donde:

5

R^{10} es hidrógeno o acilo;

X es H; e Y es OR^7 ; donde R^7 es monosacárido, disacárido, alquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente, o acilo o $C(O)NR^8R^9$; donde R^8 y R^9 se seleccionan cada uno independientemente del grupo consistente de hidrógeno, hidroxilo, alquilo, heteroalquilo, alcóxido, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente, y dimetilaminoalquilo, acilo, sulfonilo, ureido y carbamoilo; o R_8 y R_9 se toman juntos con el nitrógeno adherido para formar un heterociclo sustituido opcionalmente; o X e Y se toman juntos con el carbono adherido para formar carbonilo;

10

V es $C(O)$, $C(=NR^{11})$, $CH(NR^{12}R^{13})$, o $N(R^{14})CH_2$; donde $N(R^{14})$ está adherido al carbono C-10; donde R^{11} es hidroxilo o alcóxido; R^{12} y R^{13} se seleccionan cada uno independientemente del grupo consistente de hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alcóxido, heteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente, y dimetilaminoalquilo, acilo, sulfonilo, ureido y carbamoilo; R^{14} es hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alcóxido, heteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente, o dimetilaminoalquilo, acilo, sulfonilo, ureido o carbamoilo;

15

W es H, F, Cl, Br, I, o OH;

20

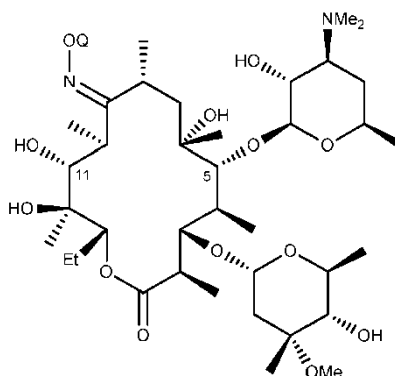
A es CH_2 , $C(O)$, $C(O)O$, $C(O)NH$, $S(O)_2$, $S(O)_2NH$, o $C(O)NHS(O)_2$;

B es $(CH_2)_n$ donde n es un entero de 0 a 10; o una cadena de carbono insaturada de 2 a 10 carbonos; y

C es hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alcóxido, heteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente, o acilo, aciloxido, sulfonilo, ureido, o carbamoilo;

25

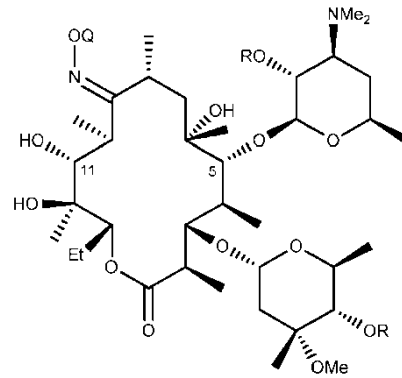
el proceso comprendiendo



(III)

(a) el paso de formar un compuesto de la fórmula (III),

o una sal de adición de ácido del mismo, donde Q en combinación con oxima de oxígeno forma un acetal o cetal, o Q es tropilio, con un

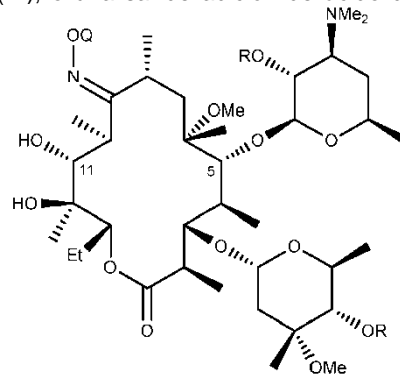


agente acilante para formar un compuesto de fórmula (IV) de ácido del mismo, donde R es un grupo acilo;

(IV)

o una sal de adición

(b) el paso de formar un compuesto de la fórmula (IV), o una sal de adición de ácido del mismo, con un agente

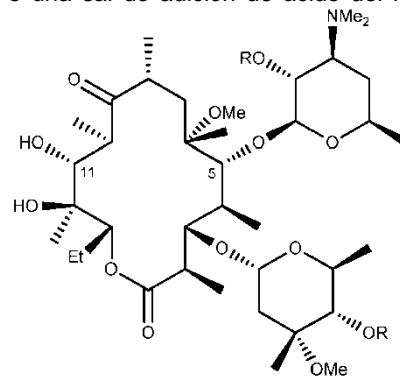


5 metilante, para formar un compuesto de fórmula (V) ácido del mismo; y

(V)

o una sal de adición de

(c) el paso de formar un compuesto de la fórmula (V), o una sal de adición de ácido del mismo, con un agente



(II)

deoximante para formar un compuesto de la fórmula (II) de ácido del mismo.

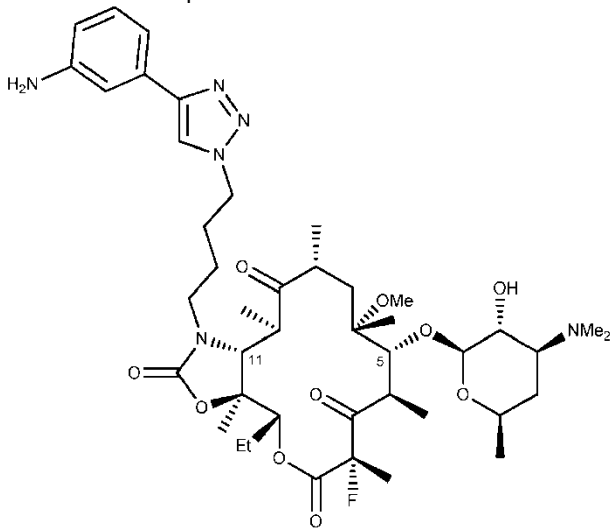
o una sal de adición

2. El procedimiento de la reivindicación 1, donde R¹⁰ es hidrógeno.

3. El procedimiento de la reivindicación 1 o 2 donde X e Y se toman juntas con el carbono adherido para formar carbonilo.

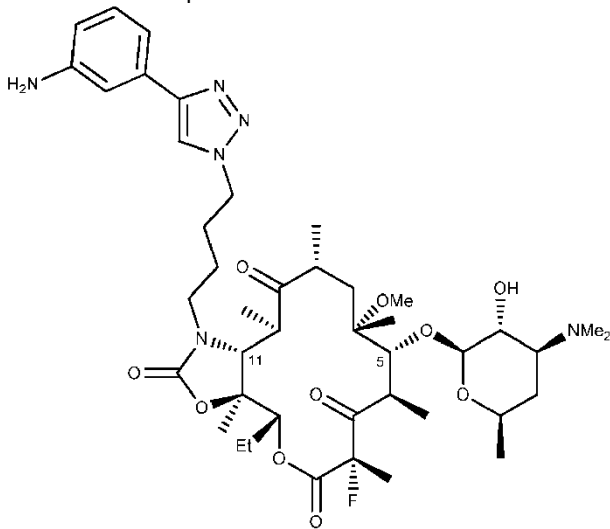
4. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 donde V es C(O).
5. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 donde W es H o F, preferiblemente F.
- 5 6. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 donde A es CH₂.
7. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 donde B es (CH₂)_n, donde n es 2 a 6, preferiblemente 2 a 5, más preferiblemente 2 a 4, más preferiblemente 2 a 3, o más preferiblemente 3.
- 10 8. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 donde C es aminofenilo, preferiblemente 3-aminofenilo.

9. El procedimiento de la reivindicación 1 donde el compuesto de la fórmula (I) es el de la fórmula

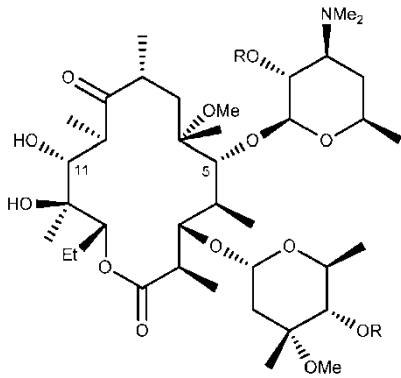


o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

- 15 10. El procedimiento de la reivindicación 1 donde el compuesto de la fórmula (I) es el de la fórmula



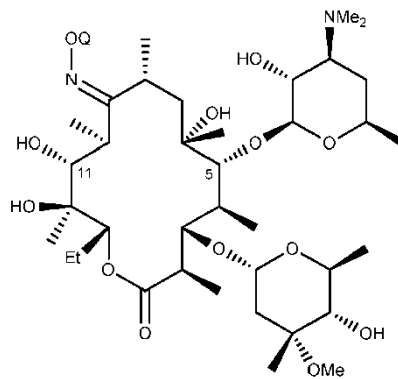
11. Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (II),



(II)

acilo; el proceso comprende

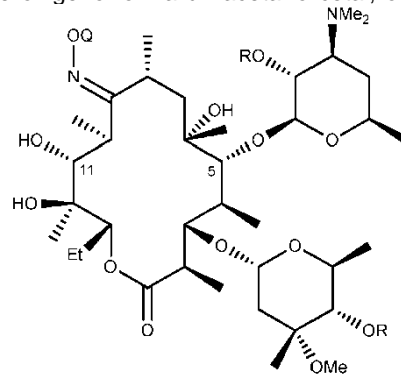
o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, donde R es un grupo



(III)

(a) el paso de formar un compuesto de la fórmula (III),
5 ácido del mismo, donde Q en combinación con oxima de oxígeno forma un acetal o cetal, o Q es tropilio, con un

o una sal de adición de
ácido del mismo, con un

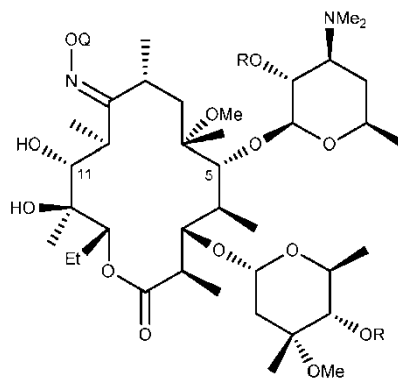


(IV)

agente acilante para formar un compuesto de fórmula (IV)
de ácido del mismo;

o una sal de adición

(b) el paso de formar un compuesto de la fórmula (IV), o una sal de adición de ácido del mismo, con un agente



metilante, para formar un compuesto de fórmula (V)
ácido del mismo; y

(V)

o una sal de adición de

(c) el paso de formar un compuesto de la fórmula (V), o una sal de adición de ácido del mismo, con un agente deoximante para formar un compuesto de la fórmula (II).

12. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 donde el agente acilante es un anhídrido.
- 10 13. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 donde el agente metilante del paso (b) es bromuro metílico, yoduro metílico, sulfato dimetílico, p-toluenosulfonato metílico o metanosulfonato metílico; preferiblemente yoduro metílico.
14. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 donde el agente deoximante del paso (c)
- 15 comprende un agente reductor.
15. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 donde el agente deoximante del paso (c) comprende un compuesto de óxido sulfúrico inorgánico, preferiblemente, sulfito de hidrógeno, piro-sulfato sódico, tiosulfato sódico, sulfito sódico, hidrosulfito sódico, metabisulfito sódico, bisulfito sódico, ditionito sódico, sulfito de
- 20 hidrógeno de potasio, tiosulfato potásico, metabisulfito potásico, o combinaciones de los mismos, más preferiblemente metabisulfito sódico o bisulfito sódico, o una combinación de los mismos, e incluso más preferiblemente, bisulfito sódico.
16. El procedimiento o compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 donde Q es 2-metoxi-2-propilo, 1-metoxiciclohexilo, o 1-isopropoxiciclohexilo, preferiblemente 2-metoxi-2-propilo.
17. El procedimiento o compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 donde R es benzoilo.