

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 655 034**

51 Int. Cl.:

C07J 9/00 (2006.01)

C07J 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.10.2013 PCT/US2013/066917**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.05.2014 WO14066819**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.10.2013 E 13849263 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.10.2017 EP 2912013**

54 Título: **Proceso para preparar derivados del ácido biliar**

30 Prioridad:

26.10.2012 US 201261718966 P

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

16.02.2018

73 Titular/es:

**INTERCEPT PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
10 Hudson Yards, 37th FL
New York, NY 10001, US**

72 Inventor/es:

**PELLICCIARI, ROBERTO y
GIOIELLO, ANTIMO**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 655 034 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

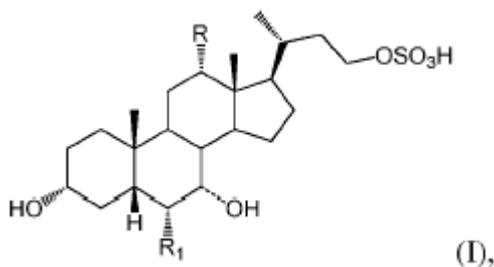
Proceso para preparar derivados del ácido biliar

5 REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUD RELACIONADA

Esta solicitud reivindica la prioridad para, y el beneficio de, la Solicitud de Estados Unidos No. 61/718,966, presentada el 26 de octubre de 2012.

10 RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a procesos para preparar un compuesto de la fórmula I:



15 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que
 el enlace discontinuo (----) en la posición 7 indica que el sustituyente está en una estereoquímica α o β ;

20 R es hidrógeno o hidroxilo; y
 R₁ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆.

25 A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados aquí tienen el mismo significado como se entiende comúnmente por un experto en la materia a la que pertenece esta invención. En el caso de conflicto, controlará la presente especificación, que incluye las definiciones. En la especificación, las formas singulares también incluyen el plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Aunque se pueden utilizar métodos y materiales similares o equivalentes a aquellos descritos en la práctica o ensayo de la presente invención, los métodos y materiales adecuados se describen a continuación.

30 Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y las reivindicaciones.

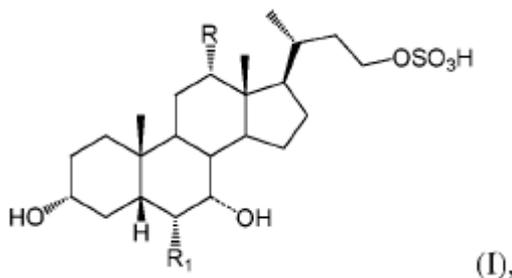
BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

35 Figura 1: Cromatograma de HPLC del compuesto VIIA obtenido del Ejemplo 2.

Figura 2: Espectro de ¹H RMN del compuesto VIIA obtenido del Ejemplo 2.

40 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a procesos para preparar un compuesto de la fórmula I:



45 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que
 el enlace discontinuo (----) en la posición 7 indica que el sustituyente está en una estereoquímica α o β ;

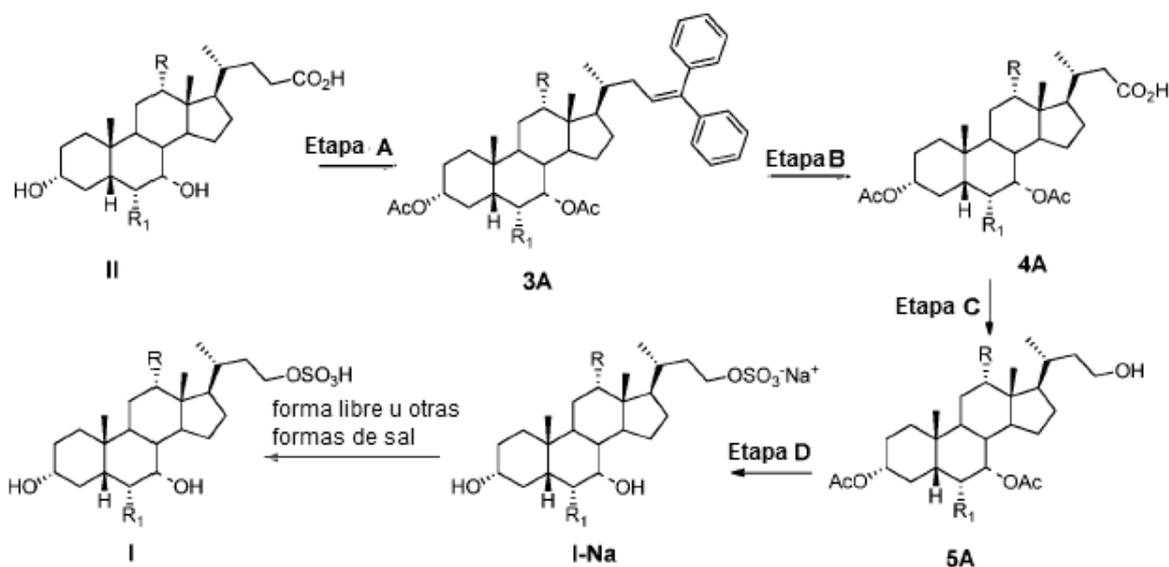
R es hidrógeno o hidroxilo; y

R₁ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆.

- 5 En un aspecto, un compuesto de la fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede preparar a partir de un compuesto de la fórmula II en un proceso de 4 etapas. Véase Esquema 1. La preparación de los materiales de partida, ácidos 6 α -etil-5 β -colanoicos, se divulga en los documentos EP 1392714 y EP 1568706.

Esquema 1

10



15

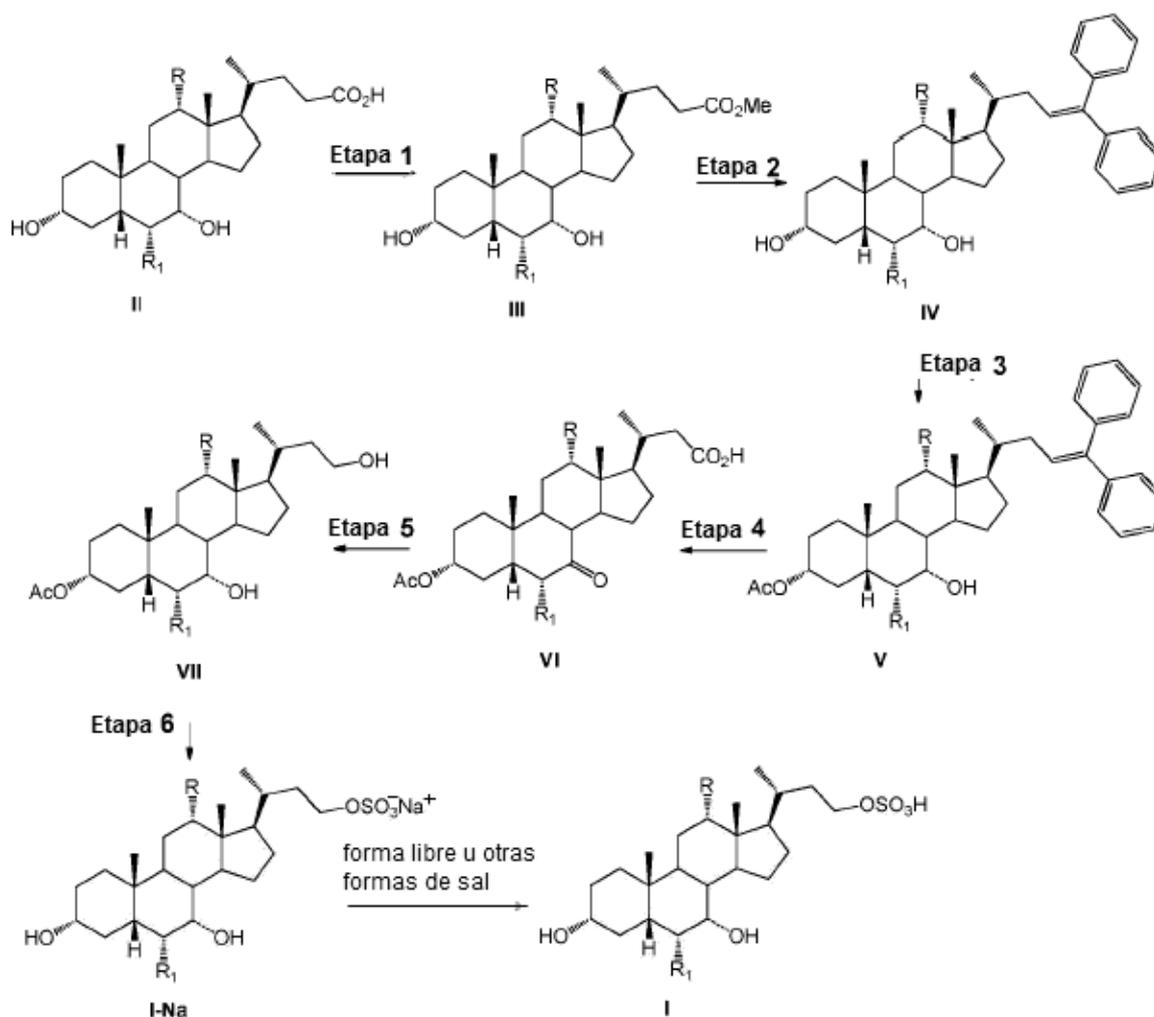
La etapa A es la protección de los grupos hidroxilo en las posiciones C₃ y C₇ de un compuesto de la fórmula II y una reacción de Grignard para formar un compuesto de la fórmula 3A. La Etapa B es la división oxidativa del enlace doble de un compuesto de la fórmula 3A para dar un compuesto de la fórmula 4A. La Etapa C es la reducción del ácido carboxílico C₂₃ de un compuesto de la fórmula 4A para proporcionar un compuesto de la fórmula 5A. La Etapa D es la sulfonación del grupo hidroxilo C₂₃ de un compuesto de la fórmula 5A para dar una sal de la fórmula I-Na. Una sal de la fórmula I-Na se puede convertir a su forma libre (es decir, un compuesto de la fórmula I) u otras formas de sal (por ejemplo, una sal de la fórmula I-(Et)₃NH).

20

En un aspecto, un compuesto de la fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede preparar a partir de un compuesto de la fórmula II en un proceso de 6 etapas. Véase Esquema 2.

Esquema 2

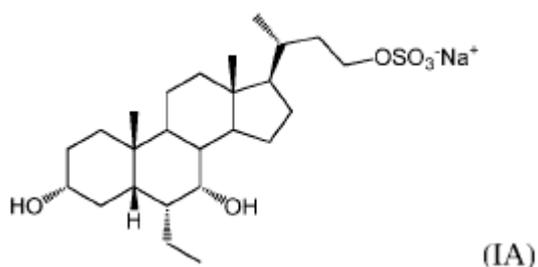
25



La etapa 1 es la esterificación de un compuesto de la fórmula II para obtener un compuesto de la fórmula III. La Etapa 2 es una reacción de Grignard para formar un compuesto de la fórmula IV a partir de un compuesto de la fórmula III. La Etapa 3 es la protección del grupo hidroxilo en la posición C3 de un compuesto de la fórmula IV para proporcionar un compuesto de la fórmula V. La Etapa 4 es la división oxidativa del enlace doble y la oxidación de hidroxilo C7 de un compuesto de la fórmula V para dar un compuesto de la fórmula VI. La Etapa 5 es la reducción del ácido carboxílico C23 y el grupo carbonilo C7 de un compuesto de la fórmula VI para proporcionar un compuesto de la fórmula VII. La Etapa 6 es la sulfonación del grupo hidroxilo C23 de un compuesto de la fórmula VII para dar una sal de la fórmula I-Na. Una sal de la fórmula I-Na se puede convertir a su forma libre (es decir, un compuesto de la fórmula I) u otras formas de sal (por ejemplo, una sal de la fórmula I-(Et)₃NH).

En el Esquema 2 etapa 4, el grupo ceto C7 se forma durante la división oxidativa (por ejemplo, con rutenio), que es una reacción secundaria de competencia. Esta reacción secundaria de competencia se puede evitar al proteger el grupo hidroxilo C7 junto con el grupo hidroxilo C₃ en la etapa 3 del Esquema 2 utilizando Ac₂O y Bi(OTf)₃ en diclorometano.

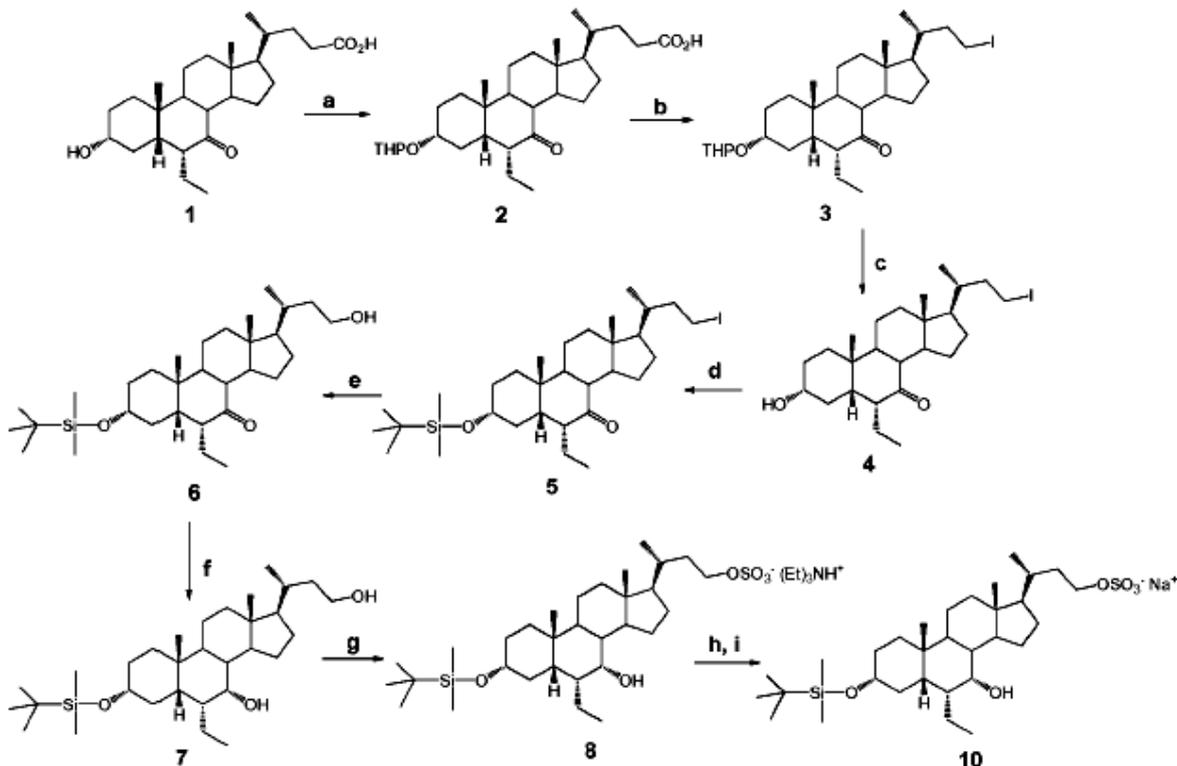
Un proceso para sintetizar compuesto IA:



se ha divulgado en la Patente de Estados Unidos No. 7,932,244 (mencionada aquí como la patente '244). Véase Esquema 3.

Esquema 3

5



Aunque se puede preparar el compuesto IA al seguir el proceso de la patente '244 (corresponde un compuesto 10 en el Esquema 3), una ruta sintética más eficiente es necesaria para la producción sobre una escala comercial. El proceso de la presente invención divulga una ruta más eficiente para generar un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, compuesto IA) que permite la producción a una escala comercial. El proceso de la presente invención (Esquema 1 o Esquema 2) es ventajoso para el proceso conocido que se divulga en la patente '244 (Esquema 3). La patente '244 divulga un proceso de 8 etapas mientras que la presente invención es solo un proceso de 4 etapas de acuerdo con el Esquema 1 o un proceso de 6 etapas de acuerdo con el Esquema 2. El rendimiento total del proceso de la presente invención es por lo menos 46% para el compuesto IA de acuerdo con el Esquema 2 y 45% de acuerdo con el Esquema 1, mientras que el rendimiento de la patente '244 es aproximadamente 7%. El presente proceso requiere pocas etapas y proporciona un rendimiento sustancialmente mayor, que permite síntesis a gran escala industrial de un compuesto de la fórmula I. El proceso de la presente invención utiliza diferente metodología y diferente descomposición de enlace y etapas de formación que aquellos de la patente '244.

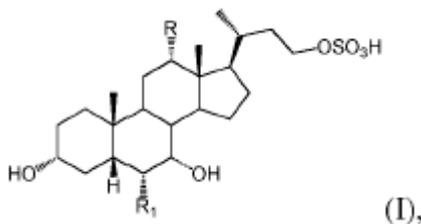
10

15

20

El proceso de Esquema 1

En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto de la fórmula I:



25

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

el enlace discontinuo (----) en la posición 7 indica que el sustituyente está en una estereoquímica α o β ;

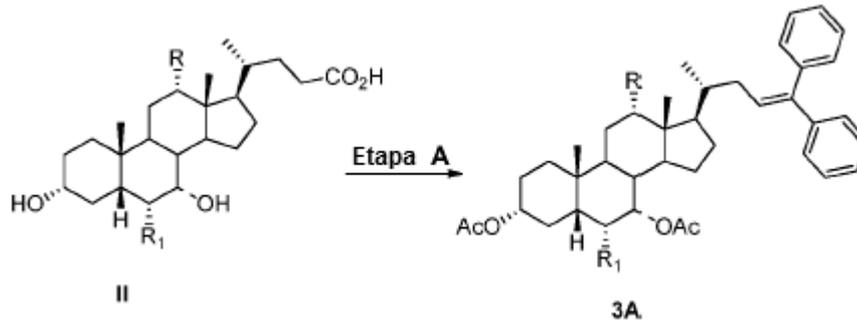
30

R es hidrógeno o hidroxilo; y

R₁ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆,

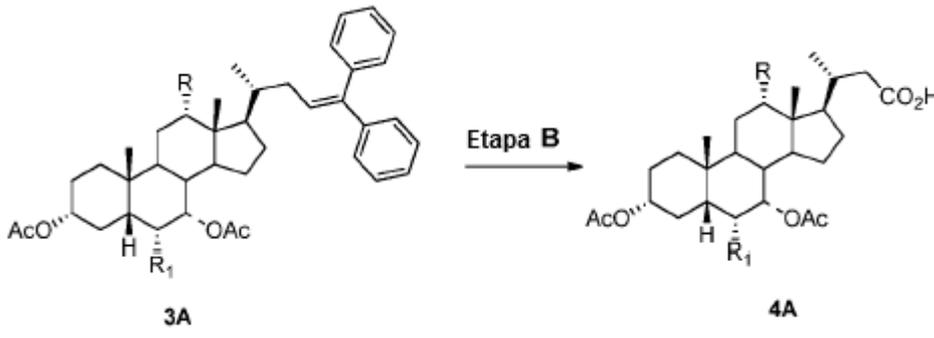
que comprende las etapas de

5 Etapa A: convertir un compuesto de la fórmula II a un compuesto de la fórmula 3A:

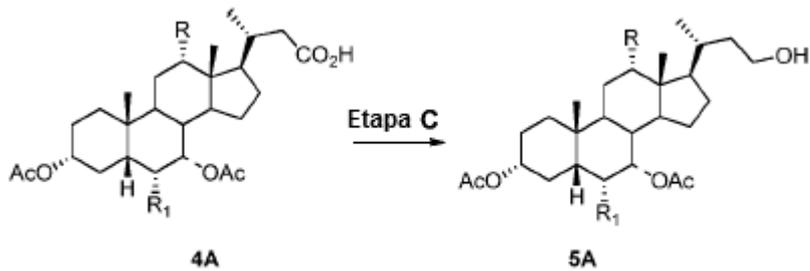


10

Etapa B: convertir un compuesto de la fórmula 3A a un compuesto de la fórmula 4A:



Etapa C: convertir un compuesto de la fórmula 4A a un compuesto de la fórmula 5A:

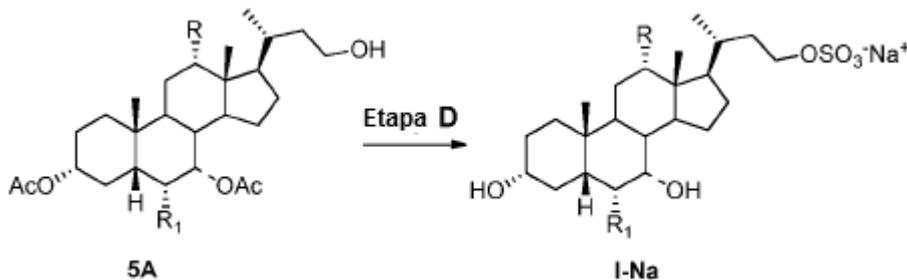


15

y

20

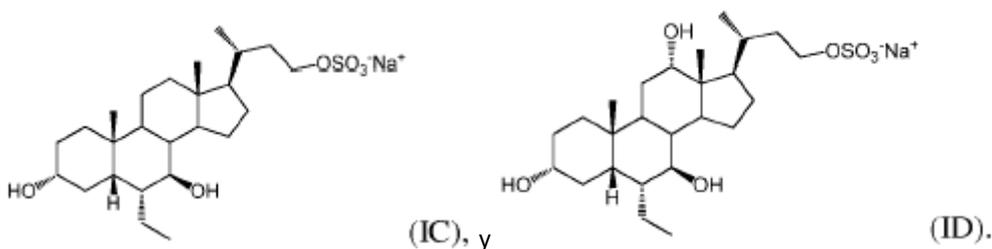
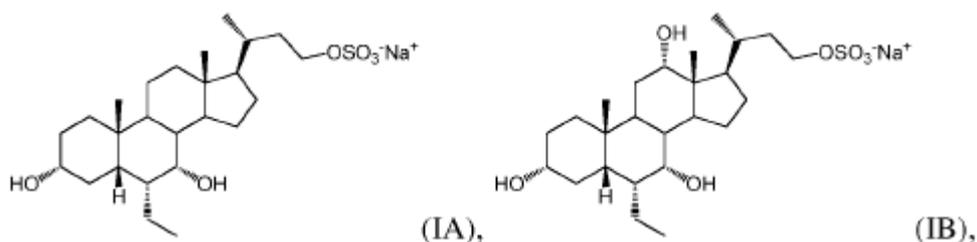
Etapa D: convertir un compuesto de la fórmula 5A a un compuesto de la fórmula I-Na:



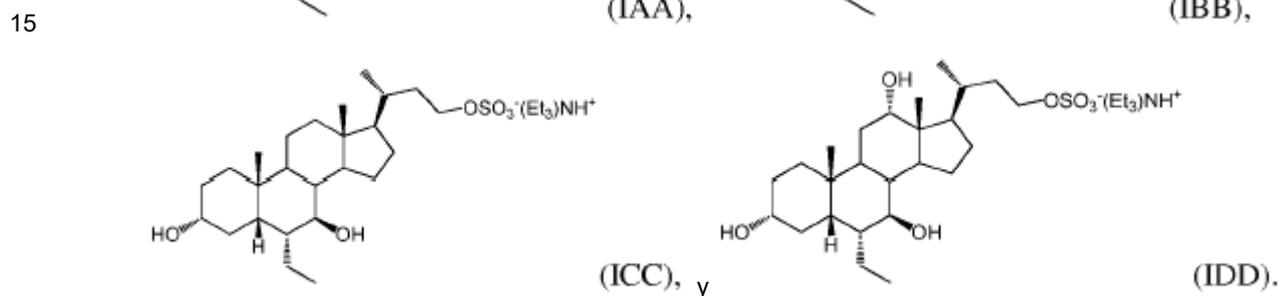
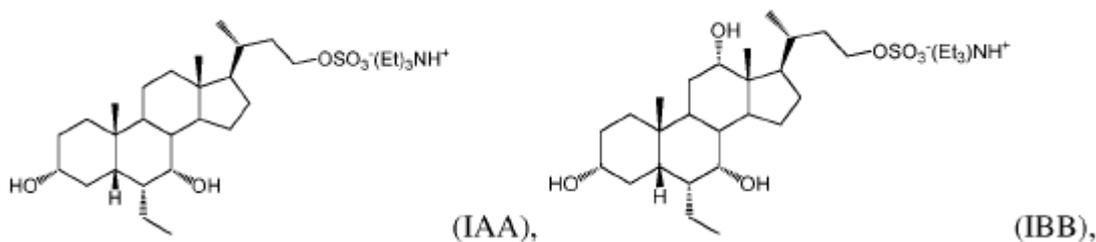
En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula I, en la que R es hidroxilo. En otro aspecto, R es hidrógeno. En un

aspecto, R_1 es alquilo C_1-C_6 . En un aspecto, R_1 es metilo. En otro aspecto, R_1 es etilo. En otro aspecto, R_1 es propilo. En otro aspecto, R es hidrógeno y R_1 es alquilo C_1-C_6 . En otro aspecto, R es hidroxilo y R_1 es alquilo C_1-C_6 . En otro aspecto, R es hidrógeno y R_1 es alquilo C_1-C_3 . En otro aspecto, R es hidroxilo y R_1 es alquilo C_1-C_3 .

5 En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto de la fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la sal se selecciona de

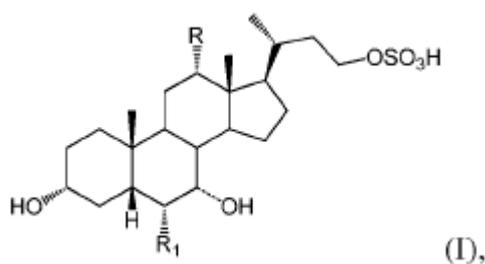


10 En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto de la fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la sal se selecciona de



Etapa B

20 En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto de la fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, una cualquiera de las fórmulas IA, IB, IC, ID, IAA, IBB, ICC, y IDD) o una cualquiera de las fórmulas, en las que

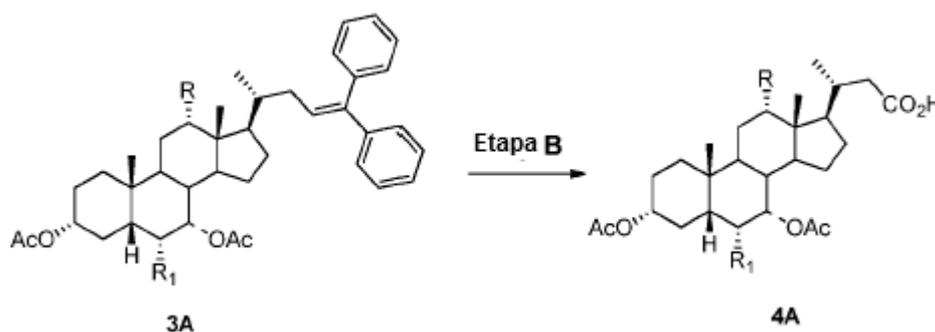
el enlace discontinuo (----) en la posición 7 indica que el sustituyente está en una estereoquímica α o β ;

R es hidrógeno o hidroxilo; y

R₁ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆,

que comprende la etapa de

Etapa B: convertir un compuesto de la fórmula 3A a un compuesto de la fórmula 4A:



En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula I, IA, IB, IC, ID, IAA, IBB, ICC, o IDD, en la que en la etapa B, un compuesto de la fórmula 3A se hace reaccionar con RuCl₃, NaIO₄, y un ácido para formar un compuesto de la fórmula 4A.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula I, IA, IB, IC, ID, IAA, IBB, ICC, o IDD, en la que en la etapa B, la relación molar de un compuesto de la fórmula 3A a RuCl₃ es desde aproximadamente 18:1 a aproximadamente 22:1. En otro aspecto, la relación molar es desde aproximadamente 19:1 a aproximadamente 21:1. En otro aspecto, la relación molar es aproximadamente 20:1.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula I, IA, IB, IC, ID, IAA, IBB, ICC, o IDD, en la que en la etapa B, el ácido es H₂SO₄, HCl, HClO₄, o HIO₄. En otro aspecto, el ácido es H₂SO₄ 2N. En otro aspecto, el ácido es HCl 2N.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula I, IA, IB, IC, ID, IAA, IBB, ICC, o IDD, en la que en la etapa B, la relación molar de un compuesto de la fórmula 3A al ácido es desde aproximadamente 1:1 a aproximadamente 4:1. En otro aspecto, la relación molar es desde aproximadamente 1:1 a aproximadamente 3:1. En otro aspecto, la relación molar es aproximadamente 2:1.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula I, IA, IB, IC, ID, IAA, IBB, ICC, o IDD, en la que en la etapa B, la reacción se lleva a cabo en una mezcla de solventes. En un aspecto, la mezcla de solventes comprende un solvente prótico polar y dos solventes apróticos polares. En un aspecto, el solvente prótico polar es H₂O. En un aspecto, los solventes apróticos polares son acetonitrilo y acetato de etilo. En un aspecto, los solventes apróticos polares son acetonitrilo y cloroformo. En un aspecto, la mezcla de solventes es H₂O/acetato de etilo/acetonitrilo o H₂O/cloroformo/acetonitrilo.

En un aspecto, la relación de H₂O a acetato de etilo a acetonitrilo es desde aproximadamente 1:1:1 a aproximadamente 1:3:2 en volumen. En otro aspecto, la relación es aproximadamente 1:1.5:1 a aproximadamente 1:2.5:1.5 en volumen. En un aspecto, la relación es aproximadamente 1:2:1.5 en volumen.

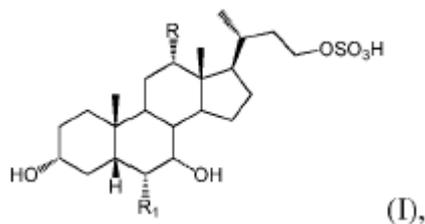
En un aspecto, la mezcla de solventes comprende un solvente prótico polar y un solvente aprótico polar. En un aspecto, el solvente prótico polar es H₂O. En un aspecto, el solvente aprótico polar es cloroformo, acetonitrilo, o acetona. En un aspecto, la mezcla de solventes es H₂O/cloroformo, H₂O/acetonitrilo, o H₂O/acetona.

En un aspecto, la mezcla de solventes comprende dos solventes próticos polares. En un aspecto, los solventes próticos polares son H₂O y t-butanol.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula I, IA, IB, IC, ID, IAA, IBB, ICC, o IDD, en la que en la etapa B, la reacción se lleva a cabo a una temperatura desde aproximadamente -10°C hasta aproximadamente 10°C. En un aspecto, la temperatura es desde aproximadamente -5°C hasta aproximadamente 5°C. En un aspecto, la temperatura es aproximadamente 0°C.

Etapa BX

En un aspecto, la Etapa BX reemplaza la Etapa B en el Esquema 1. En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto de la fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, una cualquiera de las fórmulas IA, IB, IC, ID, IAA, IBB, ICC, y IDD) o solvato del mismo, en el que

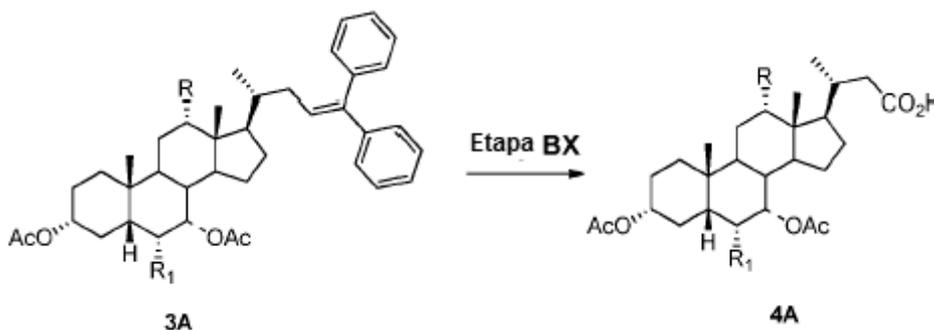
el enlace discontinuo (----) en la posición 7 indica que el sustituyente está en una estereoquímica α o β ;

R es hidrógeno o hidroxilo; y

R₁ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆,

que comprende la etapa de

Etapa BX: convertir un compuesto de la fórmula 3A a un compuesto de la fórmula 4A:



En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula I, IA, IB, IC, ID, IAA, IBB, ICC, o IDD, en la que en la etapa BX, un compuesto de la fórmula 3A se hace reaccionar con gas O₃ para formar un compuesto de la fórmula 4A. En un aspecto, el gas O₃ también contiene gas O₂.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula I, IA, IB, IC, ID, IAA, IBB, ICC, o IDD, en la que en la etapa BX, el gas se burbujea a través de la mezcla de reacción a aproximadamente 4 psi a aproximadamente 15 psi. En otra realización, el gas se burbujea a través de la mezcla de reacción a aproximadamente 10 psi a aproximadamente 15 psi. En otra realización, el gas se burbujea a través de la mezcla de reacción a aproximadamente 12 psi.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula I, IA, IB, IC, ID, IAA, IBB, ICC, o IDD, en la que en la etapa BX, la reacción se lleva a cabo en un solvente aprótico polar. En un aspecto, el solvente aprótico polar es diclorometano.

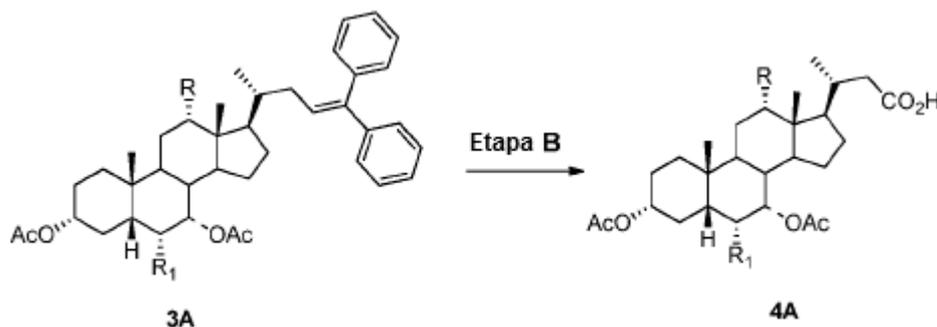
En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula I, IA, IB, IC, ID, IAA, IBB, ICC, o IDD, en la que en la etapa BX, la reacción se lleva a cabo a una temperatura desde aproximadamente -73°C a aproximadamente -78°C.

Etapa D

En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula I, IA, IB, IC, ID, IAA, IBB, ICC, o IDD; que comprende las etapas de

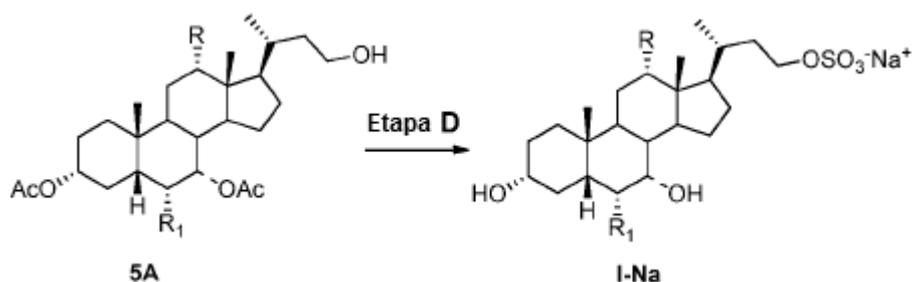
5

Etapa B: convertir un compuesto de la fórmula 3A a un compuesto de la fórmula 4A:



10 y

Etapa D: convertir un compuesto de la fórmula 5A a un compuesto de la fórmula I-Na:



15

En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula I, IA, IB, IC, ID, IAA, IBB, ICC, o IDD, en la que en la etapa D, un compuesto de la fórmula 5A se hace reaccionar con un agente de sulfonación para formar una sal de la fórmula I-Na. En un aspecto, el agente de sulfonación es trióxido de azufre, ácido clorosulfónico, o ácido sulfámico. En otro aspecto, el agente de sulfonación es un complejo de trióxido de azufre. En otro aspecto, el complejo de trióxido de azufre se selecciona de piridina de trióxido de azufre, dioxano de trióxido de azufre, y trimetilamina de trióxido de azufre. En otro aspecto, el complejo de trióxido de azufre es piridina de trióxido de azufre.

20

En un aspecto, la relación molar del agente de sulfonación a un compuesto de la fórmula 5A es desde aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1:1. En otro aspecto, la relación molar es desde aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1.5:1. En otro aspecto, la relación molar es aproximadamente 2:1.

25

En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula I, IA, IB, IC, ID, IAA, IBB, ICC, o IDD, en la que en la etapa D, la reacción se lleva a cabo en un solvente aprótico polar. En otro aspecto, el solvente aprótico polar es piridina.

30

En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula I, IA, IB, IC, ID, IAA, IBB, ICC, o IDD, en la que en la etapa D, la reacción se lleva a cabo a una temperatura desde aproximadamente 10°C a aproximadamente 30°C. En un aspecto, la temperatura es desde aproximadamente 15°C a aproximadamente 25°C. En otro aspecto, la temperatura es desde aproximadamente 20°C a aproximadamente 23°C.

35

En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula I, IA, IB, IC, ID, IAA, IBB, ICC, o IDD, en la que en la etapa D, la mezcla de reacción está bajo atmósfera inerte. En otro aspecto, la atmósfera inerte es una atmósfera de nitrógeno.

40

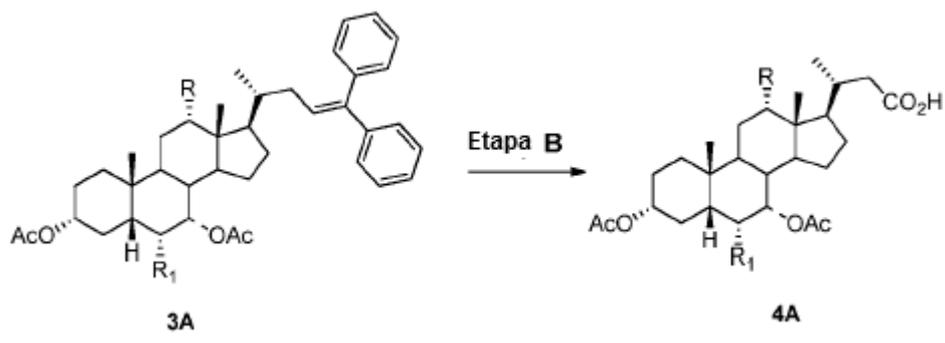
En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula I, IA, IB, IC, ID, IAA, IBB, ICC, o IDD, en la que en la etapa D, durante tratamiento final, el residuo de la mezcla de reacción se trata con una base y un solvente prótico polar. En un

aspecto, el solvente prótico polar es un alcohol C₁-C₆. En un aspecto, el solvente prótico polar es alcohol C₁-C₃. En un aspecto, el solvente prótico polar es CH₃OH. En un aspecto, la base es NaOH. En un aspecto, la base es 10% (p/p) de solución de NaOH en CH₃OH.

5 Etapa C

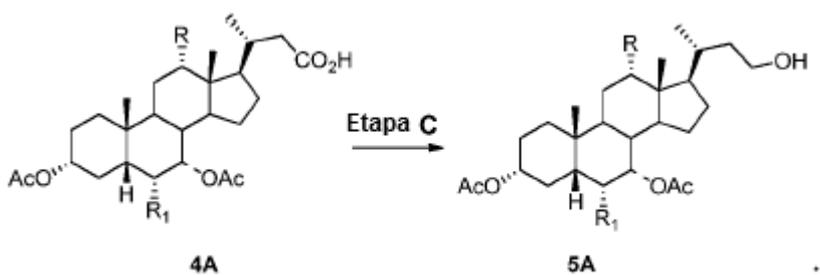
En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula I, IA, IB, IC, ID, IAA, IBB, ICC, o IDD, que comprende las etapas de

10 Etapa B: convertir un compuesto de la fórmula 3A a un compuesto de la fórmula 4A:



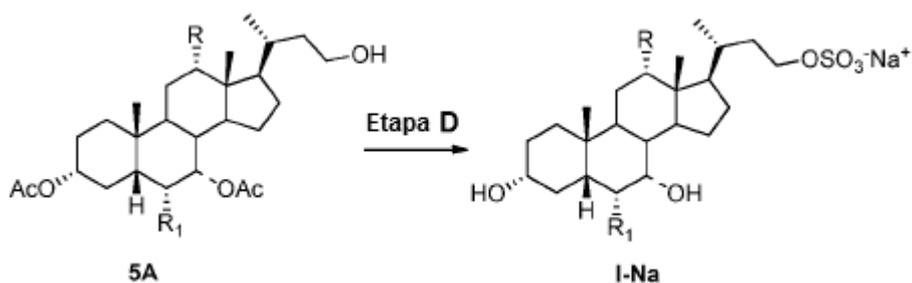
15

Etapa C: convertir un compuesto de la fórmula 4A a un compuesto de la fórmula 5A:



y

20 Etapa D: convertir un compuesto de la fórmula 5A a un compuesto de la fórmula I-Na:



25 En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula I, IA, IB, IC, ID, IAA, IBB, ICC, o IDD, en la que en la etapa C, un compuesto de la fórmula 4A se hace reaccionar con un agente de reducción para formar un compuesto de la fórmula 5A.

30 En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula I, IA, IB, IC, ID, IAA, IBB, ICC, o IDD, comprende adicionalmente en la etapa C, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula 4A con un reactivo para formar un anhídrido de un compuesto de la fórmula 4A.

35 En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula I, IA, IB, IC, ID, IAA, IBB, ICC, o IDD, comprende adicionalmente en la

etapa C, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula 4A con un reactivo de cloroformiato y una base para formar un anhídrido de un compuesto de la fórmula 4A.

5 En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula I, IA, IB, IC, ID, IAA, IBB, ICC, o IDD, comprende adicionalmente en la etapa C, hacer reaccionar un anhídrido de un compuesto de la fórmula 4A con un reactivo para formar un compuesto de la fórmula 5A.

10 En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula I, IA, IB, IC, ID, IAA, IBB, ICC, o IDD, comprende adicionalmente en la etapa C, hacer reaccionar un anhídrido de un compuesto de la fórmula 4A con un hidruro para formar un compuesto de la fórmula 5A.

15 En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula I, IA, IB, IC, ID, IAA, IBB, ICC, o IDD, en la que en la etapa C, el hidruro es NaBH_4 , Na/t-BuOH , LiAlH_4 , $\text{NaAlH}_2(\text{OC}_2\text{H}_4\text{OCH}_3)_2$, o LiBH_4 . En otro aspecto, el hidruro es NaBH_4 .

20 En un aspecto, la relación molar de NaBH_4 a un compuesto de la fórmula 4A es desde aproximadamente 50:1 a aproximadamente 60:1. En otro aspecto, la relación molar es desde aproximadamente 54:1 a aproximadamente 57:1. En otro aspecto, la relación molar es aproximadamente 56:1.

25 En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula I, IA, IB, IC, ID, IAA, IBB, ICC, o IDD, en la que en la etapa C, el reactivo de cloroformiato es cloroformiato de isobutilo, cloroformiato de etilo, cloroformiato de isopropilo, o cloroformiato de t-butilo. En un aspecto, el reactivo de cloroformiato es cloroformiato de isobutilo.

30 En un aspecto, la relación molar de cloroformiato de isobutilo a un compuesto de la fórmula 4A es desde aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1.5:1. En otro aspecto, relación molar es desde aproximadamente 1.1:1 a aproximadamente 1.3:1. En un aspecto, la relación molar es aproximadamente 1.2:1.

35 En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula I, IA, IB, IC, ID, IAA, IBB, ICC, o IDD, en la que en la etapa C, la base es trietilamina. En un aspecto, la relación molar de trietilamina a un compuesto de la fórmula 4A es desde aproximadamente 1:1 a aproximadamente 2:1. En otro aspecto, la relación molar es desde aproximadamente 1.1:1 a aproximadamente 1.7:1. En otro aspecto, la relación molar es aproximadamente 1.3:1.

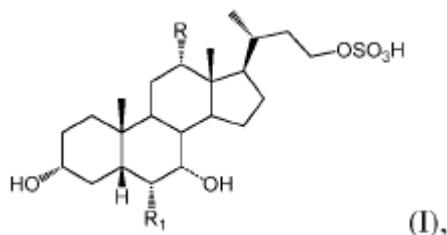
40 En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula I, IA, IB, IC, ID, IAA, IBB, ICC, o IDD, en la que en la etapa C, la reacción se lleva a cabo en un solvente aprótico polar. En un aspecto, el solvente aprótico polar es tetrahidrofurano.

45 En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula I, IA, IB, IC, ID, IAA, IBB, ICC, o IDD, en la que en la etapa C, la reacción se lleva a cabo a una temperatura desde aproximadamente -10°C hasta aproximadamente 10°C . En un aspecto, la temperatura es desde aproximadamente -5°C hasta aproximadamente 5°C . En otro aspecto, la temperatura es aproximadamente 0°C .

50 En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula I, IA, IB, IC, ID, IAA, IBB, ICC, o IDD, en la que en la etapa C durante tratamiento final, la mezcla de reacción se detiene con H_2O y luego se acidifica con un ácido. En un aspecto, el ácido es HCl .

El proceso del Esquema 2

55 En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto de la fórmula I:



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

el enlace discontinuo (----) en la posición 7 indica que el sustituyente está en una estereoquímica α o β ;

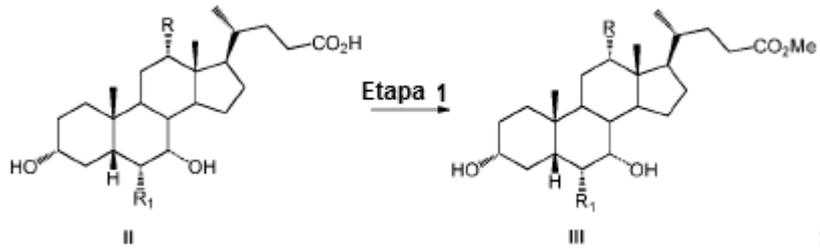
R es hidrógeno o hidroxilo; y

5 R₁ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆,

que comprende las etapas de

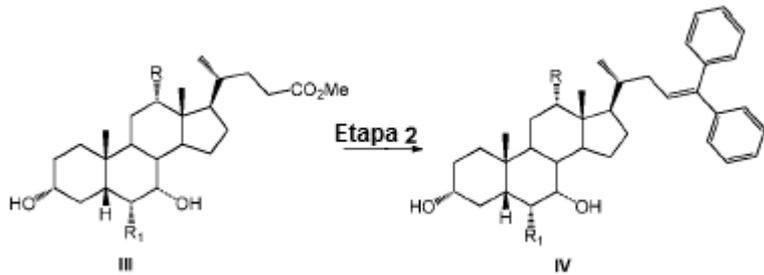
Etapa 1: convertir un compuesto de la fórmula II a un compuesto de la fórmula III:

10



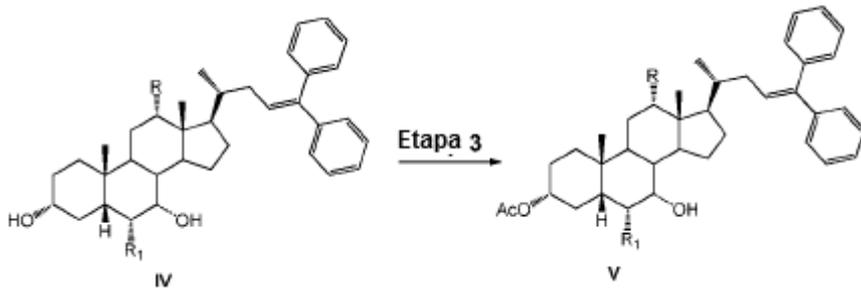
Etapa 2: convertir un compuesto de la fórmula III a un compuesto de la fórmula IV:

15



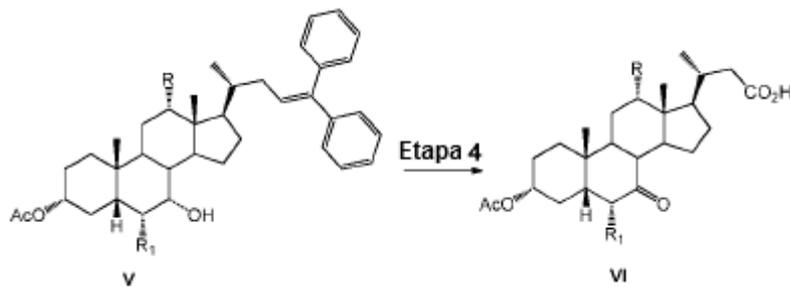
Etapa 3: convertir un compuesto de la fórmula IV a un compuesto de la fórmula V:

20

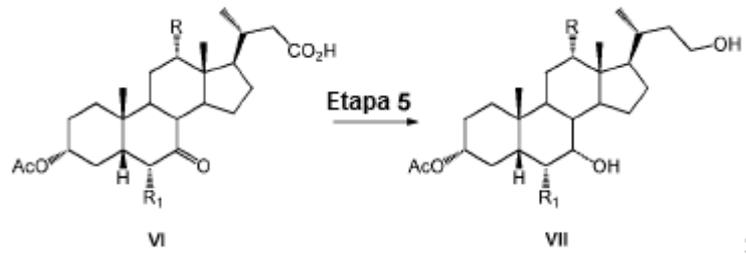


Etapa 4: convertir un compuesto de la fórmula V a un compuesto de la fórmula VI:

25

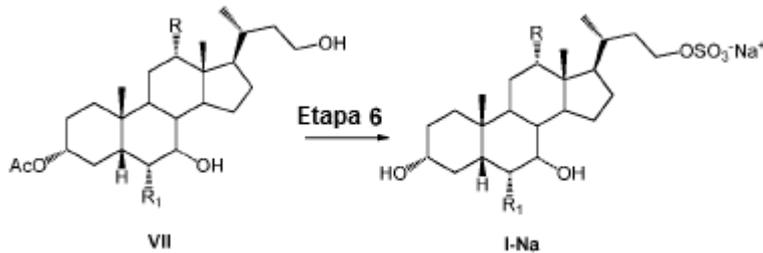


Etapa 5: convertir un compuesto de la fórmula VI a un compuesto de la fórmula VII:

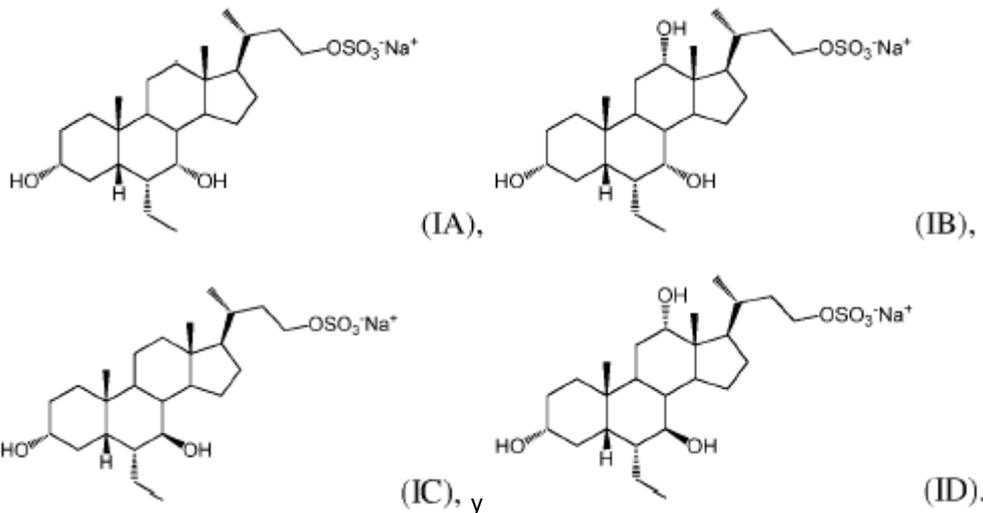


y

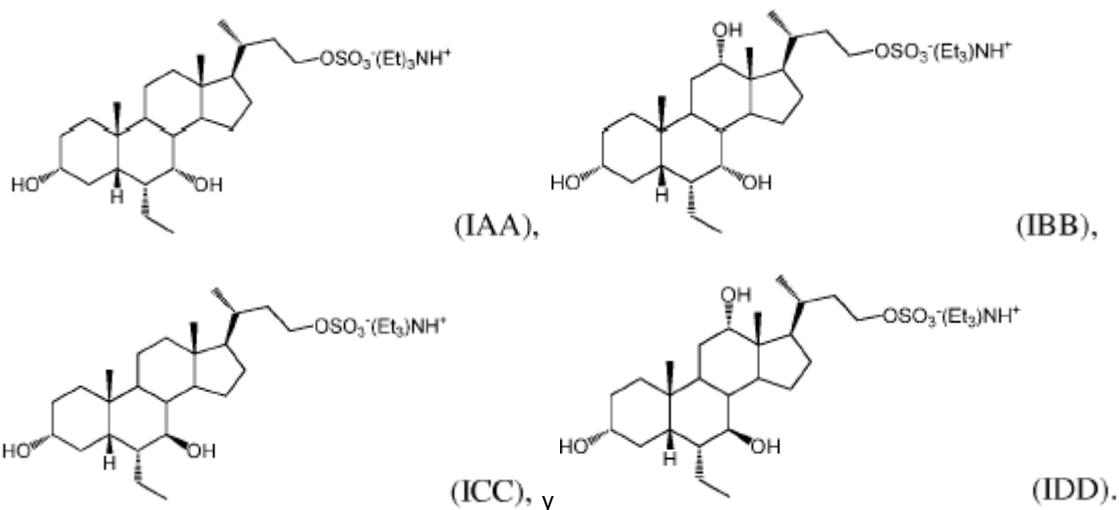
- 5 Etapa 6: convertir un compuesto de la fórmula VII a un compuesto de la fórmula I-Na:



- 10 En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula I, en la que R es hidroxilo. En otro aspecto, R es hidrógeno. En un aspecto, R₁ es alquilo C₁-C₆. En un aspecto, R₁ es metilo. En otro aspecto, R₁ es etilo. En otro aspecto, R₁ es propilo. En otro aspecto, R es hidrógeno y R₁ es alquilo C₁-C₆. En otro aspecto, R es hidroxilo y R₁ es alquilo C₁-C₆. En otro aspecto, R es hidrógeno y R₁ es alquilo C₁-C₃. En otro aspecto, R es hidroxilo y R₁ es alquilo C₁-C₃.
- 15 En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto de la fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la sal se selecciona de

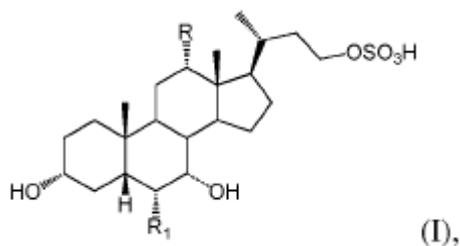


- 20 En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto de la fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la sal se selecciona de



5 Etapa 4

En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto de la fórmula I:



10 o una sal farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, una cualquiera de las fórmulas IA, IB, IC, ID, IAA, IBB, ICC, y IDD) o solvato del mismo, en el que

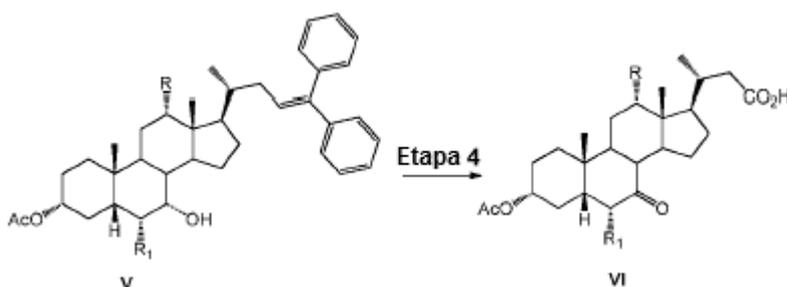
15 el enlace discontinuo (----) en la posición 7 indica que el sustituyente está en una estereoquímica α o β ;

15 R es hidrógeno o hidroxilo; y

R₁ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆,

20 que comprende la etapa de

Etapa 4: convertir un compuesto de la fórmula V a un compuesto de la fórmula VI:



25 En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula I, IA, IB, IC, ID, IAA, IBB, ICC, o IDD, en la que en la etapa 4, un compuesto de la fórmula V se hace reaccionar con RuCl₃, NaIO₄, y un ácido para formar un compuesto de la fórmula VI.

30 En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula I, IA, IB, IC, ID, IAA, IBB, ICC, o IDD, en la que en la etapa 4, la relación

molar de un compuesto de la fórmula V a RuCl_3 es desde aproximadamente 18:1 a aproximadamente 22:1. En un aspecto, la relación molar es desde aproximadamente 19:1 a aproximadamente 21:1. En otro aspecto, la relación molar es aproximadamente 20:1.

5 En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula I, IA, IB, IC, ID, IAA, IBB, ICC, o IDD, en la que en la etapa 4, el ácido es H_2SO_4 , HCl , HClO_4 , o HIO_4 . En un aspecto, el ácido es 2N H_2SO_4 . En otro aspecto, el ácido es HCl 2N.

10 En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula I, IA, IB, IC, ID, IAA, IBB, ICC, o IDD, en la que en la etapa 4, la relación molar de un compuesto de la fórmula V al ácido es desde aproximadamente 2:1 a aproximadamente 6:1. En un aspecto, la relación molar es desde aproximadamente 5:1 a aproximadamente 3:1. En otro aspecto, la relación molar es aproximadamente 4:1.

15 En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula I, IA, IB, IC, ID, IAA, IBB, ICC, o IDD, en la que en la etapa 4, la reacción se lleva a cabo en una mezcla de solventes. En un aspecto, la mezcla de solventes comprende un solvente prótico polar y dos solventes apróticos polares. En un aspecto, el solvente prótico polar es H_2O . En un aspecto, los solventes apróticos polares son acetonitrilo y acetato de etilo. En un aspecto, los solventes apróticos polares son acetonitrilo y cloroformo. En un aspecto, la mezcla de solventes es H_2O /acetato de etilo/acetonitrilo o H_2O /cloroformo/acetonitrilo.

20 En un aspecto, la relación de H_2O a acetato de etilo a acetonitrilo es desde aproximadamente 1:1:1 a aproximadamente 1:3:2 en volumen. En otro aspecto, la relación es aproximadamente 1:1.5:1 a aproximadamente 1:2.5:1.5 en volumen. En otro aspecto, la relación es aproximadamente 1:2:1.5 en volumen.

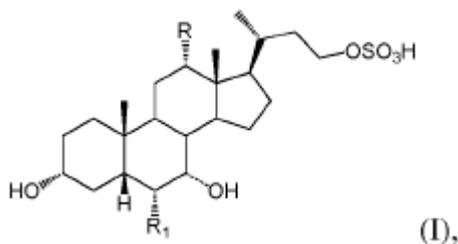
25 En un aspecto, la mezcla de solventes comprende un solvente prótico polar y un solvente aprótico polar. En otro aspecto, el solvente prótico polar es H_2O . En un aspecto, el solvente aprótico polar es cloroformo, acetonitrilo, o acetona. En un aspecto, la mezcla de solventes es H_2O /cloroformo, H_2O /acetonitrilo, o H_2O /acetona.

30 En un aspecto, la mezcla de solventes comprende dos solventes próticos polares. En un aspecto, solventes próticos polares son H_2O y t-butanol.

35 En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula I, IA, IB, IC, ID, IAA, IBB, ICC, o IDD, en la que en la etapa 4, la reacción se lleva a cabo a una temperatura desde aproximadamente -10°C hasta aproximadamente 10°C . En otro aspecto, la temperatura es desde aproximadamente -5°C hasta aproximadamente 5°C . En otro aspecto, la temperatura es aproximadamente 0°C .

40 Etapa 4X

En un aspecto de la invención, la Etapa 4X reemplaza la Etapa 4 en el Esquema 2. En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto de la fórmula I:



45 o una sal farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, una cualquiera de las fórmulas IA, IB, IC, ID, IAA, IBB, ICC, y IDD) o solvato del mismo, en el que

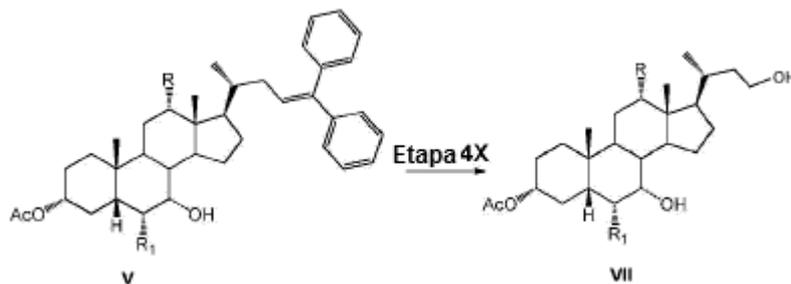
50 el enlace discontinuo (----) en la posición 7 indica que el sustituyente está en una estereoquímica α o β ;

R es hidrógeno o hidroxilo; y

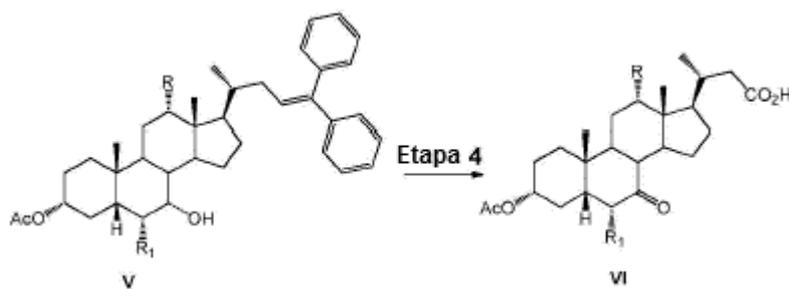
R_1 es hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$,

55 que comprende la etapa de

Etapa 4X: convertir un compuesto de la fórmula V a un compuesto de la fórmula VII:

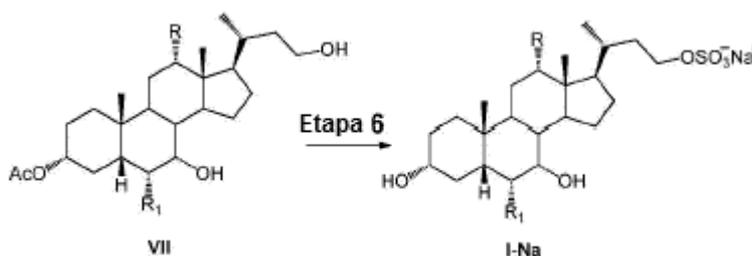


- 5 En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula I, IA, IB, IC, ID, IAA, IBB, ICC, o IDD, en la que en la etapa 4X, un compuesto de la fórmula V se hace reaccionar con gas O₃ para formar un compuesto de la fórmula VII. En un aspecto, el gas O₃ también contiene gas O₂.
- 10 En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula I, IA, IB, IC, ID, IAA, IBB, ICC, o IDD, en la que en la etapa 4X, el gas se burbujea a través de la mezcla de reacción a aproximadamente 4 psi a aproximadamente 15 psi. En un aspecto, el gas se burbujea a través de la mezcla de reacción a aproximadamente 10 psi a aproximadamente 15 psi. En otro aspecto, el gas se burbujea a través de la mezcla de reacción a aproximadamente 12 psi.
- 15 En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula I, IA, IB, IC, ID, IAA, IBB, ICC, o IDD, en la que en la etapa 4X, la reacción se lleva a cabo en un solvente aprótico polar. En un aspecto, el solvente aprótico polar es diclorometano.
- 20 En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula I, IA, IB, IC, ID, IAA, IBB, ICC, o IDD, en la que en la etapa 4X, la reacción se lleva a cabo a una temperatura desde aproximadamente -73°C a aproximadamente -78°C.
- 25 En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula I, IA, IB, IC, ID, IAA, IBB, ICC, o IDD, comprende adicionalmente en la etapa 4X, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula V con NaBH₄ en una atmósfera inerte.
- 30 En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula I, IA, IB, IC, ID, IAA, IBB, ICC, o IDD, en la que la relación molar de un compuesto de la fórmula V a NaBH₄ es desde aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:4. En un aspecto, la relación molar de un compuesto de la fórmula V a NaBH₄ es aproximadamente 1:3.
- 35 En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula I, IA, IB, IC, ID, IAA, IBB, ICC, o IDD, comprende adicionalmente en la etapa 4X, agregar a la mezcla de reacción un solvente prótico polar. En un aspecto, el solvente aprótico polar se selecciona de metanol y etanol.
- 40 En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula I, IA, IB, IC, ID, IAA, IBB, ICC, o ODD, en la que la atmósfera inerte es una atmósfera de nitrógeno.
- 45 En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula I, IA, IB, IC, ID, IAA, IBB, ICC, o IDD, en la que en la etapa 4X, durante tratamiento final, un ácido se agrega a la mezcla de reacción. En un aspecto, el ácido es HCl.
- 50 Etapa 6
- Etapa 4: convertir un compuesto de la fórmula V a un compuesto de la fórmula VI:



y

5 Etapa 6: convertir un compuesto de la fórmula VII a una sal de la fórmula I-Na:



10 En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula I, IA, IB, IC, ID, IAA, IBB, ICC, o IDD, en la que en la etapa 6, un compuesto de la fórmula VII se hace reaccionar con un agente de sulfonación para formar una sal de la fórmula I-Na. En un aspecto, el agente de sulfonación es trióxido de azufre, ácido clorosulfónico, o ácido sulfámico. En un aspecto, el agente de sulfonación es un complejo de trióxido de azufre. En un aspecto, el complejo de trióxido de azufre se selecciona de piridina de trióxido de azufre, dioxano de trióxido de azufre, y trimetilamina de trióxido de azufre. En un aspecto, el complejo de trióxido de azufre es piridina de trióxido de azufre.

15 En un aspecto, la relación molar del agente de sulfonación a un compuesto de la fórmula VII es desde aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:1. En otro aspecto, la relación molar es desde aproximadamente 1.5:1 a aproximadamente 1.2:1. En otro aspecto, la relación molar es aproximadamente 1.4:1. En otro aspecto, la relación molar es aproximadamente 1.35:1.

20 En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula I, IA, IB, IC, ID, IAA, IBB, ICC, o IDD, en la que en la etapa 6, la reacción se lleva a cabo en un solvente aprótico polar. En un aspecto, el solvente aprótico polar es piridina.

25 En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula I, IA, IB, IC, ID, IAA, IBB, ICC, o IDD, en la que en la etapa 6, la reacción se lleva a cabo a una temperatura desde aproximadamente 10°C a aproximadamente 30°C. En otro aspecto, la temperatura es desde aproximadamente 15°C a aproximadamente 25°C. En otro aspecto, la temperatura es desde aproximadamente 20°C a aproximadamente 23°C.

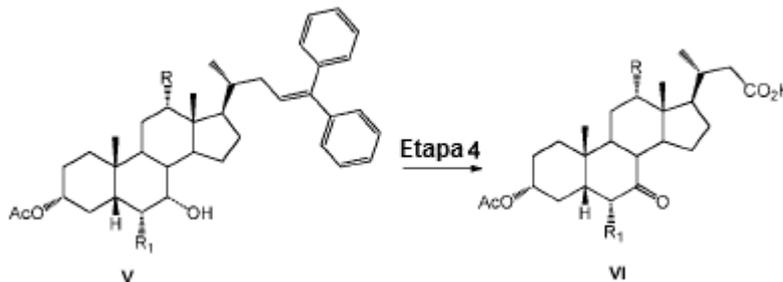
30 En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula I, IA, IB, IC, ID, IAA, IBB, ICC, o IDD, en la que en la etapa 6, la reacción está bajo atmósfera inerte. En otro aspecto, la atmósfera inerte es una atmósfera de nitrógeno.

35 En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula I, IA, IB, IC, ID, IAA, IBB, ICC, o IDD, en la que en la etapa 6, durante tratamiento final, el residuo de la mezcla de reacción se trata con una base y un solvente prótico polar. En un aspecto, el solvente prótico polar es un alcohol C₁-C₆. En un aspecto, el solvente prótico polar es alcohol C₁-C₃. En un aspecto, el solvente prótico polar es CH₃OH. En un aspecto, la base es NaOH. En un aspecto, la base es 10% (p/p) solución de NaOH en CH₃OH.

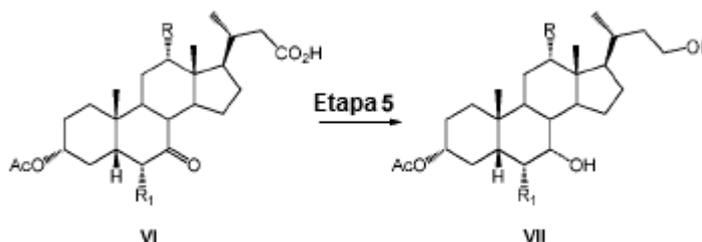
Etapa 5

45 En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula I, IA, IB, IC, ID, IAA, IBB, ICC, o IDD, que comprende las etapas de

Etapa 4: convertir un compuesto de la fórmula V a un compuesto de la fórmula VI:



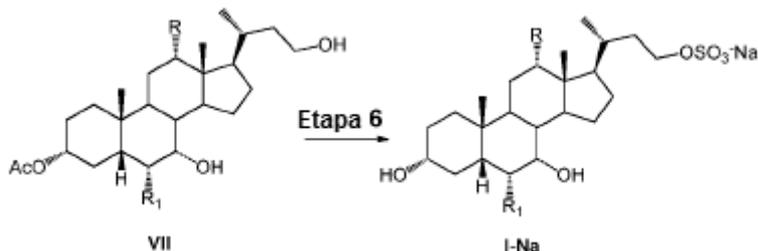
5 Etapa 5: convertir un compuesto de la fórmula VI a un compuesto de la fórmula VII:



y

10

Etapa 6: convertir un compuesto de la fórmula VII a una sal de la fórmula I-Na:



15 En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula I, IA, IB, IC, ID, IAA, IBB, ICC, o IDD, en la que en la etapa 5, un compuesto de la fórmula VI se hace reaccionar con un agente de reducción para formar un compuesto de la fórmula VII.

20 En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula I, IA, IB, IC, ID, IAA, IBB, ICC, o IDD, comprende adicionalmente en la etapa 5, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula VI con un reactivo para formar un anhídrido de un compuesto de la fórmula VI.

25 En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula I, IA, IB, IC, ID, IAA, IBB, ICC, o IDD, comprende adicionalmente en la etapa 5, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula VI con un reactivo de cloroformiato y una base para formar un anhídrido de un compuesto de la fórmula VI.

30 En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula I, IA, IB, IC, ID, IAA, IBB, ICC, o IDD, comprende adicionalmente en la etapa 5, hacer reaccionar un anhídrido de un compuesto de la fórmula VI con un reactivo para formar un compuesto de la fórmula VII.

35 En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula I, IA, IB, IC, ID, IAA, IBB, ICC, o IDD, comprende adicionalmente en la etapa 5, hacer reaccionar un anhídrido de un compuesto de la fórmula VI con un hidruro para formar un compuesto de la fórmula VII.

En un aspecto, el grupo hidroxilo en la posición 7 del compuesto de la fórmula VII está en la posición α . En otro aspecto, el grupo hidroxilo en la posición 7 del compuesto de la fórmula VII está en la posición β .

5 En un aspecto, el hidruro es NaBH_4 , $\text{Na}/t\text{-BuOH}$, LiAlH_4 , $\text{NaAlH}_2(\text{OC}_2\text{H}_4\text{OCH}_3)_2$, o LiBH_4 . En otro aspecto, el hidruro es NaBH_4 . En un aspecto, la relación molar de NaBH_4 a un compuesto de la fórmula VI es desde aproximadamente 8:1 a aproximadamente 12:1. En otro aspecto, la relación molar es desde aproximadamente 9:1 a aproximadamente 11:1. En otro aspecto, la relación molar es aproximadamente 10:1.

10 En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula I, IA, IB, IC, ID, IAA, IBB, ICC, o IDD, en la que en la etapa 5, el reactivo de cloroformiato es cloroformiato de isobutilo, cloroformiato de etilo, cloroformiato de isopropilo, o cloroformiato de *t*-butilo. En un aspecto, el reactivo de cloroformiato es cloroformiato de isobutilo.

15 En un aspecto, relación molar de cloroformiato de isobutilo a un compuesto de la fórmula VI es desde aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1.5:1. En un aspecto, la relación molar es desde aproximadamente 1.1:1 a aproximadamente 1.3:1. En un aspecto, la relación molar es aproximadamente 1.2:1.

20 En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula I, IA, IB, IC, ID, IAA, IBB, ICC, o IDD, en la que en la etapa 5, la base es trietilamina. En un aspecto, relación molar de trietilamina a un compuesto de la fórmula VI es desde aproximadamente 1:1 a aproximadamente 2:1. En otro aspecto, relación molar es desde aproximadamente 1.3:1 a aproximadamente 1.7:1. En otro aspecto, la relación molar es aproximadamente 1.5:1.

25 En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula I, IA, IB, IC, ID, IAA, IBB, ICC, o IDD, en la que en la etapa 5, la reacción se lleva a cabo en un solvente aprótico polar. En un aspecto, el solvente aprótico polar es tetrahidrofurano.

30 En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula I, IA, IB, IC, ID, IAA, IBB, ICC, o IDD, en la que en la etapa 5, la reacción se lleva a cabo a una temperatura desde aproximadamente -10°C hasta aproximadamente 10°C . En un aspecto, la temperatura es desde aproximadamente -5°C hasta aproximadamente 5°C . En otro aspecto, la temperatura es aproximadamente 0°C .

35 En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula I, IA, IB, IC, ID, IAA, IBB, ICC, o IDD, en la que en la etapa 5 durante tratamiento final, la mezcla de reacción se detiene con H_2O y luego se acidifica con un ácido. En un aspecto, el ácido es HCl.

Definiciones

40 Por conveniencia, se recopilan aquí ciertos términos utilizados en la especificación, ejemplos y reivindicaciones adjuntas.

45 Para evitar dudas, el término "un compuesto de la invención" se refiere a un compuesto divulgado aquí, por ejemplo, un compuesto de la invención incluye compuestos de las fórmulas I, IA, IB, IC, ID, IAA, IBB, ICC y IDD. Cuando el término se utiliza en el contexto de la presente invención, se debe entender que la referencia se hace tanto a la forma libre como a las correspondientes sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, siempre que ello sea posible y/o apropiado en las circunstancias.

50 Como se utiliza aquí, el término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones, portadores, y/o formas de dosificación que, dentro del alcance de un juicio médico sólido, son adecuados para uso en contacto con los tejidos de humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

55 Como se utiliza aquí, el término "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto significa una sal que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto original.

60 Como se utiliza aquí, el término "proceso de la invención" se refiere a un método para preparar compuestos de la invención como se describe aquí, en el que el método comprende una cualquiera o más de las etapas descritas en el Esquema 1 o Esquema 2.

Como se utiliza aquí, el término "relación molar" se refiere a la relación de equivalentes en mol de X a equivalentes en mol de Y, en donde X y Y puede ser, por ejemplo, reactivos en una mezcla de reacción.

65 Cuando un átomo o grupo funcional químico es seguido por un rango numérico subscrito (por ejemplo, C_{1-6}), se pretende que la invención abarque cada número dentro del rango así como también todos los rangos intermedios.

Por ejemplo, "alquilo C₁₋₆" pretende incluir grupos alquilo con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 2-6, 2-5, 2-4, 2-3, 3-6, 3-5, 3-4, 4-6, 4-5 y 5-6 carbonos. Como se utiliza aquí, "alquilo" o "alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅- o C₆" o "alquilo C₁₋₆" pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena recta C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆ (lineal) y grupos hidrocarburo alifáticos saturados ramificados C₃, C₄, C₅ o C₆. Por ejemplo, alquilo C₁₋₆ pretende incluir grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo y n-hexilo.

Como se utiliza aquí, el término "Ac" significa acetilo.

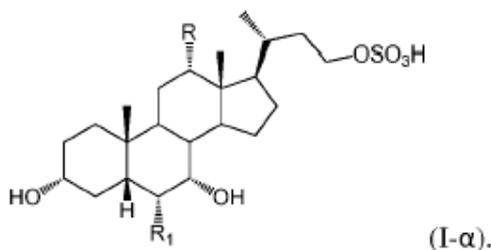
Como se utiliza aquí, el término "THF" significa tetrahidrofurano.

Como se utiliza aquí, el término "DCM" significa diclorometano o cloruro de metileno.

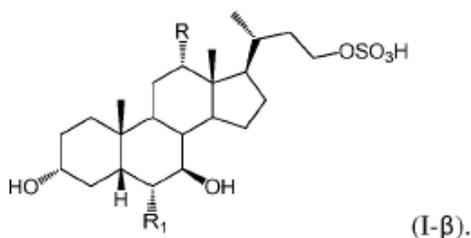
Como se utiliza aquí, el término "EtOAc" significa acetato de etilo.

Como se utiliza aquí, el término "TLC" significa cromatografía de capa delgada.

Como se utiliza aquí, el término "enlace discontinuo (----)" se refiere a dos posibles posiciones en el punto en el que el sustituyente se conecta al enlace discontinuo. Por ejemplo, cuando la posición 7 de la fórmula I está en una estereoquímica α , la estructura es como sigue:

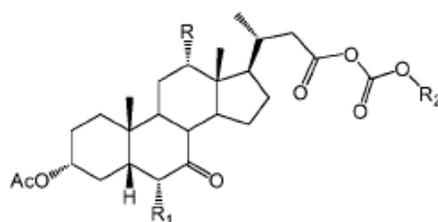


Cuando la posición 7 de la fórmula I es β , la estructura es como sigue:



Se debe entender de acuerdo con lo anterior que los isómeros que surgen de átomos de carbono asimétricos (por ejemplo, todos los enantiómeros y diastereómeros) se incluyen dentro del alcance de la invención, a menos que se indique lo contrario. Dichos isómeros se pueden obtener en forma sustancialmente pura mediante técnicas de separación clásicas y mediante síntesis estereoquímicamente controlada. Adicionalmente, las estructuras y otros compuestos y grupos funcionales tratados en esta solicitud también incluyen todos los tautómeros de los mismos. Los compuestos de la invención e intermedios sintéticos pueden existir en forma estereoisomérica, por lo tanto, se pueden producir como estereoisómeros individuales o como mezclas.

Como se utiliza aquí, el término " un anhídrido de un compuesto de la fórmula VI" se refiere a un compuesto que tiene la estructura:



Anhídrido VI

en la que R₂ es alquilo C₁-C₆ o bencilo.

La invención también comprende compuestos marcados isotópicamente de la invención, que son idénticos a aquellos citados en las fórmulas I, IA, IB, IC, ID, IAA, IBB, ICC e IDD, pero con el hecho de que uno o más átomos se sustituyen por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico más comúnmente encontrado en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, flúor, tales como ^3H , ^{11}C , y ^{14}C .

Los compuestos marcados isotópicamente de la invención se pueden preparar generalmente al llevar a cabo los procedimientos divulgados en los Esquemas y/o en los Ejemplos de la invención, al sustituir un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo no marcado isotópicamente. En un aspecto, un compuesto de la invención no se marca isotópicamente.

"Solvatos" significa formas de adición de disolvente que contienen ya sea cantidades estequiométricas o no estequiométricas de solvente. Un compuesto de la invención puede tener una tendencia a atrapar una relación molar fija de moléculas de solvente en el estado sólido cristalino, formando de esta manera un solvato. Si el solvente es agua, el solvato formado es un hidrato; cuando el solvente es alcohol, el solvato formado es un alcoholato. Los hidratos se forman por la combinación de una o más moléculas de agua con una de las sustancias en las que el agua retiene su estado molecular como H_2O , dicha combinación es capaz de formar uno o más hidratos. Adicionalmente, los compuestos de la invención, por ejemplo, las sales de los compuestos, pueden existir en forma hidratada o no hidratada (el anhidro) o como solvatos con otras moléculas de solvente. Ejemplos no limitantes de hidratos incluyen monohidratos, dihidratos, etc. Ejemplos no limitativos de solvatos incluyen solvatos de etanol, solvatos de acetona, etc.

"Tautómeros" se refiere a compuestos cuyas estructuras difieren marcadamente en la disposición de los átomos, pero que existen en equilibrio fácil y rápido. Se debe entender que los compuestos de la invención se pueden representar como tautómeros diferentes. También se debe entender que cuando los compuestos de la invención y los intermedios sintéticos de la invención tienen formas tautoméricas, todas las formas tautoméricas están destinadas a estar dentro del alcance de la invención, y el nombramiento de los compuestos de la invención no excluye ninguna forma de tautómero. Los compuestos de la invención y los intermedios sintéticos de la invención pueden existir en diversas formas tautoméricas, que incluyen ceto-enol. Por ejemplo, en la tautomería ceto-enol se produce un desplazamiento simultáneo de electrones y un átomo de hidrógeno. Los tautómeros existen como mezclas de un conjunto tautomérico en solución. En forma sólida, normalmente predomina un tautómero. A pesar de que se puede describir un tautómero, la presente invención incluye todos los tautómeros de los presentes compuestos.

A partir de la invención que ahora se ha descrito a modo de descripción escrita, aquellos expertos en la técnica reconocerán que la invención se puede poner en práctica en una variedad de realizaciones y que la descripción anterior y los ejemplos adelante son para propósitos de ilustración y no para limitación de las reivindicaciones que siguen.

En la especificación, las formas singulares incluyen también el plural, a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados aquí tienen el mismo significado que se entiende comúnmente por un experto ordinario en la técnica a la que pertenece esta invención. En el caso de conflicto, controlará la presente especificación.

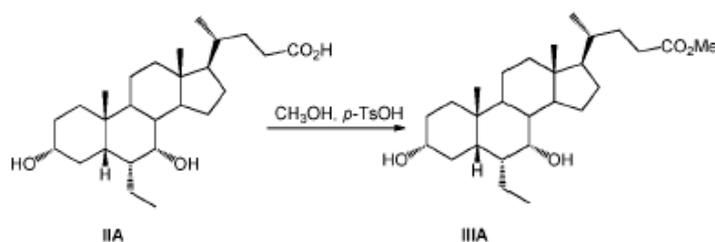
Todos los porcentajes y relaciones utilizados en la especificación, a menos que se indique lo contrario, son en peso.

Ejemplos

En una realización de la invención, los puntos de fusión se determinaron con un aparato electrotérmico Buchi 535 y no se corrigieron. Los espectros de RMN se obtuvieron con un espectrómetro Bruker AC 200 MHz o 400 MHz y los desplazamientos químicos se reportan en partes por millón (ppm). Las abreviaturas utilizadas son las siguientes: s, singulete; bs, singulete ancho; d, doblete; dd, doble doblete; m, multiplete. La cromatografía en columna ultrarrápida se realizó utilizando gel de sílice 60 de Merck (0,040-0,063 mm) y donde se indica utilizar un módulo de separación Biotage SP1 HPCF. Se utilizó cartucho de 25+M (25 mm x 15.0 cm, 40 g). Se llevó a cabo TLC en placas de TLC prerrecubiertas con gel de sílice 60 F-254 (Merck). Las manchas se visualizaron mediante tinción y calentamiento con reactivo de fosfomolibdato (solución al 5% en EtOH).

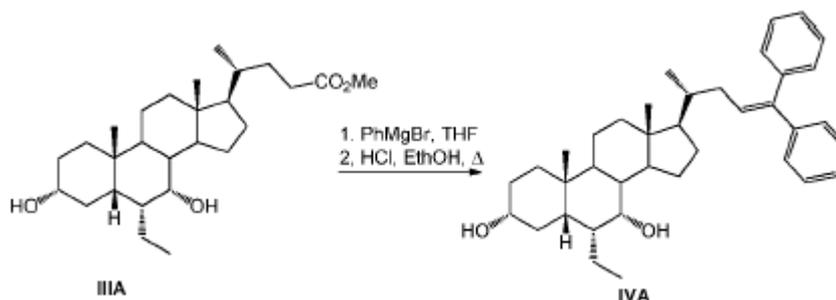
Ejemplo 1- Preparación de sal de $3\alpha,7\alpha,23$ -trihidroxi- 6α -etil- 24 -nor- 5β -colan- 23 -O-sulfato de sodio

Etapa 1a: Preparación de $3\alpha,7\alpha$ -dihidroxi- 6α -etil- 5β -colanoato de metilo (IIIA)



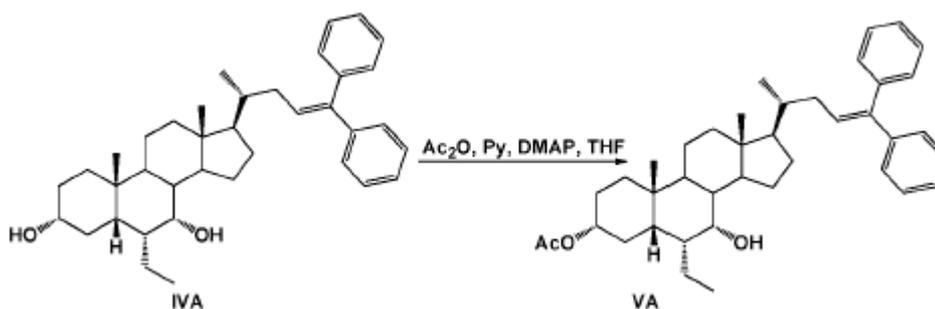
Se agregó monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (4 g, 21.03 mmol) a una solución agitada de IIA (40 g, 95.1 mmol) en metanol (500 mL) y la mezcla de reacción se somete a sonicación hasta desaparición completa del material de partida IIA (verificado por TLC), que toma aproximadamente 3 h. El solvente se evaporó bajo vacío y el residuo resultante que contenía IIIA se disolvió en cloruro de metileno (500 mL), y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (3x100 mL), agua (100 mL), y solución salina (100 mL). La capa orgánica que contenía IIIA se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se evaporó bajo vacío.

Etapa 2a: Preparación de 3 α -acetoxi-7 α -hidroxi-6 α -etil-5 β -bisnorcolanildifeniletileno IVA



3 α ,7 α -dihidroxi-6 α -etil-5 β -colanoato de metilo (IIIA) se disolvió en THF recién destilado (300 mL), y la mezcla resultante se calentó hasta 50°C con agitación bajo una atmósfera de nitrógeno. Luego de agregó bromuro de fenilmagnesio 1 M en THF (800 mL) en forma de gotas y la mezcla de reacción resultante se agitó a la misma temperatura durante la noche. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente y se agregó ciclohexano (25 mL). La mezcla de reacción se filtró y el residuo sólido gomoso se disolvió en una mezcla de solución de ácido clorhídrico 3 N (800 mL) y DCM (200 mL) (PRECAUCIÓN). La mezcla resultante se agitó durante 30 min. Se separó la fase orgánica que contenía IVA, y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas que contenían IVA se lavaron con solución salina, se secaron sobre Na₂SO₄, y el solvente se evaporó bajo vacío. El residuo crudo que contenía IVA se tomó en DCM (500 mL), se lavó con una solución de bicarbonato de sodio saturada (2x100 mL), agua (100 mL), solución salina (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró en vacío. El residuo (que contenía IVA) obtenido se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

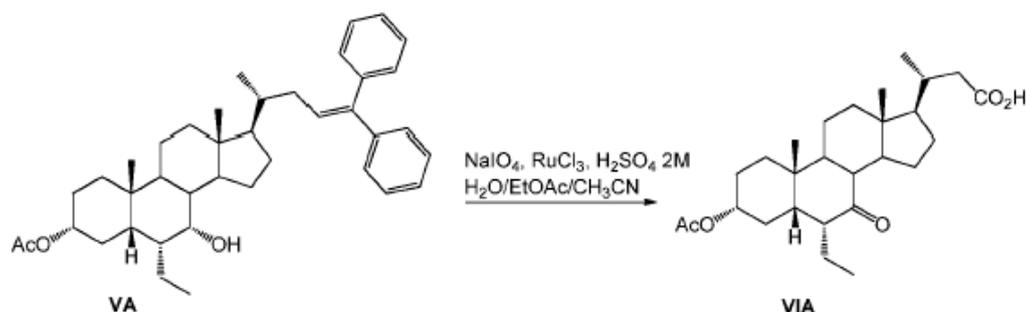
Etapa 3a: Preparación de 3 α -acetoxi-7 α -hidroxi-6 α -etil-5 β -bisnorcolanildifeniletileno (VA)



Anhídrido acético (9.92 mL, 105.14 mmol), piridina (1.6 mL, 19.78 mmol), y 4-dimetilaminopiridina (0.8 g, 6.55 mmol) se agregaron a una solución agitada de 3 α ,7 α -dihidroxi-6 α -etil-5 β -bisnorcolanildifeniletileno (IVA) (95.1 mmol) en THF recién destilado (300 mL). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con DCM (3x150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó. El residuo que contenía VA se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 0.66 (3H, s, CH_3 -18); 0.77 (3H, s, CH_3 -26); 1.00 (3H, d, CH_3 -21); 1.20 (3H, s, CH_3 -19); 1.96 (3H, s, AcO), 2.18-2.31 (1H, m, CH-22); 3.70 (1H, m, CH-7); 4.55 (1H, m, CH-3); 6.11 (1H, dd, $J_1=6.2$ Hz, $J_2=8.3$ Hz; CH-23); 7.14-7.36 (10H, m, Ph).

5 Etapa 4a: Preparación de ácido 3 α -acetoxi -6 α -etil-7-keto-24-nor-5 β -colan-23-oico (VIA)

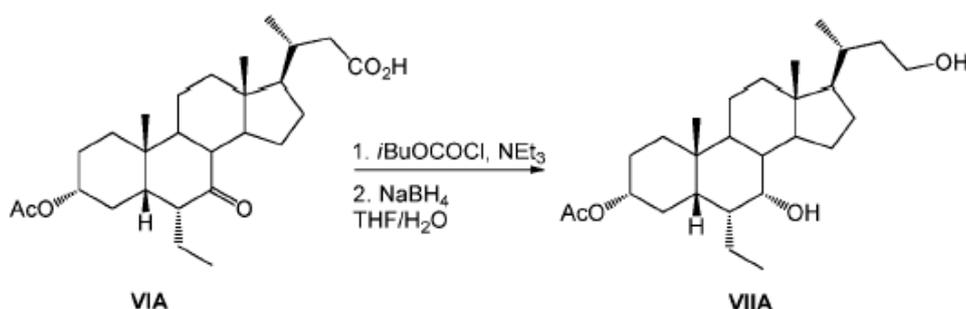


10 NaIO_4 (13.2 g, 61.86 mmol) se agitó en 13 mL de H_2O y H_2SO_4 2N (1.7 mL). Después de 15 min., la mezcla de reacción resultante se enfrió a 0°C y se agregó RuCl_3 (71.3 mg, 0.34 mmol). La mezcla de reacción se agitó hasta que el color se volvió amarillo brillante. Se agregaron acetato de etilo (27 mL) y acetonitrilo (20 mL) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 5 min. Se agregó VA (4 g, 6.87 mmol) a la mezcla de reacción a 0°C , y se agitó hasta que se consumió todo el VA (verificado por TLC). La mezcla de reacción se filtró, se vertió en H_2O y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas que contenían VIA se lavaron con una solución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron bajo vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash para dar VIA como un sólido puro blanco (2.73 g, 6.11 mmol, 89% de rendimiento).

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 0.71 (3H, s, CH_3 -18); 0.86-1.07 (9H, m, CH_3 -19, CH_3 -21, C-24); 2.03 (3H, s, AcO); 4.48-4.61 (1H, m, CH-3).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ 12.0, 12.0, 18.8, 19.5, 21.3, 21.8, 23.4, 24.5, 25.9, 27.7, 28.3, 33.4, 33.8, 35.6, 38.8, 41.2, 42.6, 43.6, 48.9, 49.8, 50.4, 51.9, 54.7, 73.2, 170.6, 179.7, 212.6.

25 Etapa 5a: Preparación de 3 α -acetoxi-7 α -hidroxi-6 α -etil-24-nor-5 β -colano-23-olo (VIIA)

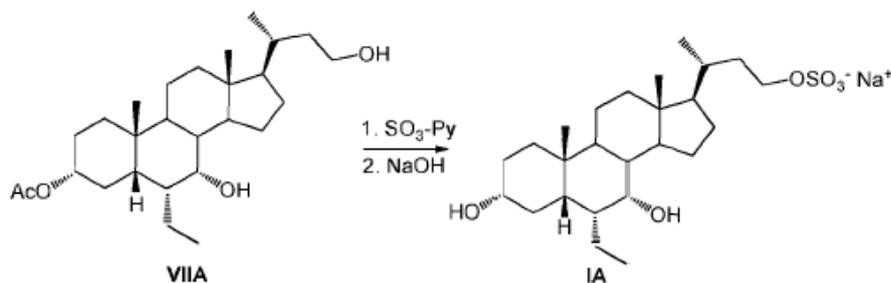


30 Se agregó trietilamina (6.67 mL, 3.36 mmol) a una solución enfriada con hielo agitada de VIA (1 g, 2.24 mmol) y cloroforato de isobutilo (3.5 mL, 2.67 mmol) en THF (20 mL). Después de 1 h, la mezcla de reacción se filtró bajo vacío bajo una atmósfera de argón. La solución resultante se trató con borohidruro de sodio (847 mg, 22.4 mmol) durante 1 h a 0°C , después de lo cual se agregó en porciones. La mezcla de reacción se detuvo con H_2O (3 mL), se agitó durante 2 h adicionales a temperatura ambiente, se acidificó con ácido clorhídrico 3N (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina (1 x 15 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron bajo vacío. Se utilizó VIIA (950 mg) para la siguiente etapa sin purificación adicional.

40 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 0.67 (3H, s, CH_3 -18); 0.86-0.97 (9H, m, CH_3 -19, CH_3 -21, CH_3 -24); 2.03 (3H, s, AcO); 3.72 (3H, m, (2H, m, CH-7, CH_2 -23); 4.48-4.61 (1H, m, CH-3).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ 11.6, 11.7, 18.7, 20.7, 21.4, 22.1, 22.9, 23.7, 26.6, 28.4, 29.6, 32.9, 33.2, 35.5, 38.9, 39.6, 40.0, 41.1, 42.8, 45.0, 50.5, 56.3, 60.8, 70.7, 74.7, 170.7.

Etapa 6a: Preparación de sal de 3 α ,7 α ,23-trihidroxi-6 α -etil-24-nor-5 β -colan-23-O-sulfato de sodio (IA)

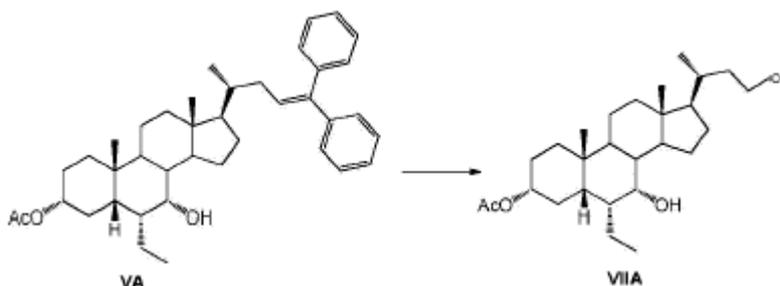


5 Se agregó VIIA (8 g, 18.4 mmol) a una suspensión de piridina de complejo de trióxido de azufre (3.95 g, 24.84 mmol) en piridina seca (60 mL) y se dejó reaccionar a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 24 h. El solvente se evaporó, y el residuo resultante se disolvió en metanol (50 mL) y se trató con una solución al 10% (p/p) de NaOH en MeOH (30 mL). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche. El solvente se evaporó y el sólido blanco resultante se disolvió en 30 mL de una solución de H₂O/MeOH (1:1, v:v) y se pasó a través de una
10 resina Dowex activada con NaOH (h= 15 cm, ϕ = 8 cm), eluyendo primero con H₂O (200 mL) y luego con una solución de H₂O/MeOH (1:1, v:v) (300 mL). Las fracciones que contenían IA se evaporaron hasta secado y el sólido resultante se purificó a través de una columna de fase inversa RP-18 (Lobar C), utilizando como fase móvil una mezcla de H₂O/MeOH. Se obtuvo IA (5 g, 56% de rendimiento) como un sólido puro blanco. m.p.: 183-184°C.

15 ¹H-RMN (CD₃OD) δ 0.71 (3H, s, CH₃-18); 0.89-0.95 (6H, m, CH₃-19, CH₃ 25); 0.99-1.01 (3H, d, J=6.5 Hz, CH₃-21); 3.31 (1H, m, CH-3); 3.65 (1H, m, CH-7); 4.0-4.1 (2H, m, CH₂-23).

20 ¹³C-RMN (CD₃OD) δ : 73.19, 71.15, 67.20, 57.77, 51.64, 46.95, 43.79, 43.12, 41.54, 41.04, 36.77, 36.62, 36.54, 34.49, 34.41, 34.22, 31.24, 29.34, 24.55, 23.75, 23.48, 21.96, 19.15, 12.19, 12.03.

Ejemplo 2: Preparación de compuesto VIIA a partir de VA



25 VA crudo (672.0 g, 1.153 mol) se disolvió en diclorometano (3.0 L). La muestra se hizo girar en el rotavapor durante aproximadamente 2 horas hasta que se disolvió completamente el VA crudo. La solución que contenía VA se transfirió a un matraz de fondo redondo de 12 litros de 3 cuellos equipado con un agitador mecánico, un burbujeador externo, termopar, y una entrada de O₃/O₂. Se agregó diclorometano (2.376 L) a la solución que contenía VA. La solución que contenía VA se enfrió a aproximadamente -73°C a aproximadamente -78°C. La mezcla de gas O₃/O₂ (a
30 aproximadamente 4 psi a aproximadamente 15 psi o a aproximadamente 12 psi) se pasó a través de la solución agitada de VA durante aproximadamente 21/2 horas hasta que la mezcla de reacción de volvió azul/verde y la TLC confirmó que no hay más material de partida. La entrada de gas O₃/O₂ se cerró, y se permitió que el N₂ pasara a través de la mezcla de reacción durante aproximadamente 40 minutos. A la mezcla de reacción a aproximadamente -50°C a aproximadamente -75°C con N₂ que pasaba a través de esta, se agregaron NaBH₄ (131.0 g, 3.457 mol) y EtOH (1.4 L). Se permitió que la mezcla de reacción se agitara a aproximadamente -50°C a aproximadamente -55°C
35 durante aproximadamente 20 minutos, en cuyo tiempo, se permitió que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente y luego se agitó durante la noche bajo N₂. Se realizó TLC para confirmar que se completó esa reacción.

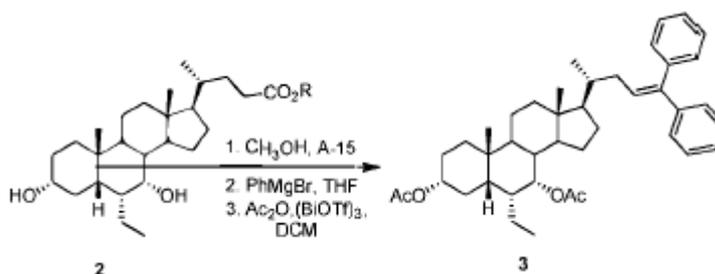
40 La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente -5°C a aproximadamente -10°C (o a aproximadamente -6°C) durante el curso de aproximadamente 1 hora. Se agregó HCl (1N, 3.1 L) lentamente a la mezcla de reacción durante el curso de aproximadamente 2½ hora. El pH de la mezcla de reacción resultante fue aproximadamente 3. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante el curso de 1 hora, y luego se agregó EtOAc (6.5 L). La mezcla resultante se agitó bien. Las capas orgánica y acuosa se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Se combinaron las capas orgánicas que contenían VIIA combinan y se lavaron con agua (5.5 L), solución salina (2 veces, cada una a 1.3 L), y luego se secaron sobre Na₂SO₄. La capa orgánica se filtró y la solución resultante se concentró hasta secado para proporcionar 666.0 g de VIIA crudo.

Se puede purificar el compuesto VIIA de acuerdo con el procedimiento descrito adelante. El compuesto VIIA obtenido anteriormente se disolvió en diclorometano (2.0 L, se enjuagó con 0.6 L). Una columna Biotage se lavó abundantemente con THF (3 veces, 20 L cada una). Se confirmó que la columna Biotage estaba limpia mediante TLC. La columna Biotage se balanceó con hexanos (20 L). VIIA en diclorometano se vertió sobre la columna. La columna primero se eluyó con 100 L de hexanos:EtOAc (9:1), luego 200 L de hexanos: EtOAc (8.5:1.5), y luego 100 L de hexanos:EtOAc (7:3). Las fracciones que contenían VIIA purificado se concentraron hasta secado para proporcionar 255.0 g (50.9% de rendimiento de VA).

Se puede purificar el compuesto VIIA a partir de la primera purificación de nuevo de acuerdo con los siguientes procedimientos. La columna Biotage se lavó abundantemente con THF hasta que se confirmó que estaba limpia mediante TLC. El compuesto VIIA (241.5 g) se disolvió en diclorometano (0.480 L, se enjuagó con 0.480 L) y se vertió sobre la columna. La columna se eluyó con 50 L de hexanos:EtOAc (9:1), 50 L de hexanos:EtOAc (8.5:1.5), 100 L de hexanos:EtOAc (8:2), y luego 200 L de hexanos:EtOAc (7:3). Las fracciones que contenían VIIA puro se concentraron hasta secado para proporcionar 169.0 g. Véase Figura 1 para un cromatograma de HPLC de VIIA purificada y la Figura 2 durante el espectro de ^1H RMN de VIIA purificado.

Ejemplo 3: Preparación de sal de $3\alpha,7\alpha,23$ -trihidroxi- 6α -etil- 24 -nor- 5β -colan- 23 -O-sulfato de sodio

Etapas Aa: $3\alpha,7\alpha$ -Diacetoxi- 6α -etil- 5β -bisorcolanildifeniletileno (3)



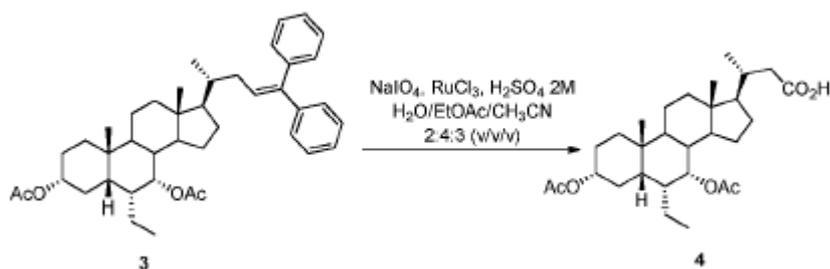
Una solución de compuesto 2 (1 g, 2.4 mmol) y Amberlist A-15 en metanol (20 mL) se hizo reaccionar hasta la desaparición completa del material de partida (verificado por TLC) (4 h). La mezcla de reacción se filtró, A-15 se lavó con MeOH, y el solvente se retiró bajo vacío. El éster de metilo formado de esta manera (1.1 g) se disolvió en THF recién destilado (15 mL), y la mezcla se calentó hasta 50°C bajo agitación magnética y atmósfera de nitrógeno. Luego de agregó bromuro de fenilmagnesio 3 M en Et_2O (3.83 mL, 12 mmol) en forma de gotas y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 4 h adicionales. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agregó ciclohexano (25 mL). La suspensión resultante se filtró y el residuo sólido gomoso se disolvió en una mezcla de solución de clorhidrato 3 N (50 mL) y diclorometano (25 mL). La mezcla se agitó durante 30 min.

La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina, se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron. La mezcla de reacción cruda se volvió a disolver en diclorometano (30 mL) y se hizo reaccionar con anhídrido acético (0.72 mL, 7.6 mmol) en la presencia de $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ (15 mg, 0.115 mmol) a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se filtró sobre Celite®, se trató con NaOH 1 M en agua (50 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina, se secaron sobre un sulfato de sodio anhídrido y se concentraron. Después de filtración sobre una almohadilla de gel de sílice, el compuesto 3 se obtuvo como sólido blanco en 92% de rendimiento (1.15 g).

^1H -RMN (CDCl_3) δ 0.64 (3H, s, CH_3 -18); 0.88 (3H, t, CH_3 -26); 0.93 (3H, s, CH_3 -19); 1.01 (3H, d, CH_3 -21); 2.03 (3H, s, AcO), 2.06 (3H, s, AcO), 2.18-2.31 (1H, m, CH-22); 4.58 (1H, m, CH-3); 5.09 (1H, m, CH-7); 6.11 (1H, dd, $J_1=6.2$ Hz, $J_2=8.3$ Hz; CH-23); 6.75-7.37 (10H, m, Ph).

^{13}C -RMN (CDCl_3) δ 11.3, 11.4, 18.7, 20.3, 21.0, 21.2, 21.9, 22.7, 23.6, 26.4, 27.8, 28.6, 33.8, 34.8, 35.1, 35.6, 36.6, 38.5, 39.0, 41.0, 42.6, 44.6, 50.2, 55.5, 72.8, 74.2, 126.4, 126.7, 127.8, 128.6, 129.6, 140.1, 141.9, 142.6, 170.1, 170.3.

Etapas Ba: ácido $3\alpha,7\alpha$ -Diacetoxi- 6α -etil- 24 -nor- 5β -colan- 23 -oico (4)

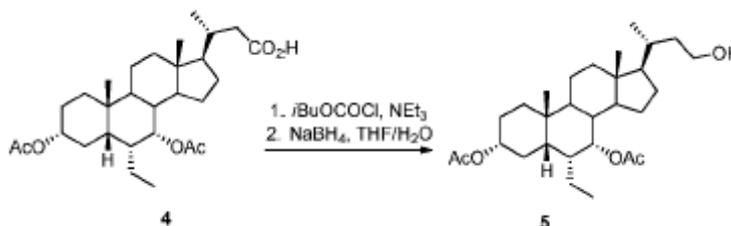


5 NaIO_4 (1.32 g, 6.186 mmol) se agitó en 1.3 mL de H_2O y H_2SO_4 2 N (0.17 mL). Después de 15 min., la solución se enfrió a 0°C y se agregó RuCl_3 (7.13 mg, 0.034 mmol). Esta mezcla se agitó hasta que el color se volvió amarillo brillante. Se agregaron acetato de etilo (2.7 mL) y acetonitrilo (2.0 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 5 min. Se agregó el compuesto 3 (400 mg, 0.687 mmol) a 0°C , y la mezcla se agitó hasta que se consumió el material de partida de compuesto 2. La mezcla se filtró, se vertió sobre H_2O y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ saturada, se secaron sobre Na_2SO_4 y concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash para dar compuesto 4 (2.7 g, 6.1 mmol, 89% de rendimiento).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 0.70 (3H, s, CH_3 -18); 0.88 (3H, t, CH_3 -26); 0.96 (3H, s, CH_3 -19); 1.04 (3H, d, CH_3 -21); 2.06 (3H, s, AcO), 2.09 (3H, s, AcO), 2.47 (1H, dd, CH-22); 4.54-4.62 (1H, m, CH-3); 5.12 (1H, s, CH-7).

15 $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ 11.2, 11.3, 19.1, 20.2, 21.1, 21.8, 22.6, 23.4, 27.7, 28.6, 33.6, 34.0, 35.5, 38.9, 40.0, 41.1, 43.0, 45.0, 50.6, 55.7, 73.1, 74.6, 170.5, 170.7, 177.9.

Etapa C: $3\alpha,7\alpha$ -Diacetoxi- 6α -etil-24-nor-5 β -colano-23-olo (5)

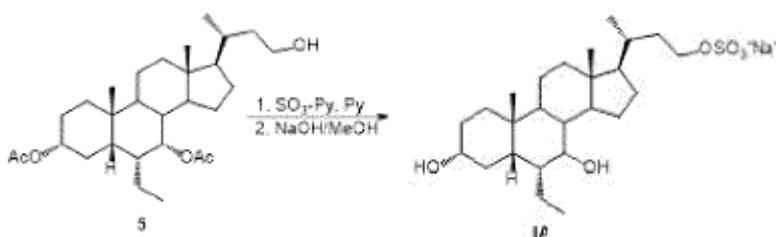


20 Una solución enfriada con hielo agitada del compuesto 4 (300 mg, 0.6 mmol), clorocromato de isobutilo (0.72 mmol) y trietilamina (0.78 mmol) en THF recién destilado (20 mL) se hizo reaccionar durante 1 h. La mezcla de reacción luego se filtró bajo vacío en atmósfera de argón. El material crudo se enfrió a 0°C y se agregó en porciones borohidruro de sodio (1.27 g 33.6 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h y luego de agregó H_2O (3 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h adicionales a temperatura ambiente, y luego se acidificó con ácido clorhídrico 3 N (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina (1 x 15 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto 5 (300 mg), que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 0.63 (3H, s, CH_3 -18); 0.86-0.97 (9H, m, CH_3 -19, CH_3 -21, CH_3 -25); 2.00 (3H, s, AcO); 2.00 (3H, s, AcO); 3.57-3.83 (2H, m, CH_2 -23); 4.54-4.62 (1H, m, CH-3); 5.12 (1H, s, CH-7).

35 $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ 11.6, 11.7, 18.8, 20.7, 21.3, 21.4, 22.2, 23.0, 23.8, 26.8, 28.2, 29.0, 32.9, 34.1, 35.1, 35.5, 38.9, 39.4, 41.1, 42.9, 45.0, 50.5, 56.3, 60.8, 73.2, 74.5, 170.4, 170.6.

Etapa D: sal de $3\alpha,7\alpha,23$ -trihidroxi- 6α -etil-24-nor-5 β -colano-23-O-sulfato de sodio (IA)



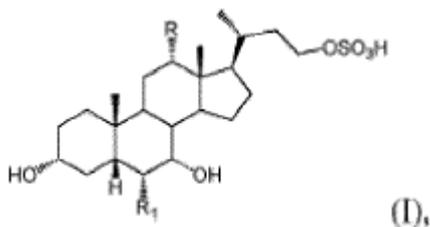
A una suspensión de piridina de complejo de trióxido de azufre (190 mg, 1.2 mmol) en piridina seca (2 mL), se agregó el compuesto 5 y la mezcla resultante se agitó bajo atmósfera de nitrógeno durante 24 h. El solvente luego se eliminó y el residuo se disolvió en metanol (5 mL) y se sometió a reflujo durante la noche con una solución al 10% (p/p) de NaOH en MeOH (7 mL). El solvente se evaporó y el sólido blanco resultante se disolvió en 5 mL de una solución de H₂O/MeOH (1:1, v/v) y se pasó a través de una resina Dowex activada con NaOH, eluyendo primero con H₂O (40 mL) y luego con un H₂O/MeOH (1:1, v/v) (30 mL). Las fracciones que contenían los compuestos se evaporaron hasta secado y el sólido resultante se ha purificado sobre una columna de fase inversa RP-18 (Lobar C), utilizando una solución de H₂O/MeOH como la fase móvil. El compuesto IA se obtuvo en 55% de rendimiento. m.p.: 183-184°C.

10 ¹H-RMN (CD₃OD) δ 0.71 (3H, s, CH₃-18); 0.89-0.95 (6H, m, CH₃-19, CH₃-25); 0.99-1.01 (3H, d, J= 6.5 Hz, CH₃-21); 3.31 (1H, m, CH-3); 3.65 (1H, m, CH-7); 4.0-4.1 (2H, m, CH₂-23).

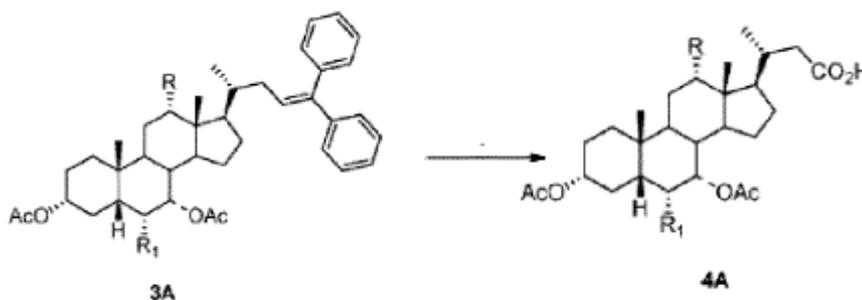
15 ¹³C-RMN (CD₃OD) δ: 73.19, 71.15, 67.20, 57.77, 51.64, 46.95, 43.79, 43.12, 41.54, 41.04, 36.77, 36.62, 36.54, 34.49, 34.41, 34.22, 31.24, 29.34, 24.55, 23.75, 23.48, 21.96, 19.15, 12.19 y 12.03.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula I:

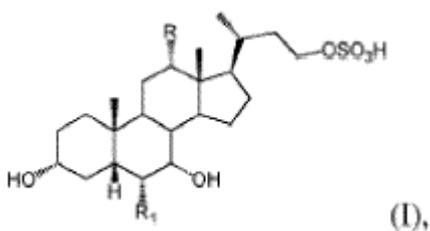


- 5 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que
 el enlace discontinuo (---) en la posición 7 indica que el sustituyente está en una estereoquímica α o β ;
 10 R es hidrógeno o hidroxilo; y
 R₁ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;
 15 el proceso comprende las etapas de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula 3A con RuCl₃, NaIO₄, y un ácido para formar un compuesto de la fórmula 4A:

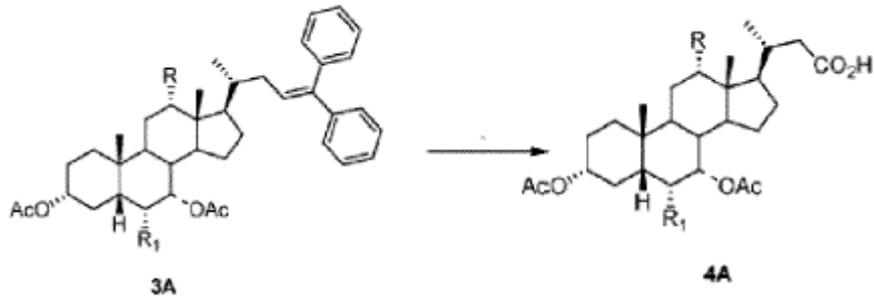


20 y convertir el compuesto de la fórmula 4A al compuesto de la fórmula I.

2. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula I:

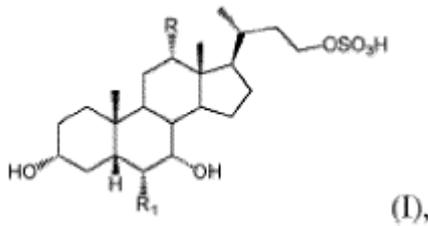


- 25 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que
 el enlace discontinuo (---) en la posición 7 indica que el sustituyente está en una estereoquímica α o β ;
 30 R es hidrógeno o hidroxilo; y
 R₁ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;
 35 el proceso comprende las etapas de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula 3A con gas O₃ para formar un compuesto de la fórmula 4A:



y convertir el compuesto de la fórmula 4A al compuesto de la fórmula I.

5 3. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula I:



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

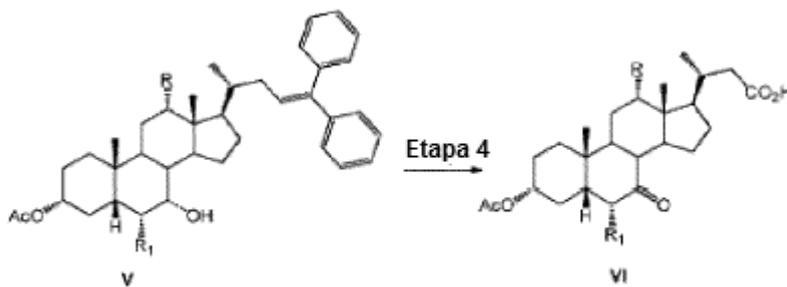
10 el enlace discontinuo (---) en la posición 7 indica que el sustituyente está en una estereoquímica α o β ;

R es hidrógeno o hidroxilo; y

15 R₁ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

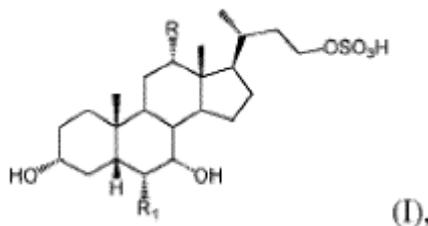
el proceso comprende las etapas de

20 hacer reaccionar el compuesto de la fórmula V con RuCl₃, NaIO₄, y un ácido para formar un compuesto de la fórmula VI:



y convertir el compuesto de la fórmula VI al compuesto de la fórmula I.

25 4. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula I:



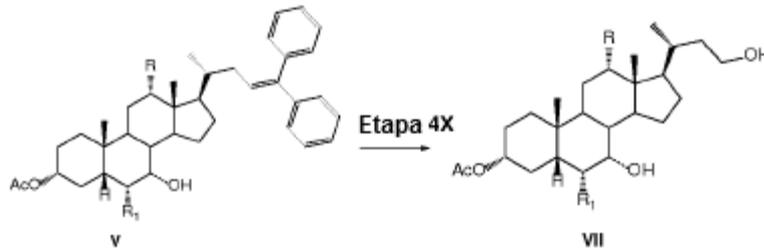
30 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

el enlace discontinuo (---) en la posición 7 indica que el sustituyente está en una estereoquímica α o β ;

R es hidrógeno o hidroxilo; y

5 R₁ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

el proceso comprende las etapas de hacer reaccionar el compuesto de la fórmula V con gas O₃ para formar un compuesto de la fórmula VII:



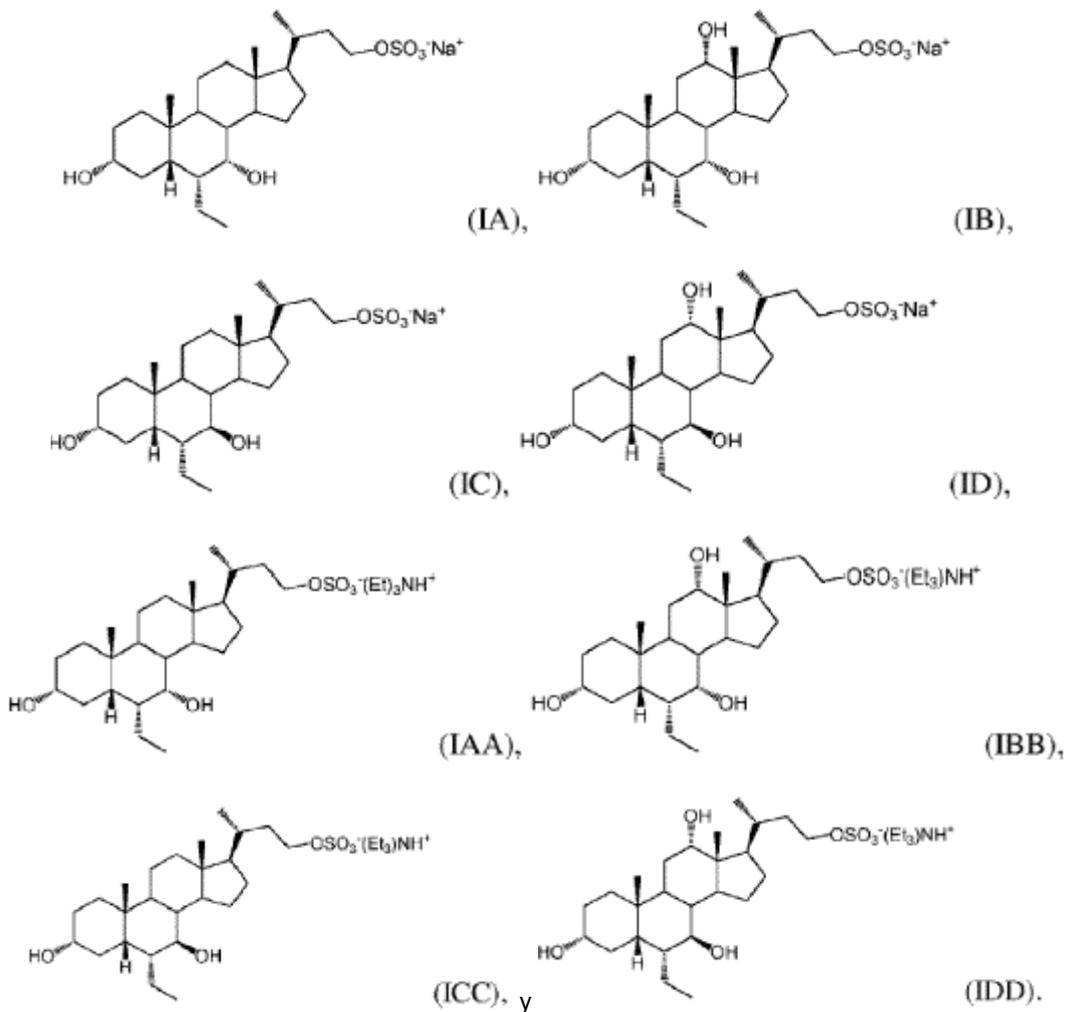
10

y convertir el compuesto de la fórmula VII al compuesto de la fórmula I.

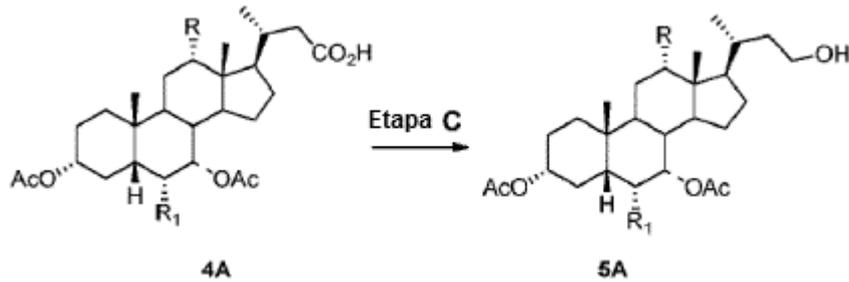
5. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R₁ es etilo.

15

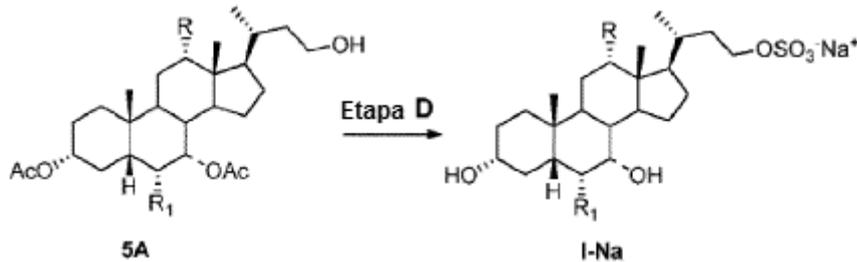
6. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el compuesto de la fórmula I se selecciona de



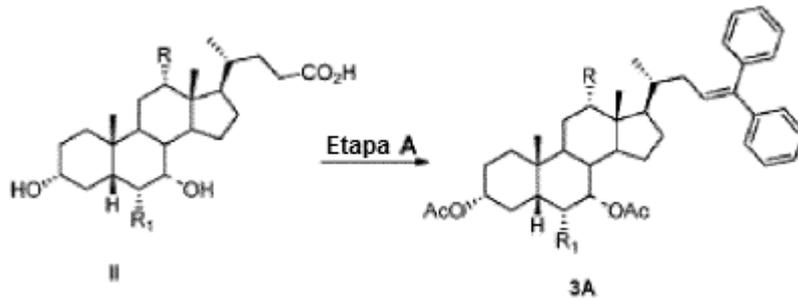
7. El proceso de la reivindicación 1 o 2, comprende adicionalmente hacer reaccionar el compuesto de la fórmula 4A con un agente de reducción para formar un compuesto de la fórmula 5A:



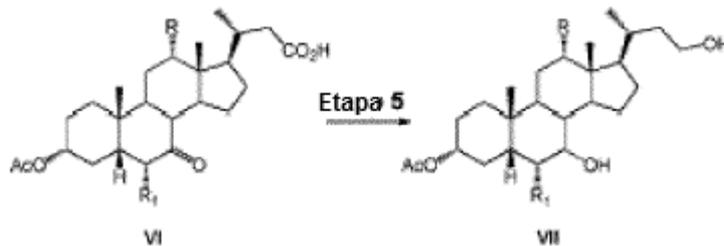
8. El proceso de la reivindicación 7, comprende adicionalmente hacer reaccionar el compuesto de la fórmula 5A con un agente de sulfonación para formar un compuesto de la fórmula I-Na:



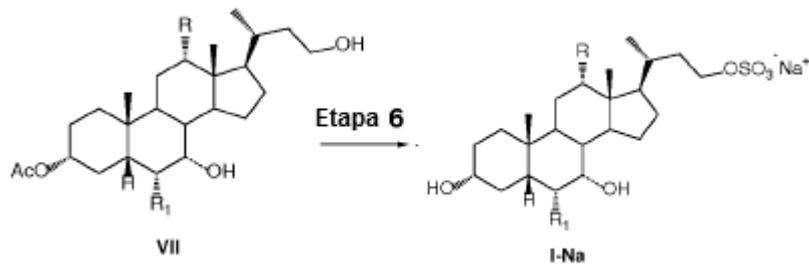
9. El proceso de la reivindicación 1 o 2, comprende adicionalmente convertir un compuesto de la fórmula II para formar el compuesto de la fórmula 3A:



10. El proceso de la reivindicación 3, comprende adicionalmente hacer reaccionar el compuesto de la fórmula VI con un agente de reducción para formar un compuesto de la fórmula VII.



11. El proceso de la reivindicación 4 o 10, comprende adicionalmente hacer reaccionar el compuesto de la fórmula VII con un agente de sulfonación para formar un compuesto de la fórmula I-Na:

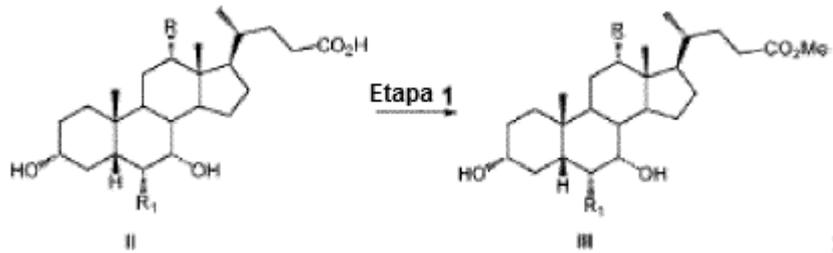


12. El proceso de la reivindicación 7 o 10, en el que el agente de reducción se selecciona de Na/t-BuOH, LiAlH₄, NaAlH₂(OC₂H₄OCH₃)₂, y LiBH₄

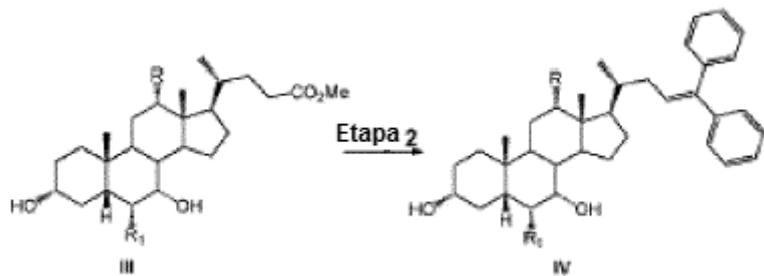
5 13. El proceso de la reivindicación 8 o 11, en el que el agente de sulfonación se selecciona de ácido clorosulfónico, ácido sulfámico, piridina de trióxido de azufre, dioxano de trióxido de azufre, y trimetilamina de trióxido de azufre.

10 14. El proceso de la reivindicación 3 o 4, comprende adicionalmente convertir un compuesto de la fórmula II al compuesto de la fórmula V, que comprende las etapas de:

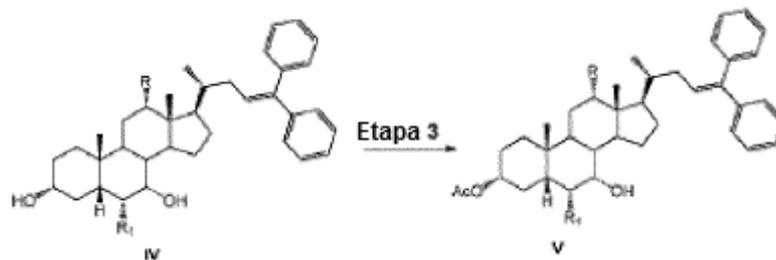
Etapa 1: convertir un compuesto de la fórmula II a un compuesto de la fórmula III:



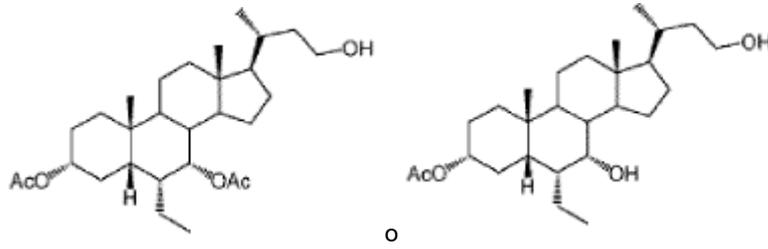
15 Etapa 2: convertir el compuesto de la fórmula III a un compuesto de la fórmula IV:



20 y Etapa 3: convertir un compuesto de la fórmula IV a un compuesto de la fórmula V:



15. Un compuesto de la siguiente estructura:



o

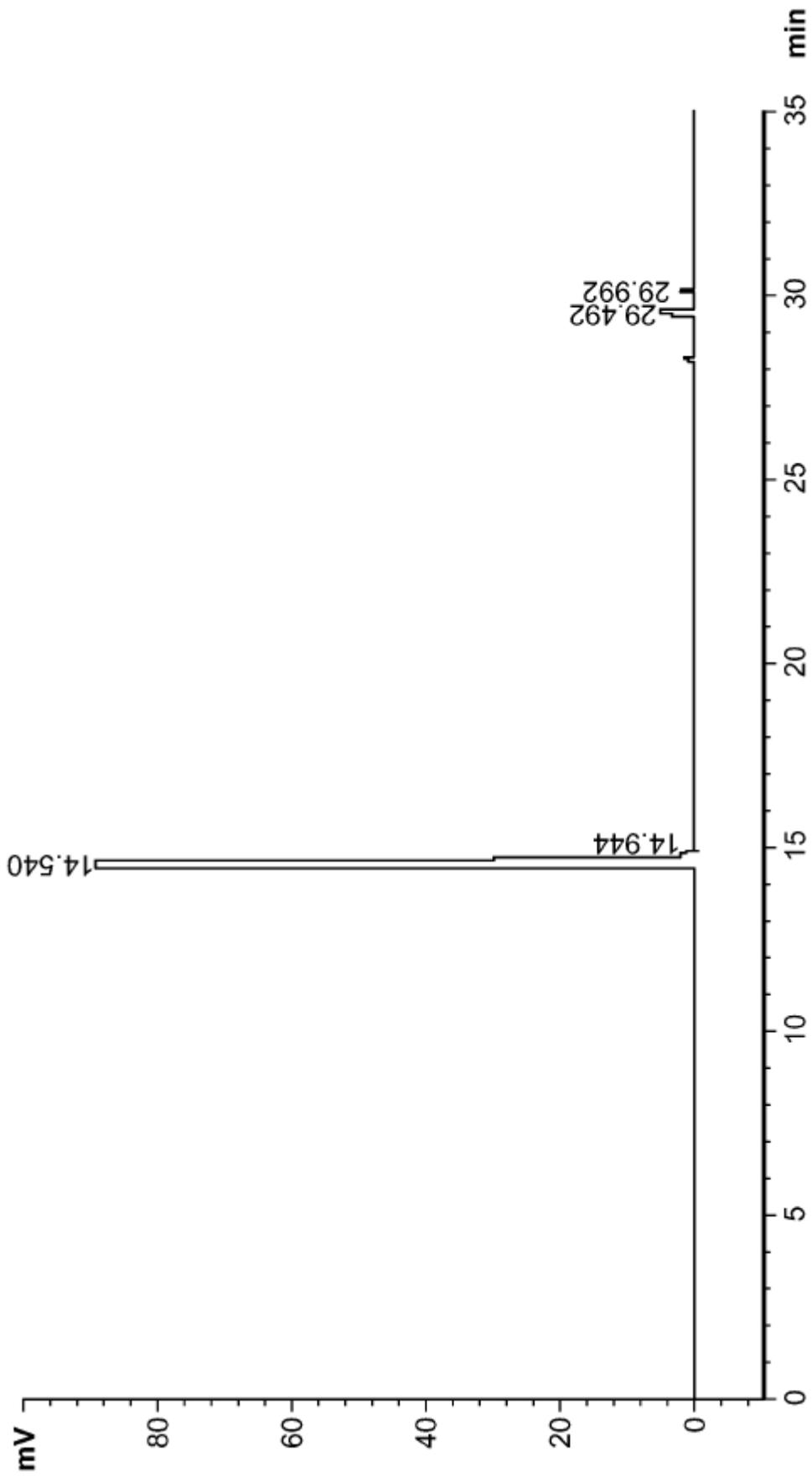


FIG. 1

