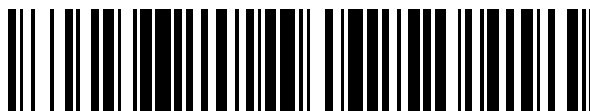


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 699 644**

51 Int. Cl.:

C07D 499/87

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.05.2015** **PCT/EP2015/060733**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.11.2015** **WO15173378**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.05.2015** **E 15726552 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.09.2018** **EP 3143028**

54 Título: **Método para preparar penams**

30 Prioridad:

15.05.2014 GB 201408649

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

12.02.2019

73 Titular/es:

ALLECRA THERAPEUTICS SAS (100.0%)
10 rue Alexandre Freund
68300 Saint-Louis, FR

72 Inventor/es:

FAINI, ANDREA;
FORZATTI, MARCO;
FOGLIATO, GIOVANNI y
BIONDI, STEFANO

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 699 644 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

Método para preparar penams

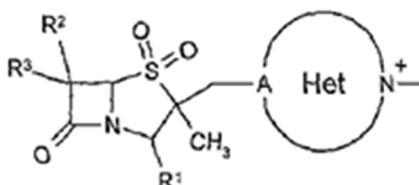
5 Campo de la invención

La presente invención se relaciona con métodos para formar derivados de metil penam, particularmente derivados de metil penam adecuados para su uso con antibióticos de β -lactamas como inhibidores de β -lactamasas.

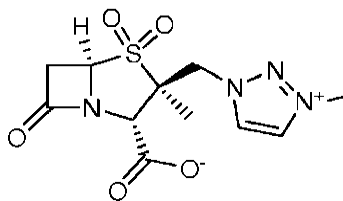
10 Antecedentes de la invención

La aparición y diseminación de la resistencia es una consecuencia inevitable de la dinámica evolutiva puesta en marcha por la introducción de antibióticos, independientemente de la clase estructural o el modo de acción (Shapiro S. 2013. Speculative strategies for new antibacterials: all roads should not lead to Rome. J. Antibiot. 66: 371-386). La propagación de la resistencia entre patógenos clínicamente relevantes ha tenido un impacto especialmente fuerte en el valor de los antibióticos de β -lactamas, hasta ahora considerados como terapias muy seguras y eficaces para infecciones bacterianas graves. La aparición de nuevas y agresivas β -lactamasas, particularmente de β -lactamasas de espectro extendido (ESBL) y otras enzimas de clase A, ha comprometido la capacidad de las β -lactamas para combatir infecciones, lo que resalta la necesidad de desarrollar nuevos productos (Fisher JF, Meroueh SO, Mobashery S. 2005. Bacterial resistance to β -lactam antibiotics: compelling opportunism, compelling opportunity. Chem. Rev. 105: 395-424). Aunque varios inhibidores de la β -lactamasas, que protegen los antibióticos de β -lactamas de la hidrólisis, se han usado en combinación con algunas β -lactamas, la capacidad de estos inhibidores de β -lactamasas para conservar la actividad antibacteriana de las β -lactamas se ha erosionado severamente durante la pasada década, lo que requiere la búsqueda de nuevos y más potentes inhibidores de β -lactamasas para restaurar la utilidad terapéutica de sus socios de β -lactamas (Watkins RR, Papp-Wallace KM, Drawz SM, Bonomo RA. 2013. Novel β -lactamase inhibitors: a therapeutic hope against the scourge of multidrug resistance. Front. Microbiol. 4: 392).

El documento WO 2008/010048 describe inhibidores de β -lactamasas que tienen la siguiente fórmula:



Los inhibidores de β -lactamasas descritos en el documento WO 2008/010048 incluyen el compuesto 4,4-dióxido de (2S,3S,5R)-3-metil-3-((3-metil-1H-1,2,3-triazol-3-ilo-1-il)metil)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxilato (fórmula A):



(A)

El grupo R se forma mediante una reacción de sustitución, por ejemplo, mediante reacción con yoduro de metilo en el caso de la fórmula (A).

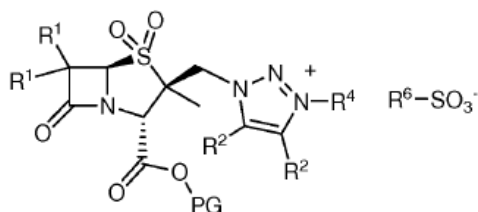
El documento WO 2008/010048 describe la formación de compuestos amorfos aislados por filtración y liofilización.

Es un objeto de la invención proporcionar un proceso mejorado para la fabricación de derivados de 2-metilpenam.

Es un objeto adicional de la invención proporcionar un proceso para la fabricación de derivados de 2-metilpenam que sea adecuado para la fabricación a escala industrial.

65 Resumen de la invención

En un primer aspecto la invención proporciona un método para formar un compuesto de fórmula (IIIa):



Fórmula (IIIa)

en donde:

R¹ en cada caso se selecciona independientemente de H, halógeno, amino, alquilo C₁₋₅, alquenilo C₂₋₅ y alquinilo C₂₋₅;

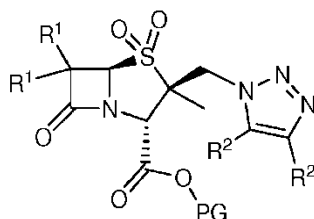
R² en cada caso se selecciona independientemente de H, halógeno, amino, alquilo C₁₋₅, alquenilo C₂₋₅ y alquinilo C₂₋₅;

R⁴ es alquilo C₁₋₅; y

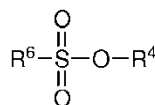
R⁶ es un fluoroalquilo C₁₋₅; y

PG es un grupo protector,

el método que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IIa) con un compuesto de fórmula (VIII):

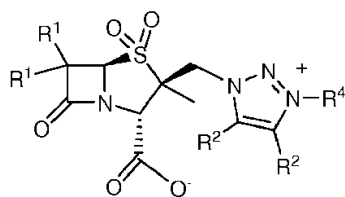


(IIa)



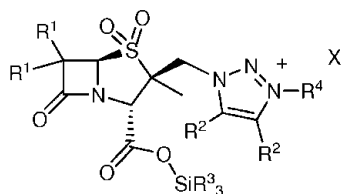
(VIII)

En un segundo aspecto, la invención proporciona el método del primer aspecto que comprende además un método para formar un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

en donde R¹ en cada caso se selecciona independientemente de H, halógeno, amino, alquilo C₁₋₅, alquenilo C₂₋₅ y alquinilo C₂₋₅; R² en cada caso se selecciona independientemente de H, halógeno, amino, alquilo C₁₋₅, alquenilo C₂₋₅ y alquinilo C₂₋₅; y R⁴ es alquilo C₁₋₅; el método que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) con una sal de 2-etilhexanoato:

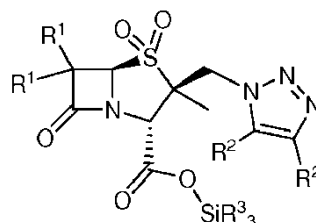


(III)

en donde X⁻ es un anión R⁶-SO₃⁻; R⁶ es fluoroalquilo C₁₋₅; y cada R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrocarbilo C₁₋₁₀ y alcoxi C₁₋₅.

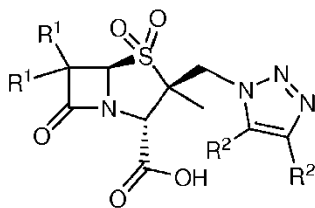
El compuesto de fórmula (III) que reacciona en el segundo aspecto de la invención se forma mediante el método descrito en el primer aspecto en el caso donde PG de fórmula (IIIa) es un grupo de fórmula SiR³₃.

En un tercer aspecto, la invención proporciona el método del primer o segundo aspectos que comprenden además un método para formar un compuesto de fórmula (II):

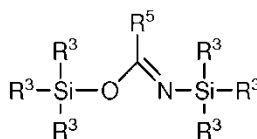


(II)

en donde R¹ en cada caso se selecciona independientemente de H, halógeno, amino, alquilo C₁₋₅, alqueno C₂₋₅ y alquino C₂₋₅; R² en cada caso se selecciona independientemente de H, halógeno, amino, alquilo C₁₋₅, alqueno C₂₋₅ y alquino C₂₋₅; y R³ en cada caso se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi C₁₋₅ e hidrocarbilo C₁₋₁₀; el método que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I) con menos de un equivalente molar de un compuesto de fórmula (V)



(I)



(V)

en donde R⁵ es alquilo C₁₋₅.

El compuesto de fórmula (II) formado por el método del tercer aspecto se usa en la reacción del primer aspecto en el caso donde PG de fórmula (IIa) es un grupo de fórmula SiR³₃.

Descripción de las figuras

La Figura 1 es un espectro de XRPD de un compuesto cristalino preparado mediante un proceso de acuerdo con una modalidad de la invención;

La Figura 2 es un espectro Raman de un compuesto cristalino preparado mediante un proceso de acuerdo con una modalidad de la invención; y

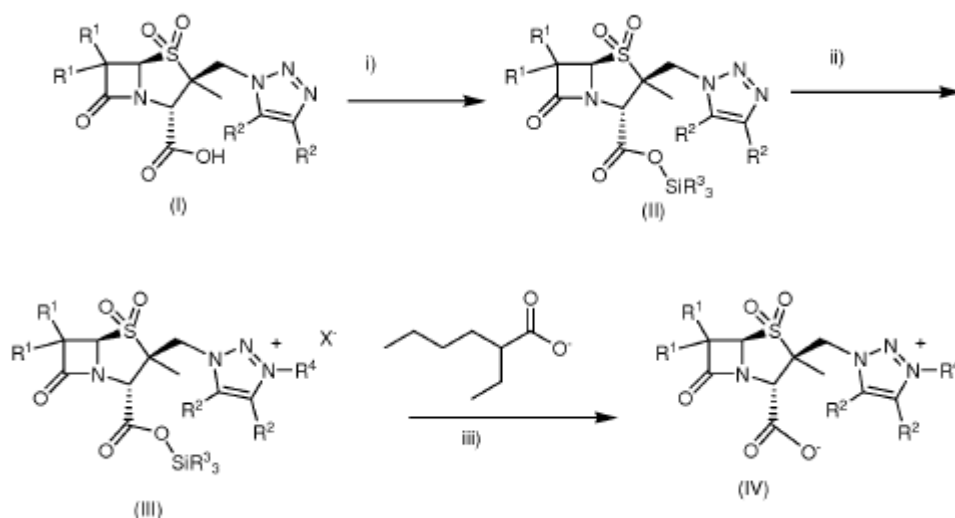
La Figura 3 es una imagen de microscopía electrónica de barrido de un compuesto cristalino preparado mediante un proceso de acuerdo con una modalidad de la invención; y

La Figura 4 es un espectro de LCMS del producto de una reacción entre 4,4-dióxido de (2S,3S,5R)-3-metil-3-((3-metil-1H-1,2,3-triazol-3-io-1-il)metil)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxilato y N,O-bis trimetilsililacetamida.

Descripción detallada de la invención

Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (IV) se ilustra en el Esquema 1.

Esquema 1



en donde:

R¹ en cada caso se selecciona independientemente de H, halógeno, amino, alquilo C₁₋₅, alqueno C₂₋₅ y alquino C₂₋₅;
 R² en cada caso se selecciona independientemente de H, halógeno, amino, alquilo C₁₋₅, alqueno C₂₋₅ y alquino C₂₋₅;
 R³ en cada caso se selecciona independientemente de hidrocarbilo C₁₋₁₀ y alcoxi C₁₋₅, preferentemente alquilo C₁₋₅,
 alcoxi C₁₋₅, fenilo, y alquil fenil-C₁₋₄;
 R⁴ es alquilo C₁₋₅; y;
 X es un anión R⁶-SO₃⁻; y R⁶ es fluoroalquilo C₁₋₅.

Preferentemente, cada R¹ es H.

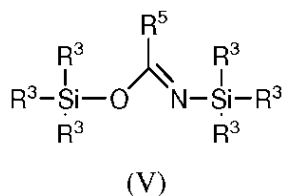
Preferentemente, cada R² es H.

Preferentemente, R⁴ es metilo.

Cada una de las etapas (i) - (iii) ahora se describirá con más detalle.

Etapa (i): sililación

El grupo carboxilo del compuesto de fórmula (I) se silila en la etapa (i). La sililación se lleva a cabo mediante el uso de una amida de fórmula (V):



en donde R³ en cada caso se selecciona independientemente de hidrocarbilo C₁₋₁₀ o alcoxi C₁₋₅, preferentemente alquilo C₁₋₅, alcoxi C₁₋₅, fenilo, y alquil fenil-C₁₋₄ y R⁵ se selecciona de alquilo C₁₋₅.

Preferentemente, cada R³ es metilo. Preferentemente, cada R⁵ es metilo.

Un compuesto preferido de fórmula (V) es N,O-bis trimetilsilacetamida.

La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente aprótico polar, opcionalmente un disolvente clorado tal como diclorometano.

El compuesto de fórmula (I) puede hacerse reaccionar con al menos un equivalente molar del compuesto de fórmula (V), opcionalmente un exceso molar del compuesto de fórmula (V). Sin embargo, los presentes inventores han encontrado sorprendentemente que ambos grupos sililo del compuesto de fórmula (V) pueden utilizarse en la sililación del compuesto de fórmula (I).

En consecuencia, en una modalidad el compuesto de fórmula (I) se hace reaccionar con menos de un equivalente molar del compuesto de fórmula (V), opcionalmente no más de 0,9 equivalentes molares, opcionalmente no más de 0,8, 0,7 o 0,6 equivalentes molares.

El compuesto de fórmula (V) puede adicionarse a la mezcla de reacción en una sola adición o puede adicionarse en dos o más porciones.

Etapla (ii): alquilación

La etapa de alquilación (ii) es una alquilación C_{1-5} , preferentemente una metilación. La alquilación puede llevarse a cabo con un compuesto de fórmula (VIII):



En donde R^4 es un grupo alquilo C_{1-5} y R^6 es fluoroalquilo C_{1-5} .

Preferentemente, R^4 es metilo.

Preferentemente, R^6 es trifluorometilo. La reacción puede llevarse a cabo a cualquier temperatura hasta el punto de ebullición de la mezcla de reacción a presión atmosférica. Sorprendentemente, los presentes inventores han encontrado que el uso de un R^6 de alquilo fluorado puede permitir que la etapa de alquilación avance a baja temperatura, opcionalmente a una temperatura inferior a $20^\circ C$, opcionalmente inferior a $10^\circ C$, opcionalmente a aproximadamente $0^\circ C$. Los presentes inventores han encontrado además que el uso de un R^6 de alquilo fluorado permite una reacción significativamente más rápida que el uso de grupos halógenos R^6 .

Mediante el uso de una reacción a baja temperatura usando un alquilo fluorado R^6 , la evaporación de agentes alquilantes volátiles, por ejemplo, yoduro de metilo, puede reducirse o eliminarse.

Preferentemente, el compuesto sililado formado en la etapa (i) no se aísla antes de la etapa de alquilación. Los compuestos (II) y (III) del Esquema 1 llevan un grupo protector sililo que protege el grupo carboxilo de estos compuestos, sin embargo, se apreciará que el grupo protector para la etapa de reacción (ii) puede ser otro grupo protector PG. El experto en la técnica conocerá otros grupos protectores adecuados para proteger el grupo carboxilo de los compuestos de fórmula (II) durante la alquilación de la etapa (ii). Los grupos protectores PG ilustrativos distintos del grupo de fórmula SiR^3_3 incluyen alilo, que puede eliminarse después de la alquilación mediante el uso de un 2-etilhexanoato metálico y $Pd(0)$; grupos que pueden eliminarse por hidrogenólisis, por ejemplo bencilo, bencidrido y p-nitrobencilo; y grupos que pueden eliminarse con una base, por ejemplo fluorenilmétilo. Otros grupos protectores para la protección de un carboxilo se describen en Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", segunda edición, John Wiley & Sons, Inc., cuyos contenidos se incorporan en la presente descripción como referencia.

Etapla (iii): Desprotección

Los presentes inventores han encontrado que el grupo sililo del compuesto de fórmula (III) puede eliminarse mediante tratamiento con 2-etilhexanoatos para producir un producto sólido y el tratamiento con un 2-etilhexanoato puede producir cristales del compuesto de fórmula (IV). Esto es sorprendente porque los presentes inventores han encontrado que el tratamiento con metanol, etanol o isopropanol o las bases de hidróxido de sodio o acetato de sodio produce un producto no sólido, tal como un aceite, una goma o un gel, que no puede convertirse fácilmente en una forma sólida.

Los 2-etilhexanoatos ilustrativos son 2-etilhexanoatos metálicos. Los metales adecuados incluyen metales alcalinos y alcalinotérreos, por ejemplo, litio, sodio, potasio, calcio y magnesio.

Preferentemente, el compuesto de fórmula (III) no se aísla antes de la etapa de desililación.

El compuesto de fórmula (III) puede adicionarse a una solución de un 2-etilhexanoato metálico para producir cristales del compuesto de fórmula (IV). Los disolventes ilustrativos para la solución son alcoholes, preferentemente etanol.

Cristalización

El compuesto de fórmula (IV) puede ser amorfo o cristalino. Los compuestos cristalinos de fórmula (IV) pueden ser más fáciles de manejar y más estables que los compuestos amorfos.

Los métodos para formar compuestos cristalinos de fórmula (IV) incluyen, sin limitación, disolver o dispersar un compuesto amorfo de fórmula (IV) en un disolvente o mezcla de disolventes e inducir la formación de cristales mediante la adición de uno o más antidisolventes a la solución o dispersión; enfriar la solución o dispersión; y/o adicionar un cristal de un compuesto de fórmula (IV) para proporcionar un punto de nucleación para la cristalización. Un "antidisolvente" como se usa en la presente descripción significa un líquido en el que el compuesto de fórmula (IV) tiene una solubilidad más baja que un disolvente de la solución o dispersión a la que se adiciona el antidisolvente.

Los métodos de cristalización se describen en el documento GB 1319776.9.

10 Aplicaciones

Los compuestos de fórmula (IV) pueden usarse en una composición farmacéutica con uno o más antibióticos, y pueden comprender uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables convencionales.

15 Los compuestos de fórmula (IV) pueden administrarse en una composición con un antibiótico, o pueden administrarse por separado un antibiótico y un compuesto de fórmula (IV).

Una composición farmacéutica como se describe en la presente descripción puede estar en una forma inyectable para inyección intravenosa. La composición puede contener agentes estabilizantes. La composición puede estar en forma sólida estéril adecuada lista para reconstituirse para formar una solución inyectable, por ejemplo una solución salina.

Los antibióticos ilustrativos son antibióticos de β -lactamas, particularmente penicilinas y cefalosporinas y pueden seleccionarse de Amoxicilina, Ampicilina, Apalcilina, Azlocilina, Bacampicilina, Cloxacilina, Dicloxacilina, Flucloxacilina, Lenampicilina, Mecillinam, Metacilina, Mezlocilina, Nafcilina, Oxacilina, Penicilina G, Penicilina V, Piperacilina, Temocilina, Ticarcilina, Aztreonam, BAL30072, Carumonam, PTX2416, Tigemonam, Cefaclor, Cefadroxil, Cefalexina, Cefalotina, Cefamandol, Cefapirina, Cefazolina, Cefbuperazona, Cefdinir, Cefepima, Cefetamet, Cefixima, Cefmenoxima, Cefmetazol, Cefrinox, Cefonicid, Cefoperazona, Cefotaxima, Cefotetan, Cefotiam, Ceftiofur, Cefovecin, Cefoxitina, Cefpodoxima, Cefprozil, Cefquinoma, Cefradina, Cefminox, Cefsulodin, Ceftarolina, Ceftazidima, Ceftazol, Ceftibuten, Ceftizoxima, Ceftobiprol, Ceftolozana, Ceftriaxona, Cefuroxima, Cefuzonama, Cefalexina, Cefalotina, Flomoxef, Latamoxef, Loracarbef, Imipenem, Meropenem, Doripenem, Ertapenem, Biapenem, Panipenem, Faropenem o derivados de estos.

El antibiótico puede seleccionarse de aminoglucósidos: Amikacina, Arbekacina, Apramicina, Dibekacina, Gentamicina, Isepamicina, Kanamicina, Neomicina, Netilmicina, Plazomicina, Sisomicina, Espectinomina, Estreptomina, Tobramicina o derivados de estos.

El antibiótico puede seleccionarse de quinolonas: Cinoxacina, Ciprofloxacina, Enoxloxacina, Gatifloxacina, Gemifloxacina, Levofloxacina, Moxifloxacina, Ácido nalidíxico, Norfloxacina, Oxafloxacina, o derivados de estos.

40 El antibiótico puede seleccionarse de péptidos antimicrobianos, por ejemplo, Colistina, Polimixina B o derivados de estos.

Una composición farmacéutica como se describe en la presente descripción puede comprender solo uno o más de un antibiótico.

Una composición farmacéutica que contiene un compuesto cristalino de fórmula (I) puede contener o coadministrarse con un producto de proteína g bactericida o que aumenta la permeabilidad (BPI) o con inhibidores de la bomba de flujo de salida para mejorar la actividad contra bacterias gram negativas y bacterias resistentes a los agentes antimicrobianos. Los agentes antivirales, antiparasitarios, antifúngicos también pueden administrarse en combinación con los compuestos inhibidores.

La composición farmacéutica puede contener agentes acomplejantes o anticoagulantes, antioxidantes, estabilizantes, aminoglucósidos, sales farmacéuticamente aceptables o similares o mezclas de estos.

55 Particularmente la composición farmacéutica puede contener antibióticos β -lactámicos, preferentemente penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos, monobactámicos, con mayor preferencia piperacilina, cefepima; ceftriaxona; meropenem, aztreonam.

La composición farmacéutica puede contener tampones, por ejemplo, citrato de sodio, acetato de sodio, tartrato de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, ácido morfolinopropanosulfónico, otros tampones de fosfato y similares y agentes quelantes como el ácido etilendiaminotetracético (EDTA), ácido dietilentriaminopentacético, ácido hidroxietilendiaminotetracético, ácido nitrilotriacético, ácido 1,2-diaminociclohexanotetracético, ácido bis(2-aminoetil)etilenglicoltetraacético, ácido 1,6-hexametilendiaminotetraacético y similares o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

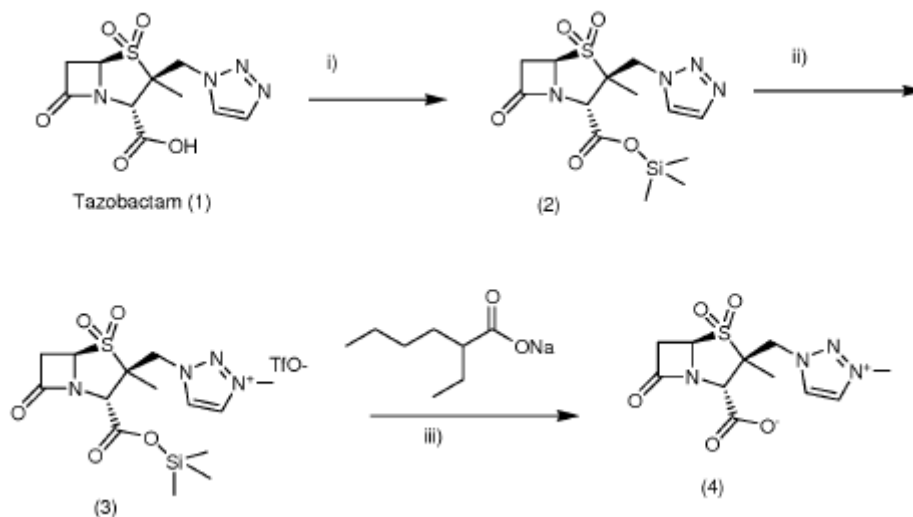
Una composición farmacéutica como se describe en la presente descripción puede administrarse a un animal humano o de sangre caliente por cualquier método adecuado y preferentemente por inyección intravenosa.

Ejemplos

Síntesis de 4,4-dióxido de (2*S*,3*S*,5*R*)-3-metil-3-((3-metil-1*H*-1,2,3-triazol-3-ilo-1-il)metil)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxilato (4),

El compuesto (4) se preparó de acuerdo con el Esquema 2.

Esquema 2



i) N,O-bis- trimetilsililacetamida, CH₂Cl₂; ii) CH₃OTf; iii) Na 2- etilhexanoato

En un matraz de fondo redondo bajo flujo de nitrógeno, se cargan 100 g de ácido tazobactámico (1) y 500 mL de diclorometano. La temperatura se ajusta a +30/35°C y después se cargan 37 g de N,O-bis(trimetilsilil) acetamida en 15-20 minutos, mientras se mantiene la temperatura a +35/42°C. La mezcla se calienta a reflujo (+40/42°C) durante 60 minutos. Si la solución no es transparente, se carga N,O-bis(trimetilsilil) acetamida en pequeñas porciones (0,5-1,0 g cada una) y se espera 15 minutos cada vez hasta obtener una solución transparente que contenga el intermediario (2). Se usan 0,55 moles de N,O-bis(trimetilsilil) acetamida, con 0,1-0,2 equivalentes adicionales que se adicionan si la reacción no se completa.

Después la temperatura se enfría a 0/+5°C y se cargan 70 g de trifluorometanosulfonato de metilo en 60-90 minutos mientras se mantiene la temperatura a 0/+5°C. Después de 30 minutos, la reacción se monitorea por HPLC para controlar la desaparición del intermediario (2) y la formación del intermediario (3). La reacción se monitorea cada 30 minutos hasta la terminación.

En un matraz de fondo redondo, bajo nitrógeno, se cargan 500 mL de etanol y 55 g de 2-etilhexanoato de sodio y la temperatura se ajusta a +20/25°C, después se adiciona la solución de reacción que contiene el intermediario (3) en 60-90 minutos mientras se mantiene la temperatura de +20/25°C bajo agitación vigorosa. La suspensión se agita durante 30 minutos, después se filtra y se lava con 300 mL de etanol, seguido de 500 mL de diclorometano bajo nitrógeno. El producto en bruto (4) se seca bajo flujo de nitrógeno hasta que se obtiene un peso constante (150 g). El compuesto del producto en bruto (4) se aisló como un producto sólido (ensayo de HPLC = 70%, rendimiento = 80%).

Purificación de 4,4-dióxido de (2*S*,3*S*,5*R*)-3-metil-3-((3-metil-1*H*-1,2,3-triazol-3-ilo-1-il)metil)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxilato (4),

En un matraz de fondo redondo se cargan 800 mL de dimetilformamida, la temperatura se ajusta a +20/25°C después se carga el Compuesto 4 en bruto (150 g) obtenido anteriormente mediante el uso de 100 mL de dimetilformamida para facilitar la transferencia. La mezcla se agita durante 5 minutos y se obtiene una solución, a continuación y después de unos pocos minutos tiene lugar la cristalización. La suspensión se agita durante aproximadamente 3 horas, después se enfría a 0/+5°C y se agita durante otras 3 horas.

El sólido se filtra y se lava con 300 mL de dimetilformamida previamente enfriada a 0/+5°C. El compuesto 4 se suspende después en 700 mL de acetato de etilo y la temperatura se ajusta a +40/45°C. La suspensión se agita durante 30 minutos, después el sólido se filtra y se lava con 150 mL de acetato de etilo precalentado a +40/45°C. La suspensión con acetato de etilo se repite dos veces. Finalmente, el Compuesto 4 se seca al vacío a +40°C hasta alcanzar un peso constante (66 g, ensayo de HPLC = 99%, rendimiento = 76%).

Procedimiento estéril de filtración y recristalización del Compuesto 4

En un matraz de fondo redondo se cargan 350 mL de metanol, la temperatura se ajusta a +30/35°C después se cargan 100 g del Compuesto 4 y finalmente se lava el matraz con 60 mL de metanol. Después de 5-10 minutos se obtiene una solución. La solución se diluye con 330 mL de acetona mientras se ajusta la temperatura a +20/+25°C. La solución obtenida se trata con 2,2 g de carbón vegetal durante 20 minutos, después se filtra con un filtro de 0,22 microm y el filtro se lava con una mezcla de 13 mL de metanol y 110 mL de acetona. La temperatura de la solución se ajusta a +30/35°C y bajo agitación vigorosa se cargan 830 mL de acetona en aproximadamente 15-20 minutos. Después de agitar durante 60 minutos a una temperatura de +30/35°C se cargan 1170 mL de acetona en 45-60 minutos. Después, la temperatura se ajusta a +20/25°C en aproximadamente 30-60 minutos y se mantiene durante 30 minutos. El sólido cristalino obtenido se filtra y se lava con 430 mL de acetona. Finalmente, el producto se seca al vacío a +40°C hasta alcanzar un peso constante (se obtienen 83 g de Compuesto 4 con un ensayo de HPLC = 98-99%, rendimiento = 80%).

La Figura 1 es un espectro de XRPD del Compuesto cristalino (4) adquirido en modo de transmisión en un Rigaku MiniFlex 600 con el uso de las siguientes condiciones:

Rayos X	40KVoltios, 15 mA	
Longitud de onda	CuKalfa =>	lambda 1,541862A
Eje de exploración	Theta / 2-Theta	
Intervalo de exploración	5.0000 - 60.0000 deg	
Adquisición de tiempo	60 min	

La Figura 2 es un espectro de Raman del Compuesto cristalino (4) que se ejecuta en un Jasco RFT-600: fuente de luz: Nd-YAG (1064 nm : longitud de onda de excitación).

La Figura 3 es una imagen de microscopía electrónica de barrido del Compuesto cristalino (4) con el uso de un microscopio electrónico de barrido JEOL JSM 5500 LV, que funciona a 30 kV en bajo vacío (30 Pa) con la técnica de electrones retrodispersados.

Ejemplo Comparativo 1

La etapa de sililación (i) del Esquema 2 se realizó mediante el uso de relaciones molares variables del agente de sililación N,O-bis (BSA).

La sililación con el uso de 1,2 equivalentes de BSA a 20-25°C como se describe en el documento WO 2008/010048 resulta en la formación de un producto secundario no identificado, observable en LC-MS como se ilustra en la Figura 4.

Con referencia a la Tabla 1, la cantidad de esta impureza puede reducirse en gran medida mediante el uso de un equivalente molar inferior de BSA.

Tabla 1

Equivalentes de BSA	Temperatura	Relación % de Impureza / producto sililado
1.2	+30/35°C	24
1.8	0/5°C	73
0.5	+40/42°C	1.5

Ejemplo comparativo 2

La etapa de metilación (ii) del Esquema 2 se realizó mediante el uso de yodometano, como se describe en el documento WO 2008/010048 y metil tosilato. Con referencia a la Tabla 2, las reacciones que usan triflato de metilo son mucho más rápidas, proporcionan un mayor rendimiento, pueden realizarse a temperaturas mucho más bajas y requieren una cantidad más pequeña de agente de metilación que el tosilato de metilo o el yodometano. Además, el uso de triflato de

metilo a una temperatura relativamente baja evita problemas de seguridad derivados de la toxicidad de los agentes de metilación usados a una temperatura relativamente alta, tal como el uso de yodometano en o por encima de su punto de ebullición.

5 Tabla 2

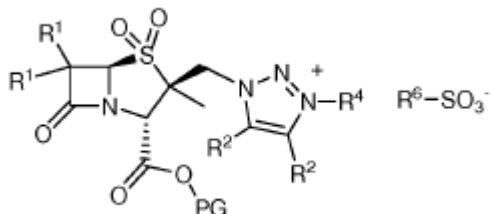
Agente de metilación	Disolvente	Equivalentes	Tiempo de reacción	Temperatura	rendimiento
Yodometano	Acetona	7,2	22 h	+45/48°C	44,3%
MeOTs	Acetona	7,2	25 h	+45/48°C	54,1%
MeOTf	Acetona	1,4	30 min.	0/+5°C	98,0%
MeOTf	Acetona	1,4	30 min.	+10/15°C	68,0%
MeOTf	THF	1,4	30 min.	+15/20°C	67,0%
MeOTf	CH ₂ Cl ₂	1,4	30 min.	0/+5°C	98,0%

20 Ejemplo Comparativo 3

La etapa de desilación (iii) del Esquema 2 se intentó usar con una gama de alcoholes tales como metanol, etanol y 2-propanol. Este enfoque condujo a la recuperación del producto en forma de aceite o gel. Estos aceites o gel se trataron con diferentes disolventes, tales como ACN, THF y acetona, que dieron una disolución completa y no se pudo recuperar material sólido. El uso de éter dietílico, tolueno, hexano y heptano condujo a otros geles y no se pudo recuperar ningún sólido. Se intentaron bases para ajustar el pH a la neutralidad. Para este propósito se probaron la solución de NaOH, AcONa (como tal y en soluciones acuosas y orgánicas) y 2-etilhexanoato de sodio (como tal o en soluciones orgánicas). El uso de hidróxido de sodio en solución acuosa condujo al producto en gel y mucilaginoso. AcONa como tal, no originó precipitación de ningún sólido. Se obtuvo un material sólido que contiene el Compuesto 4 con el uso de una mezcla de 2-etilhexanoato de sodio y etanol como se describió en el Ejemplo anterior.

Reivindicaciones

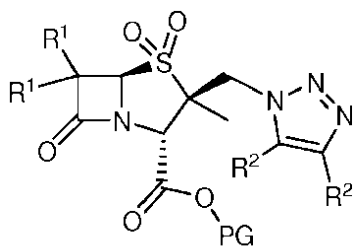
1. Un método para formar un compuesto de fórmula (IIIa):



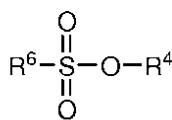
Fórmula (IIIa)

en donde:

R¹ en cada caso se selecciona independientemente de H, halógeno, amino, alquilo C₁₋₅, alqueno C₂₋₅ y alquino C₂₋₅;
 R² en cada caso se selecciona independientemente de H, halógeno, amino, alquilo C₁₋₅, alqueno C₂₋₅ y alquino C₂₋₅;
 R⁴ es alquilo C₁₋₅; y
 R⁶ es un fluoroalquilo C₁₋₅; y
 PG es un grupo protector,
 el método comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IIa) con un compuesto de fórmula (VIII)

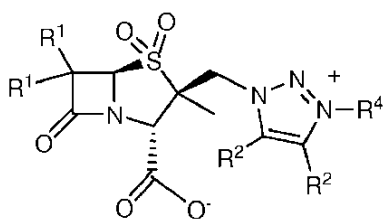


(IIa)



(VIII)

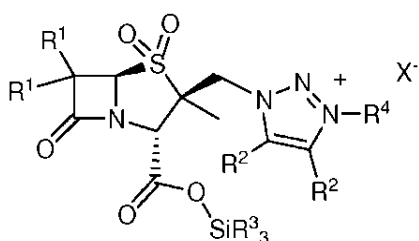
2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 en donde PG es un grupo de fórmula SiR³₃ en donde R³ en cada caso se selecciona independientemente de hidrocarbilo C₁₋₁₀ o alcoxi C₁₋₅.
3. Un método de acuerdo con la reivindicación 2 en donde R³ en cada caso se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₅, alcoxi C₁₋₅, fenilo, y alquil fenilo-C₁₋₄.
4. Un método de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde R⁴ es metilo.
5. Un método de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde R⁶ es un perfluoroalquilo C₁₋₅.
6. Un método de acuerdo con la reivindicación 5 en donde R⁶ es trifluorometilo.
7. Un método de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde la reacción se realiza en un disolvente polar, aprótico.
8. Un método de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde la reacción se realiza a una temperatura de no más de 10°C.
9. Un método de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, que comprende además un método para formar un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

en donde R¹ en cada caso se selecciona independientemente de H, halógeno, amino, alquilo C₁₋₅, alquenilo C₂₋₅ y alquinilo C₂₋₅; R² en cada caso se selecciona independientemente de H, halógeno, amino, alquilo C₁₋₅, alquenilo C₂₋₅ y alquinilo C₂₋₅; y R⁴ es alquilo C₁₋₅;

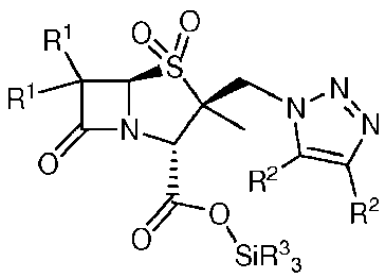
el método comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) con una sal de 2-etilhexanoato:



(III)

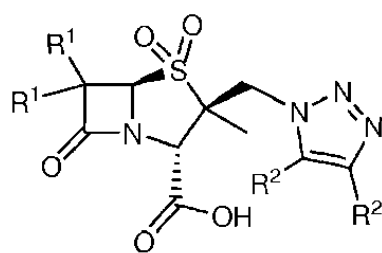
en donde X⁻ es un anión R⁶-SO₃⁻; R⁶ es fluoroalquilo C₁₋₅; y cada R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrocarbilo C₁₋₁₀ y alcoxi C₁₋₅; en donde el compuesto de fórmula (III) se forma mediante el método de cualquier reivindicación anterior y en donde PG de fórmula (IIIa) es un grupo de fórmula SiR₃.

10. Un método de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la sal de 2-etilhexanoato es un 2-etilhexanoato metálico.
11. Un método de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el metal es un álcali.
12. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9-11 en donde el compuesto de fórmula (III) se adiciona a una solución de la sal de 2-etilhexanoato
13. Un método de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, que comprende además un método para formar un compuesto de fórmula (II)

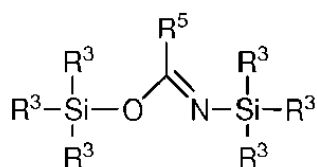


(II)

en donde R¹ en cada caso se selecciona independientemente de H, halógeno, amino, alquilo C₁₋₅, alquenilo C₂₋₅ y alquinilo C₂₋₅; R² en cada caso se selecciona independientemente de H, halógeno, amino, alquilo C₁₋₅, alquenilo C₂₋₅ y alquinilo C₂₋₅; y R³ en cada caso se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi C₁₋₅ e hidrocarbilo C₁₋₁₀; el método que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I) con menos de un equivalente molar de un compuesto de fórmula (V)



(I)



(V)

en donde R^5 es alquil C_{1-5} ;

en donde el compuesto de fórmula (II) formado se usa en el método de cualquier reivindicación anterior y en donde PG de fórmula (IIa) es un grupo de fórmula SiR^3_3 .

FIGURA1

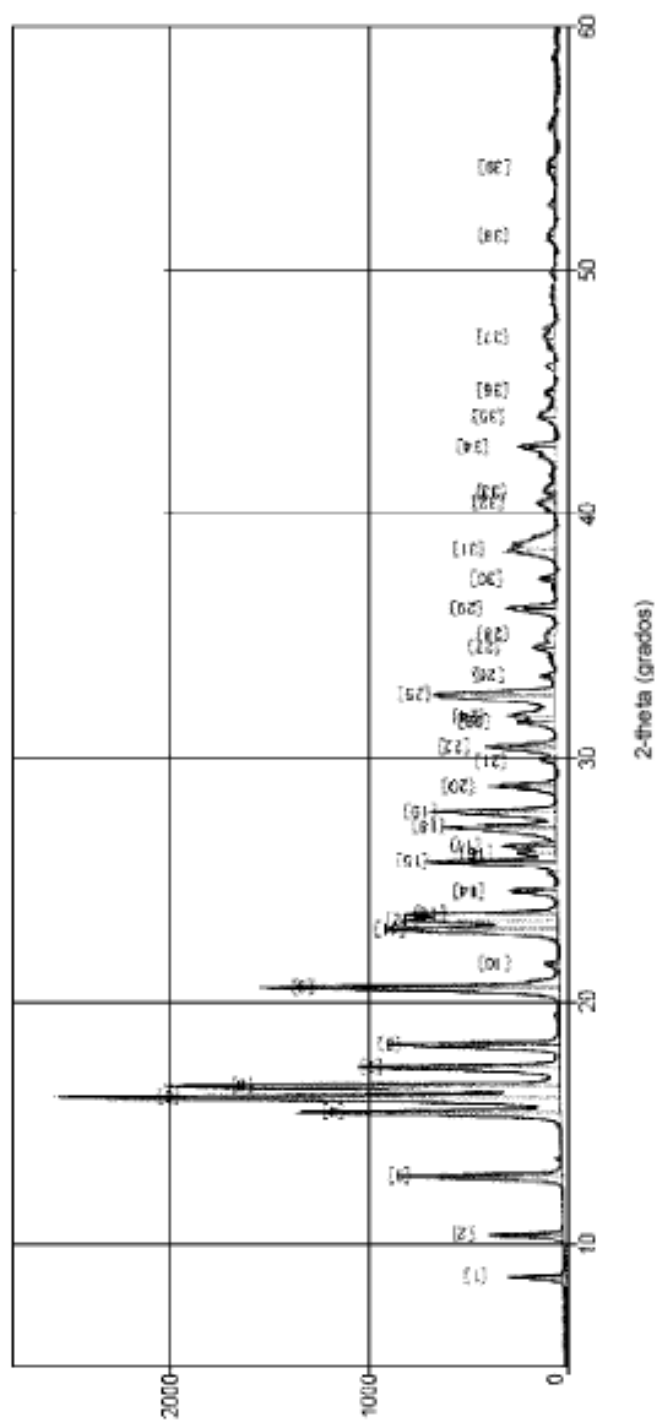


FIGURA 2

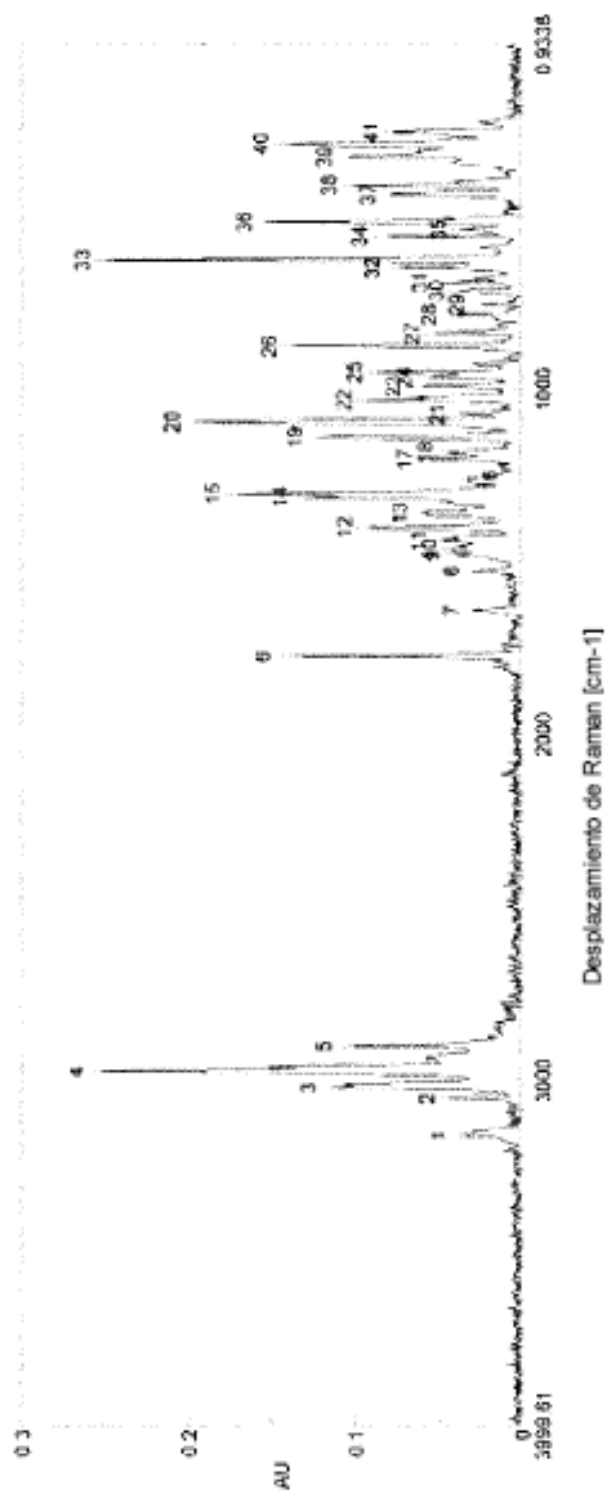


FIGURA 3

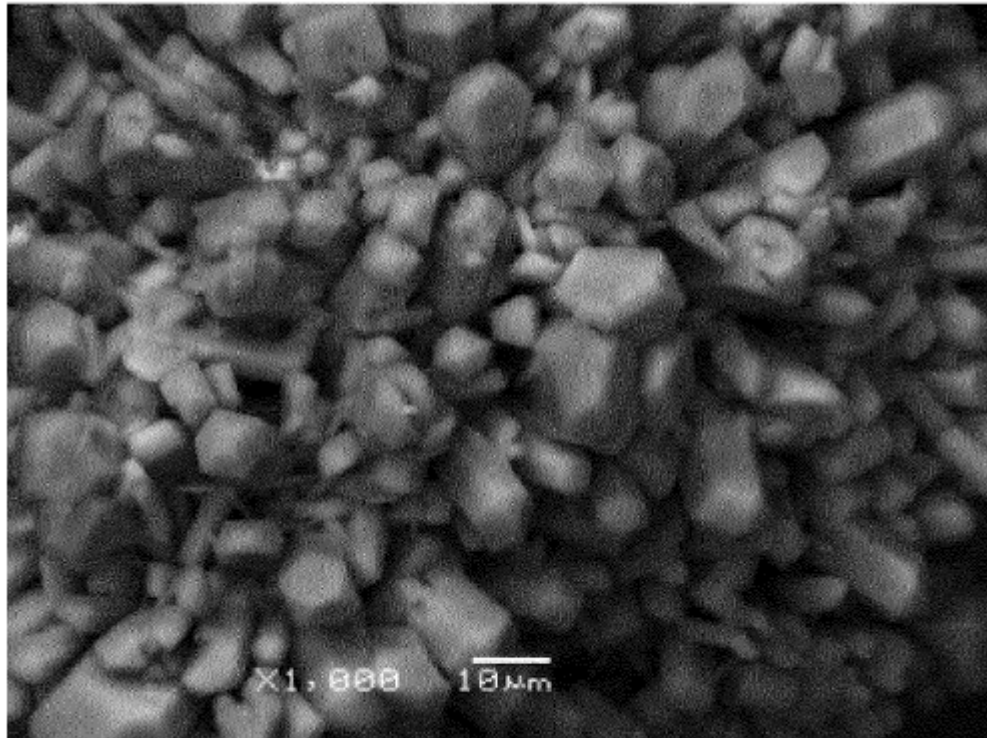


FIGURA 4

