

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 374 379**

51 Int. Cl.:
C07C 205/55 (2006.01)
C07C 205/44 (2006.01)
C07C 309/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **10001844 .9**
96 Fecha de presentación: **12.01.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **2206697**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.07.2010**

54 Título: **SÍNTESIS EXO Y DIASTEREOSELECTIVA DE ANÁLOGOS DE HIMBACINA.**

30 Prioridad:
14.01.2005 US 644464 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.02.2012

73 Titular/es:
**SCHERING CORPORATION
2000 GALLOPING HILL ROAD
KENILWORTH, NJ 07033-0530, US**

72 Inventor/es:
**Wu, George G.;
Sudhakar, Anantha;
Wang, Tao;
Xie, Ji;
Chen, Frank Xing;
Poirier, Marc;
Huang, Mingsheng;
Sabesen, Vijay;
Kwok, Daw-long;
Cui, Jian;
Yang, Xiaojing;
Thiruvengadam, Tiruvettipuram K. y
Liao, Jing**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

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).

ES 2 374 379 T3

DESCRIPCIÓN

Síntesis exo y diastereoselectiva de análogos de himbacina.

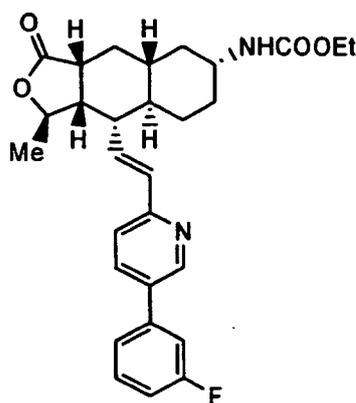
Campo de la Invención

5 Esta solicitud desvela intermedios que son adecuados para su uso en un procedimiento para la preparación de análogos de himbacina útiles como antagonistas del receptor de trombina. El procedimiento se basa en parte en el uso de una epimerización dinámica promovida por bases de un centro nitro quiral. La invención desvelada en el presente documento se refiere a las desveladas en las solicitudes de patente pendientes junto con la presente que corresponden a las siguientes solicitudes de patente provisionales: N° de serie 60/643.932; N° de serie 60/643.927; y N° de serie 60/644.428, las cuatro presentadas en la misma fecha.

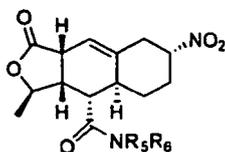
Antecedentes de la Invención

10 Se sabe que la trombina tiene una diversidad de actividades en diferentes tipos de células y se sabe que los receptores de trombina están presentes en dichos tipos de células como plaquetas humanas, células de músculo liso vascular, células endoteliales y fibroblastos. Los antagonistas del receptor de trombina pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos tromboticos, inflamatorios, ateroscleróticos y fibroproliferativos, así como otros trastornos
15 en los que la trombina y su receptor tienen una función patológica. Véase, por ejemplo, el documento U.S. 6.063.847.

Un antagonista del receptor de trombina es un compuesto de fórmula:

**11**

20 Este compuesto es un antagonista del receptor de trombina biodisponible obtenido a partir de himbacina. El Compuesto **11** puede sintetizarse a partir del Compuesto **1**:

**1**

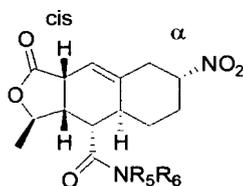
en el que cada uno de R_5 y R_6 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en grupos H, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo y heteroarilo.

25 Los procedimientos para la síntesis de antagonistas del receptor de trombina análogos a himbacina similares se desvelan en la Pat. de Estados Unidos N° 6.063.847, y la Publicación de Estados Unidos N° 2003/0216437, los procedimientos del uso de antagonistas del receptor de trombina se desvelan en la Publicación de Estados Unidos N° 2004/0192753, y la síntesis de la sal bisulfato de un análogo de himbacina particular se desvela en la Publicación de Estados Unidos N° 2004/0176418. Un procedimiento para preparar el Compuesto **11** a partir del Compuesto **1** proporciona un rendimiento mejorado y la eliminación de la necesidad de un intermedio quiral.

30

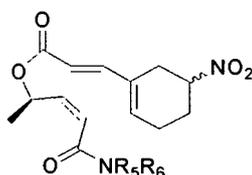
Resumen de la Invención

Un procedimiento a modo de ejemplo para preparar el Compuesto 1:

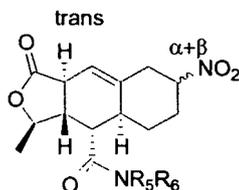
**1**

dicho procedimiento comprende las etapas de:

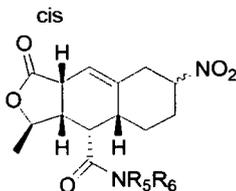
- 5 (a) ciclar el Compuesto 2 en un primer disolvente a una temperatura elevada

**2**

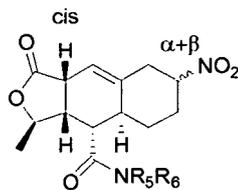
- 10 en la que cada uno de R₅ y R₆ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en grupos H, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heterocíclicos y heteroarilo, o R₅ y R₆, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un compuesto heterocíclico de 3 a 6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos, para producir una primera mezcla de isómeros exo

**29,**

teniendo dichos isómeros trans-[5,6]-anillo-uni6n y endo:

**29A;**

- 15 (b) epimerizar dicha dicho trans-[5,6]-anillo-uni6n en el Compuesto 29 tratando en primer lugar dicha mezcla con una primera base para producir una segunda mezcla que comprenda el is6mero cis-[5,6]-anillo-uni6n-nitro- α y el is6mero cis-[5,6]-anillo-uni6n-nitro- β del Compuesto 30:



30;

y

(c) tratar dicha segunda mezcla con un segundo disolvente, haciendo que dicho isómero α del Compuesto **30** precipite para producir el Compuesto **1**.

5 En otra realización, el procedimiento anterior comprende adicionalmente la etapa de tratar dicha segunda mezcla con una segunda base, dando como resultado una resolución dinámica de dicha segunda mezcla, en la que dicho isómero β de Compuesto **30** se convierte en un isómero α de Compuesto **30**, y el isómero α del Compuesto **30** se precipita para producir el Compuesto **1**.

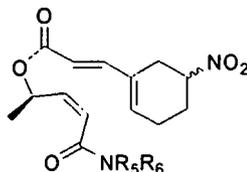
10 En otra realización, dicho primer disolvente se selecciona entre el grupo que consiste en xileno, N-metilpirrolidiona, dimetilsulfóxido, difenil éter, dimetilacetamida y mezclas de 2 o más de los mismos.

En otra realización, dicha temperatura es entre aproximadamente 70 y aproximadamente 190 °C, preferentemente entre aproximadamente 80 y aproximadamente 170 °C, más preferentemente entre aproximadamente 100 y aproximadamente 160 °C, todavía más preferentemente entre aproximadamente 120 y aproximadamente 150 °C.

15 En otra realización, dicha primera base se selecciona entre el grupo que consiste en trietilamina, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno, 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno y mezclas de 2 o más de los mismos.

En otra realización, dicho segundo disolvente se selecciona entre el grupo que consiste en alcoholes, éteres, cetonas, ésteres, xileno, N-metilpirrolidiona y mezclas de 2 o más de los mismos.

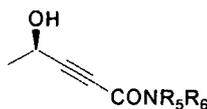
Un procedimiento a modo de ejemplo para preparar el Compuesto **2**:



2

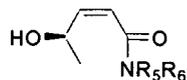
20 en el que cada uno de R_5 y R_6 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en grupos H, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heterocíclicos y heteroarilo, o R_5 y R_6 , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un compuesto heterocíclico de 3 a 6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos, comprende:

25 (a) convertir (R)-butinol en el Compuesto **3**:



3;

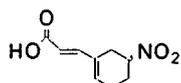
(b) reducir el Compuesto **3** para producir el Compuesto **4**:



4;

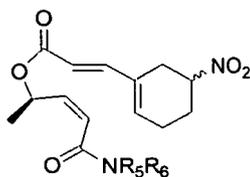
y,

(c) hacer reaccionar el Compuesto **4** con el Compuesto **6**:



5 para producir el Compuesto **2**.

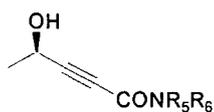
Un procedimiento a modo de ejemplo para preparar el Compuesto **2**:



2,

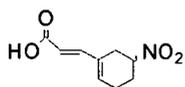
10 en el que cada uno de R_5 y R_6 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en grupos H, alquilo, alquenoilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heterocíclicos y heteroarilo, o R_5 y R_6 , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un compuesto heterocíclico de 3 a 6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos, comprende:

(a) convertir (R)-butinol en el Compuesto **3**:



3;

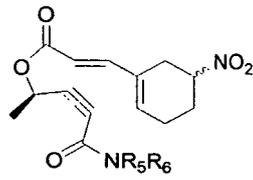
(b) hacer reaccionar el Compuesto **3** con el Compuesto **6** para producir el Compuesto **7**:



6;

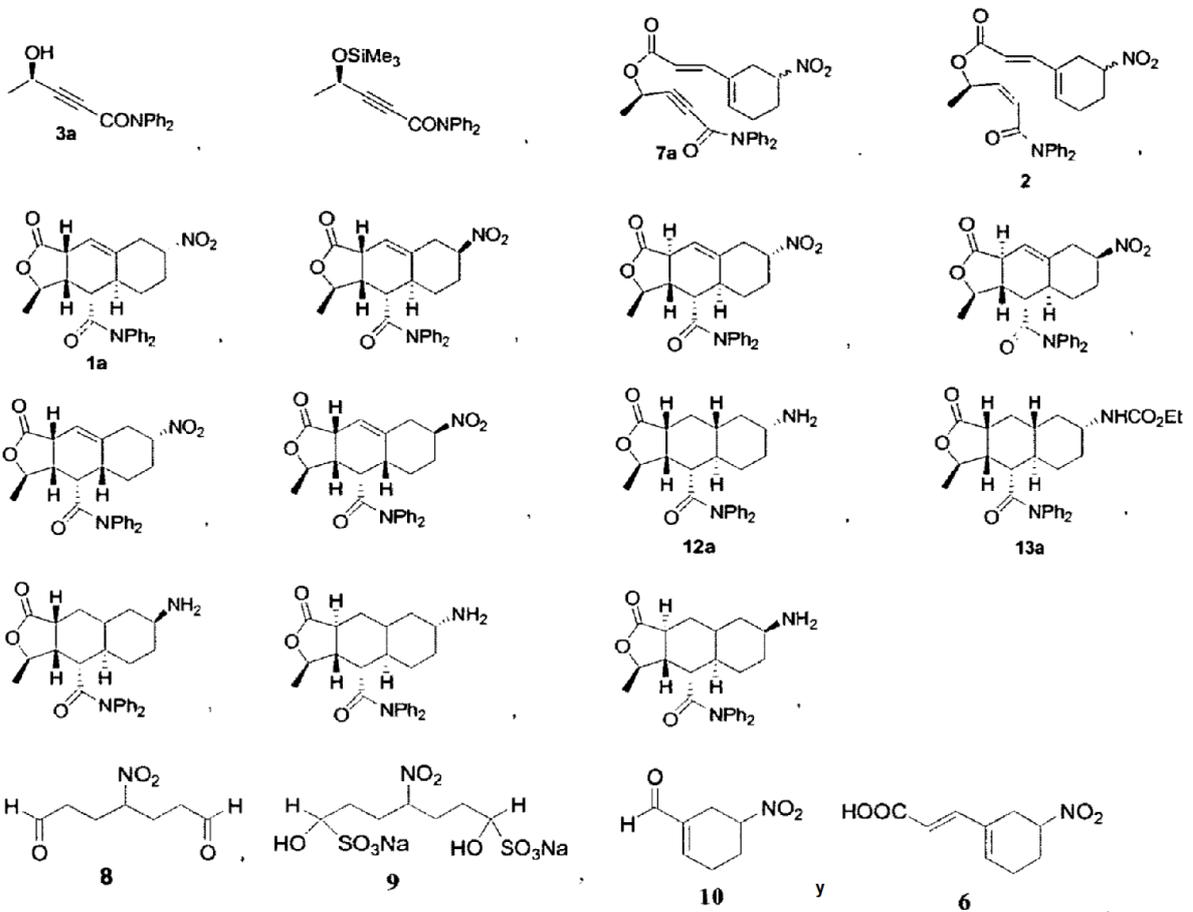
15

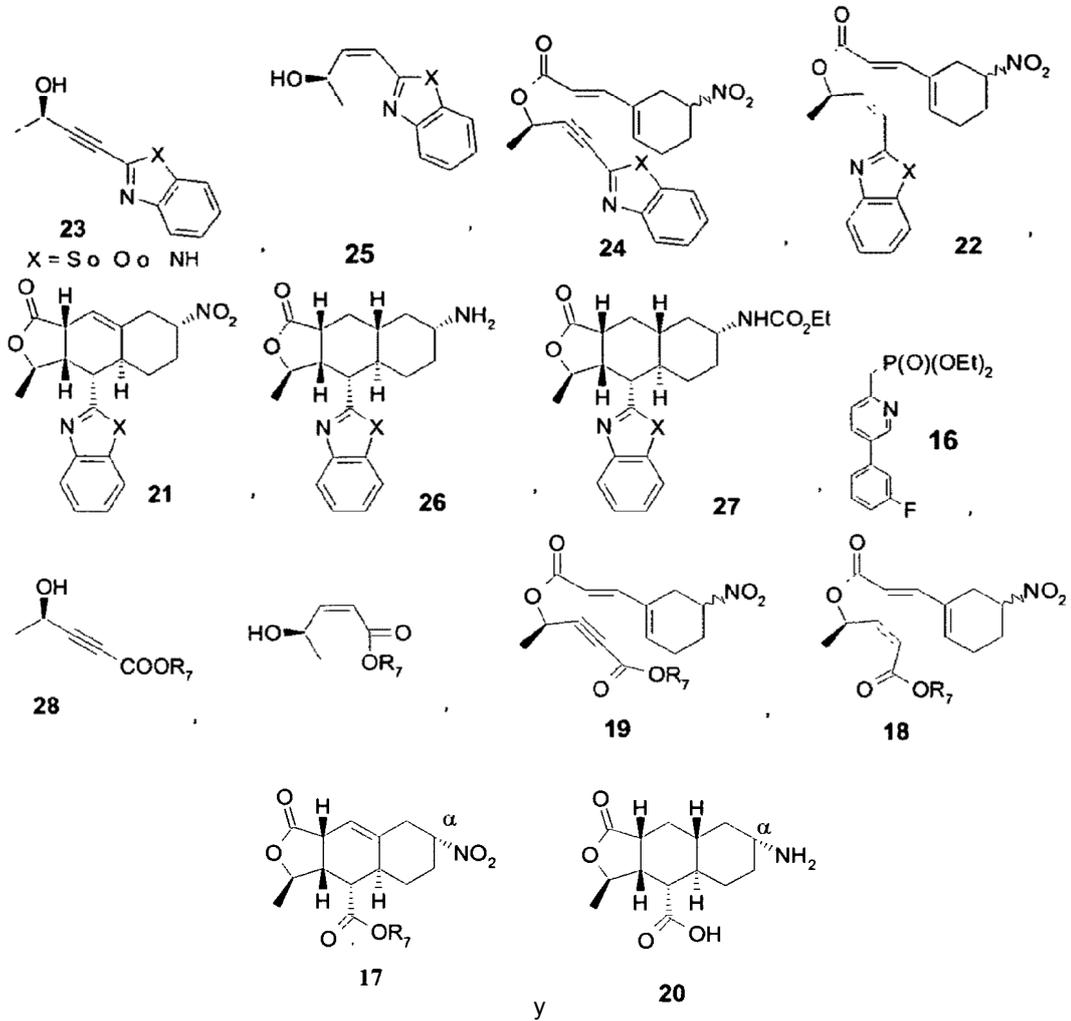
(c) reducir el Compuesto **7** para producir el Compuesto **2**:



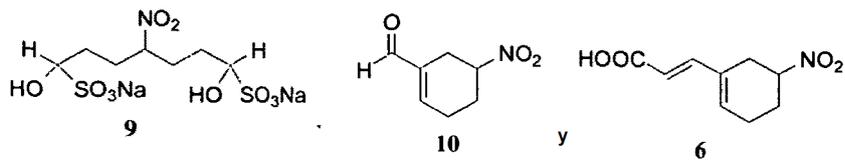
7.

Los siguientes compuestos son útiles como intermedios en los procedimientos anteriores:

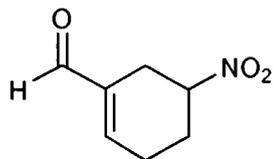




La presente invención proporciona los siguientes compuestos:



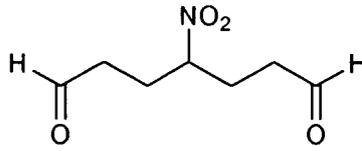
5 La invención también proporciona un procedimiento para preparar el Compuesto **10**:



10,

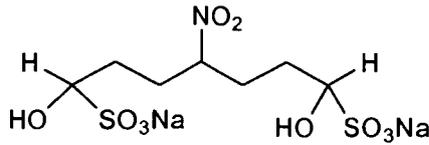
cuyo procedimiento comprende:

(a) hacer reaccionar acroleína con CH_3NO_2 en presencia de una base inorgánica en un alcohol $\text{C}_1\text{-C}_8$ para producir el Compuesto **8** en bruto:



8;

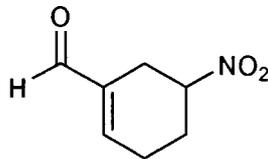
(b) hacer reaccionar el Compuesto **8** en bruto con un bisulfito de metal para producir el Compuesto **9**:



9;

- 5 (c) tratar el Compuesto **9** con un compuesto alquil carbonilo C₁ a C₆ y una base de carbonato en un sistema de disolvente bifásico para producir el Compuesto **8** purificado; y
 (d) hacer reaccionar dicho Compuesto **8** purificado con una amina secundaria y un ácido carboxílico en un primer disolvente para producir el Compuesto **10**,

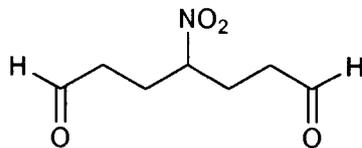
La invención también proporciona un proceso para preparar el Compuesto **10**:



10,

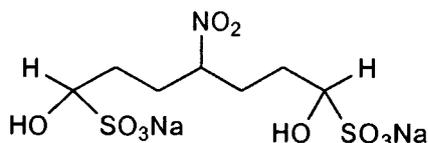
10 cuyo procedimiento comprende:

(a) hacer reaccionar acroleína con CH₃NO₂ para producir el Compuesto **8**:



8;

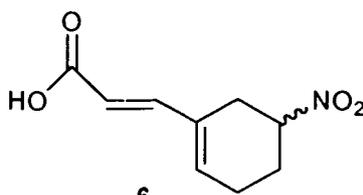
(b) hacer reaccionar el Compuesto **8** con Na₂S₂O₅ para producir el Compuesto **9**:



9;

y
(c) hacer reaccionar el Compuesto **9** con un ácido para producir el Compuesto **10**.

La invención también proporciona un proceso para preparar el Compuesto **6**:



6,

5
cuyo procedimiento comprende preparar el Compuesto **10** mediante un procedimiento como se ha descrito anteriormente y convertir el Compuesto **10** en el Compuesto **6**.

Se conseguirá un mayor entendimiento de la invención a partir de la siguiente descripción detallada de la invención.

Descripción de la Invención

10 Las siguientes definiciones y términos se usan en el presente documento o las conoce de algún otro modo un experto en la técnica. Excepto cuando se indique otra cosa, las definiciones se aplican a lo largo de toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones. Pueden usarse nombres químicos, nombres comunes y estructuras químicas de forma intercambiable para describir la misma estructura. Estas definiciones se aplican independientemente de si se usa un término por sí mismo o junto con otros términos, a menos que se indique otra cosa. Por lo tanto, la definición de "alquilo" se aplica a "alquilo", así como a las porciones "alquilo" de "hidroxialquilo", "haloalquilo", "alcoxi", etc.

15 A menos que se conozca, indique o muestre otra cosa, el punto de unión para un sustituyente de término múltiple (dos o más términos que se combinan para identificar un solo resto) a una estructura objeto se realiza a través del último término nombrado del sustituyente de términos múltiples. Por ejemplo, un sustituyente cicloalquilalquilo se una a una estructura determinada a través a la última porción "alquilo" del sustituyente (por ejemplo, estructura-alquilcicloalquilo).

20 La identidad de cada variable aparece más de una vez en una fórmula y puede seleccionarse independientemente a partir de la definición para esa variable, a menos que se indique otra cosa.

25 A menos que se indique, muestre o se conozca que es lo contrario, todos los átomos ilustrados en las fórmulas químicas para los compuestos covalentes poseen valencias normales. Por lo tanto, los átomos de hidrógeno, dobles enlaces, triples enlaces y estructuras de anillos no necesitan representarse expresamente en una fórmula química general.

30 Cuando sea apropiado, los dobles enlaces pueden representarse por la presencia de paréntesis alrededor de un átomo en una fórmula química. Por ejemplo, una funcionalidad carbonilo, -CO-, también puede representarse en una fórmula química por -C(O)-, o -C(=O)-. Un experto en la técnica podrá determinar la presencia o ausencia de dobles (y triples enlaces) en una molécula unida covalentemente. Por ejemplo, se reconoce fácilmente que una funcionalidad carboxilo puede representarse por -COOH, -C(O)OH, -C(=O)OH o -CO₂H.

El término "heteroátomo", como se usa en el presente documento, significa un átomo de nitrógeno, azufre u oxígeno. Los heteroátomos múltiples en el mismo grupo pueden ser iguales o diferentes.

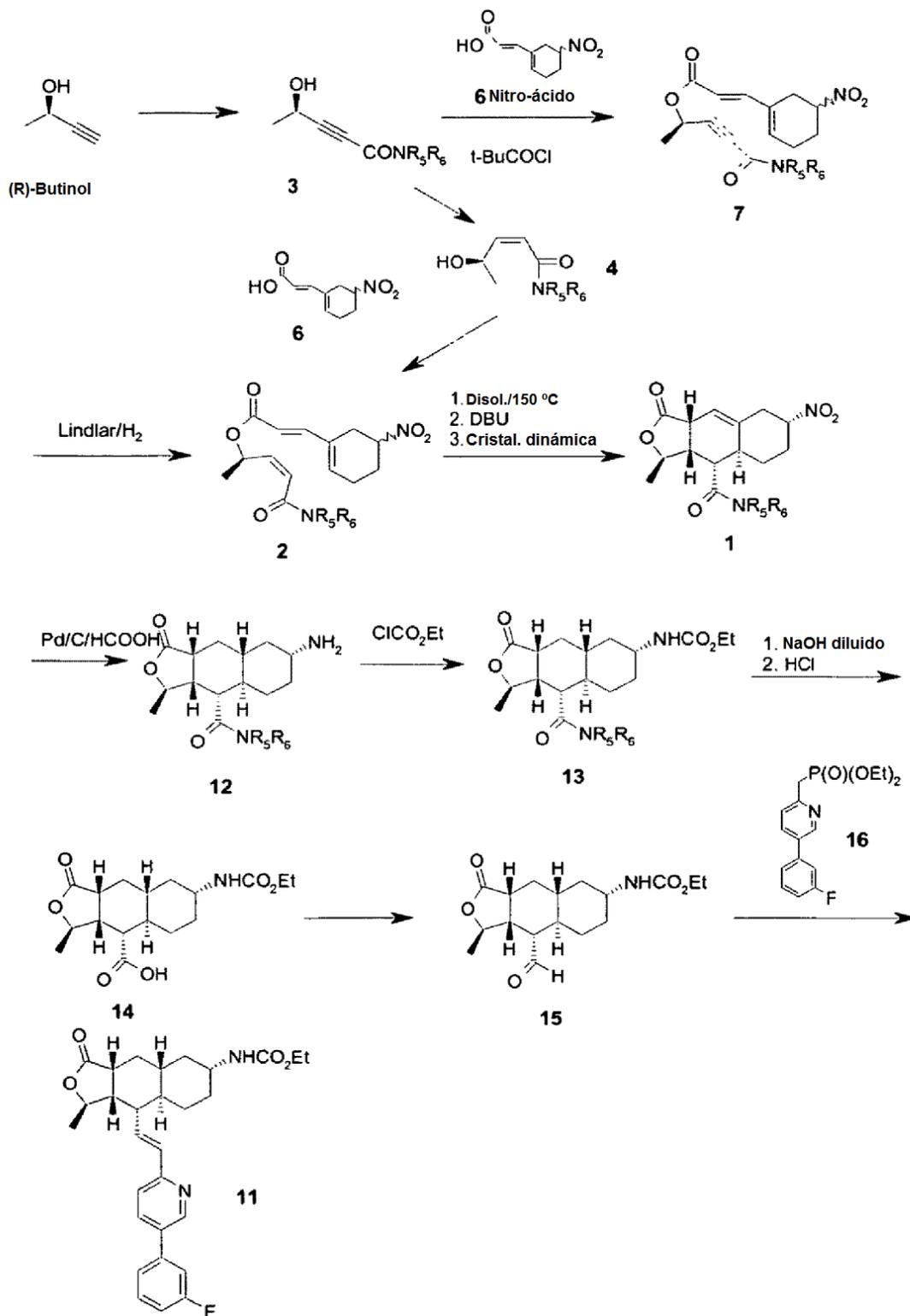
35 Como se usa en este documento, el término "alquilo" significa un grupo hidrocarburo alifático que puede ser lineal o ramificado y comprende de 1 a aproximadamente 24 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo preferidos comprenden de 1 a aproximadamente 15 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo más preferidos comprenden de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. "Alquilo inferior" significa grupos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono en la cadena. "Ramificado" significa que uno o más grupos alquilo inferior, tales como

- metilo, etilo o propilo, están unidos en una cadena de alquilo lineal. El alquilo puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, arilo, cicloalquilo, ciano, hidroxilo, alcoxi, alquilio, amino, -NH(alquilo), -NH(cicloalquilo), -N(alquilo)₂ (cuyos alquilos pueden ser iguales o diferentes), carboxi y -C(O)O-alquilo. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilo adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, heptilo, nonilo, decilo, fluorometilo, trifluorometilo y ciclopropilmetilo.
- "Alquenilo" significa un grupo hidrocarburo alifático (cadena de carbono lineal o ramificada) que comprende uno o más dobles enlaces en la cadena y que puede estar conjugado o sin conjugado. Los grupos alquenilo útiles pueden comprender de 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono en la cadena, preferentemente de 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena, y más preferentemente de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. El grupo alquenilo puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, cicloalquilo, ciano y alcoxi. Los ejemplos no limitantes de grupos alquenilo adecuados incluyen etenilo, propenilo, n-butenilo, 3-metilbutenilo y n-pentenilo.
- Cuando una cadena alquilo o alquenilo se une a dos variables diferentes y, por lo tanto, es bivalente, se usan los términos alquilenilo y alquenilenilo, respectivamente.
- "Alcoxi" significa un grupo alquil-O- en el que el grupo alquilo es como se ha descrito previamente. Los grupos alcoxi útiles pueden comprender de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono, preferentemente de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de grupos alcoxi adecuados incluyen metoxi, etoxi e isopropoxi. El grupo alquilo del alcoxi está unido a un resto adyacente a través del oxígeno de éter.
- El término "cicloalquilo" como se usa en el presente documento, significa un anillo carbocíclico sin sustituir o sustituido, saturado, estable, no aromático químicamente posible que tiene preferentemente de tres a quince átomos de carbono, más preferentemente, de tres a ocho átomos de carbono. El radical del anillo de cicloalquil carbono está saturado o puede estar condensado, por ejemplo, benzocondensado, con uno a dos anillos cicloalquilo, aromáticos, heterocíclicos o heteroaromáticos. El cicloalquilo puede estar unidos en cualquier átomo de carbono endocíclico que dé como resultado una estructura estable. Los anillos carbocíclicos preferidos tienen de cinco a seis carbonos. Los ejemplos de radicales cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o similares.
- "Alquinilo" significa un grupo hidrocarburo alifático que comprende al menos un triple enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado, y que comprende de aprox. 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquinilo preferidos tienen de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 átomos de carbono en la cadena; y más preferentemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena.
- Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior, tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena alquinilo lineal. Los ejemplos no limitantes de grupos alquinilo adecuados incluyen etinilo, propinilo, 2-butinilo, 3-metilbutinilo, n-pentinilo y decinilo. El grupo alquinilo puede estar sustituido por uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, arilo y cicloalquilo.
- El término "arilo", como se usa en el presente documento, significa un sistema de anillos carbocíclico sustituido o sin sustituir, aromático mono o bicíclico, químicamente posible que tiene de uno a dos anillos aromáticos. El resto arilo tendrá generalmente de 6 a 14 átomos de carbono con todos los átomos de carbono sustituibles disponibles del resto arilo que se desea como posibles puntos de unión. Los ejemplos representativos incluyen fenilo, toliilo, xililo, cumenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, indenilo o similares. Si se desea, el resto carbocíclico puede estar sustituido con de uno a cinco, preferentemente, de uno a tres, restos, tales como mono a pentahalo, alquilo, trifluorometilo, fenilo, hidroxilo, alcoxi, fenoxi, amino, monoalquilamino, dialquilamino o similares.
- "Heteroarilo" significa un sistema de anillos monocíclico o multicíclico aromático de aproximadamente 5 a aproximadamente 14 átomos en el anillo, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, en el que uno o más de los átomos en el sistema de anillos es/son átomos distintos de carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre. Los grupos heteroarilo mono y policíclico (por ejemplo, bicíclicos) pueden estar sin sustituir o sustituidos con una pluralidad de sustituyentes, preferentemente, de uno a cinco sustituyentes, más preferentemente, uno, dos o tres sustituyentes (por ejemplo, mono- a pentahalo, alquilo, trifluorometilo, fenilo, hidroxilo, alcoxi, fenoxi, amino, monoalquilamino, dialquilamino, o similares). Normalmente, un grupo heteroarilo representa un grupo cíclico químicamente posible de cinco o seis átomos, o un grupo bicíclico químicamente posible de nueve o diez átomos, al menos uno de los cuales es carbono, y que tiene al menos un átomo de oxígeno, azufre o nitrógeno interrumpiendo un anillo carbocíclico que tiene un número suficiente de electrones pi (n) para proporcionar un carácter aromático. Grupos heteroarilo (heteroaromáticos) representativos son grupos piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, furanilo, benzofuranilo, tienilo, benzotienilo, tiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, isotiazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, oxazolilo, pirrolilo, isoxazolilo, 1,3,5-triazinilo y indolilo.
- La expresión "anillo heterocíclico" o "heterociclo", como se usa en el presente documento, significa un anillo sin sustituir o sustituido, saturado, insaturado o aromático, químicamente posible, que comprende átomos de carbono y uno o más heteroátomos en el anillo. Los anillos heterocíclicos pueden ser monocíclicos o policíclicos. Los anillos monocíclicos preferentemente contienen de tres a ocho átomos en la estructura de anillos, más preferentemente, de cinco a siete átomos. Los sistemas de anillos policíclicos que consisten en dos anillos preferentemente contienen de

- 5 seis a diecisiete átomos, más preferentemente, de diez a doce átomos. Los sistemas de anillos policíclicos que consisten en tres anillos contienen preferentemente de trece a diecisiete átomos, más preferentemente, catorce o quince átomos. Cada anillo heterocíclico tiene al menos un heteroátomo. A menos que se indique otra cosa, los heteroátomos pueden seleccionarse cada uno independientemente entre el grupo que consiste en átomos de nitrógeno, azufre y oxígeno.
- Las expresiones "Hal", "halo", "halógeno" y "haluro", como se usan en el presente documento, significan un radical de un átomo de cloro, bromo, flúor o yodo. Los cloruros, bromuros y fluoruros son los haluros preferidos.
- El término "carbonato", como se usa en este documento, se entiende que incluye bicarbonatos.
- 10 El término "isómeros", como se usa en este documento, se entiende que significa una de dos o más moléculas que tienen el mismo número y tipo de átomos y, por lo tanto, el mismo peso molecular, pero que difieren con respecto a la disposición o configuración de los átomos.
- El término "epimerización", como se usa en este documento, se entiende que significa convertir un isómero en otro, en el que es la posición relativa de un H adjunto que difiere entre los dos isómeros.
- 15 El término "precipitar", como se usa en este documento, se entiende que significa separar de la solución en forma de un sólido.
- La expresión "resolución dinámica", como se usa en este documento, se entiende que significa un procedimiento en el que una conversión de un primer isómero en un segundo isómero del mismo compuesto en una solución se realiza de forma termodinámica por la disminución del segundo isómero de la solución por precipitación del segundo isómero.
- 20 Se definen las siguientes abreviaturas: EtOH es etanol; Me es metilo; Et es etilo; Bu es butilo; n-Bu es *normal-butilo*, t-Bu es *terc-butilo*, OAc es acetato; KOt-Bu es *terc-butóxido potásico*; NBS es *N-bromo succinimida*; NMP es *1-metil-2-pirrolidinona*; DMAP es *4-dimetilaminopiridina*; THF es *tetrahidrofurano*; DBU es *1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno*; DMA es *N,N-dimetilacetamida*; n-Bu₄NBr es *bromuro de tetrabutilamonio*; n-Bu₄NOH es *hidróxido de tetrabutilamonio*, n-Bu₄NHSO₄ es *sulfato ácido de tetrabutilamonio*, y "equiv." o "eq." significa equivalentes.
- 25 "n", como se usa en el presente documento, se entiende que es un número entero que tiene un valor que incluye el intervalo que se enumera a partir de entonces. Por lo tanto, tanto "n está entre 0 y 4" como "n varía de 0-4" significan que n puede tener cualquiera de los valores 0, 1, 2, 3 ó 4.

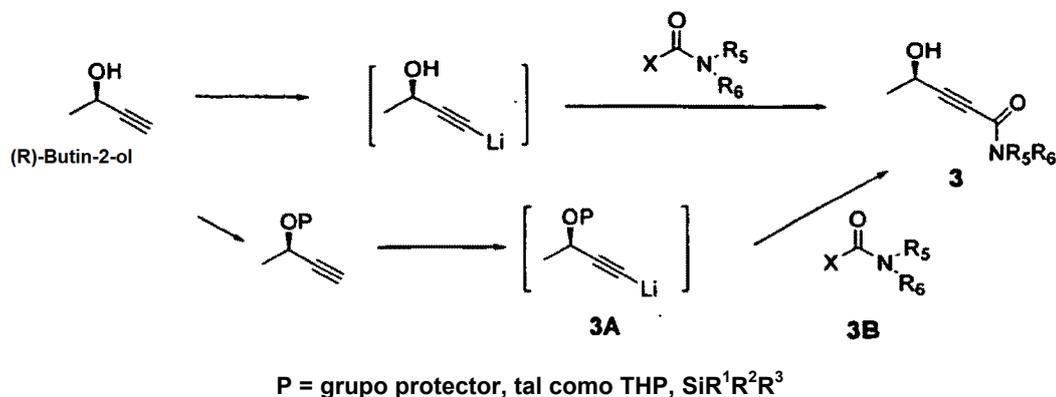
Síntesis General

- 30 El siguiente esquema resume el procedimiento basado en resolución dinámica para sintetizar el Compuesto **11** a partir del (R)-butinol:

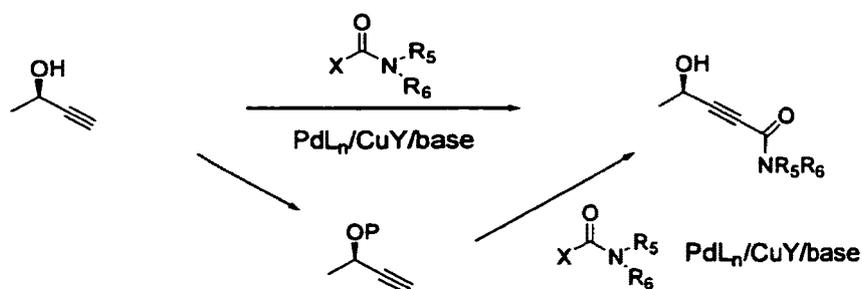


El (R)-butinol puede convertirse en la amida 3 mediante cualquiera de los Procedimientos A o B:

Preparación de la Amida- Procedimiento A:



Preparación de la Amida- Procedimiento B:



5

En cada uno de los procedimientos **A** y **B**, P es un grupo protector, por ejemplo THP o SiR¹R²R³, en el que R¹-R³ puede ser grupos H, alquilo, alquenoilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heterocíclicos y heteroarilo, Y se selecciona entre el grupo que consiste en Cl, Br, I, y R^mCOO, en la que R^m se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, arilo, alquilarilo y arilalquilo, y X es un grupo saliente. A modo de ejemplo, X puede ser halógeno, por ejemplo Cl, Br o I. Como otro ejemplo, X puede seleccionarse entre anillos heterocíclicos, tales como imidazoles. L es un ligando y se selecciona entre PR³, en el que R' se selecciona entre grupos alquilo, arilo, alquilarilo y NR³, y R'' se selecciona entre grupos alquilo, arilo y alquilarilo. n puede variar de 0-8, y preferentemente varía de 0 a 4.

10

El butin-2-ol se desvela, en por ejemplo, el documento U.S. 6.063.847, y los Procedimientos A y B pueden realizarse en el butinol racémico o enantiopuro. El butinol puede combinarse con un ácido mineral, por ejemplo ácido sulfúrico, en un disolvente orgánico, tal como THF y un compuesto, tal como hexildimetilsilazano para proporcionar un grupo protector en el alcohol. Después, el compuesto protegido puede combinarse con una base adecuada. Una base nucleófila preferida es hexil-litio. Después, el compuesto metalado resultante puede amidarse combinándolo con una solución que contiene, por ejemplo, difenilcarbamilimidazol, y desprotegerse, para producir la difenilamida (Compuesto **3**, en el que tanto R₅ como R₆ es fenilo).

15

Después, la amida puede convertirse en el Compuesto **2** a través de cualquiera de dos rutas: a través del alcohol vinílico **4**, o a través de la amida **7**. Por ejemplo, la amida **3** puede combinarse con ácido nítrico **6**. En una realización, la amida **3** reacciona con un anhídrido mixto del ácido nítrico **6** (preparado a partir de **6** y cloruro de pivaloilo en presencia de una base de amina terciaria), en presencia de DMAP para formar el Compuesto **7**. Posteriormente, la amida se somete a condiciones de hidrogenación para producir el Compuesto **2**. Las condiciones de hidrogenación preferidas incluyen hidrógeno presurizado en presencia de un catalizador de hidrogenación. La presión del hidrógeno puede variar de 137,90 a 3447,38 kPa (de 20 a 500 psi), y se prefiere una presión de 689,48 kPa (100 psi). El catalizador de hidrogenación puede ser un catalizador de metal noble, por ejemplo, un catalizador de Lindlar. La hidrogenación se realiza adecuadamente en presencia de un disolvente, preferentemente un disolvente aromático, tal como tolueno.

25

Los rendimientos en la síntesis que se ha descrito anteriormente del Compuesto **3** pueden mejorarse suprimiendo reacciones secundarias o sobre-reacciones que pueden ocurrir según el producto (Compuesto **3**) entra en contacto con sus precursores. Estas reacciones secundarias o sobre-reacciones pueden suprimirse disminuyendo el tiempo de residencia de la etapa de procedimiento final (la etapa que da como resultado el Compuesto **3**). Esta reducción del tiempo de residencia puede conseguirse usando una operación de flujo adecuado en lugar de una operación por lotes en esta etapa. Los reactantes se introducen en corrientes de reactantes individuales que se combinan y se

35

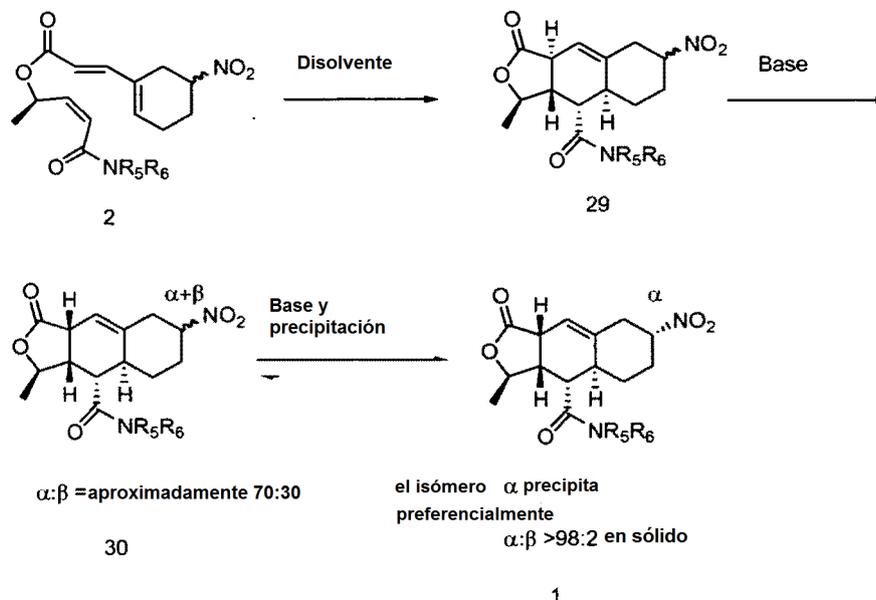
mezclan inmediatamente en una etapa a través del flujo. Esto puede conseguirse combinando las corrientes de flujo individuales en un punto cercado a la entrada de una bomba, y bombeando la corriente del reactivo combinado a través de un mezclador estático, seguido de una interrupción inmediata.

5 Como alternativa, la amida **3** puede reducirse para dar el alcohol vinílico correspondiente **4**, y después el alcohol se hace reaccionar con ácido nítrico **6** para producir el Compuesto **2**,

Posteriormente, el Compuesto **2** se cicla para producir el Compuesto **1**. La ciclación del **2** se realiza en un disolvente adecuado (por ejemplo, hidrocarburos, tales como xileno, N-metilpirrolidiona, dimetilsulfóxido, difenil éter, dimetilacetamida y similares, así como mezclas de 2 o más de los mismos), a temperatura elevada (por ejemplo, entre aproximadamente 70 y aproximadamente 190 °C, preferentemente entre aproximadamente 80 y aproximadamente 170 °C, más preferentemente entre aproximadamente 100 y aproximadamente 160 °C, todavía más preferentemente entre aproximadamente 120 y aproximadamente 150 °C), para producir una mezcla de isómeros exo y endo. Esta mezcla se trata con una base adecuada para completar la epimerización en el isómero trans [5,6]-anillo-unión (**29**) con el isómero cis (**30**). La mezcla resultante comprende los isómeros α y β de cada uno del Compuesto **29A** y **30**, para un total de cuatro isómeros. El isómero α del Compuesto **30** es un intermedio deseable en la síntesis de análogos de himbacina, y se denomina en el presente documento Compuesto **1**.

La mezcla resultante se resuelve dinámicamente por tratamiento con una base adecuada y cristalización preferencial del isómero α deseado usando un disolvente adecuado. Las concentraciones de equilibrio de los isómeros α y β en la solución son una función del pH de la solución, que puede modificarse mediante la adición de una base adecuada. Por lo tanto, el isómero β puede convertirse en los isómeros α deseados mediante la adición de una base adecuada. Simultáneamente, en presencia de un disolvente adecuado, el isómero α precipita en la solución en forma de un sólido. En el procedimiento de resolución dinámica, esta precipitación tiene a eliminar el isómero α de la solución, produciendo el equilibrio de β en un procedimiento de conversión del isómero β al isómero α en la solución.

Bases adecuadas para las etapas incluyen, por ejemplo, trietilamina, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno, 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno, o mezclas de 2 o más de los mismos. El disolvente adecuado para la cristalización incluye hidrocarburo, alcoholes, éteres, cetonas, ésteres, xileno, N-metilpirrolidiona. En algunas realizaciones, el disolvente se selecciona entre etanol, alcohol isopropílico, alcoholes de alcohol arílico, éteres, cetonas, ésteres, xileno, N-metil-pirrolidiona, y la mezclas de 2 o más de los mismos. Ventajosamente, la relación exo-endo para el Compuesto **1** puede exceder de 90:10, y también puede exceder de 95:5. La relación α : β en la posición nitro puede exceder de 95:5, y por ejemplo puede ser 98,1:1,5.



Después, el doble enlace carbono-carbono y el grupo nitro del Compuesto **1** pueden reducirse en las condiciones de reducción adecuadas para producir la amina **12**. Las condiciones de reducción adecuadas pueden incluir contacto con un catalizador de hidrogenación, tal como uno seleccionado entre catalizadores de metales nobles convencionales (por ejemplo, paladio sobre carbono, platino sobre carbono y rodio sobre carbono, o una mezcla de los mismos). La fuente de hidrógeno puede ser gas hidrógeno, ácido fórmico, formiatos, y combinaciones de los mismos. También pueden usarse múltiples catalizadores. Después, la amina **12** puede convertirse en el carbamato **13** por reacción con un haloformiato de alquilo (por ejemplo, cloroformiato de etilo, bromoformiato de etilo o

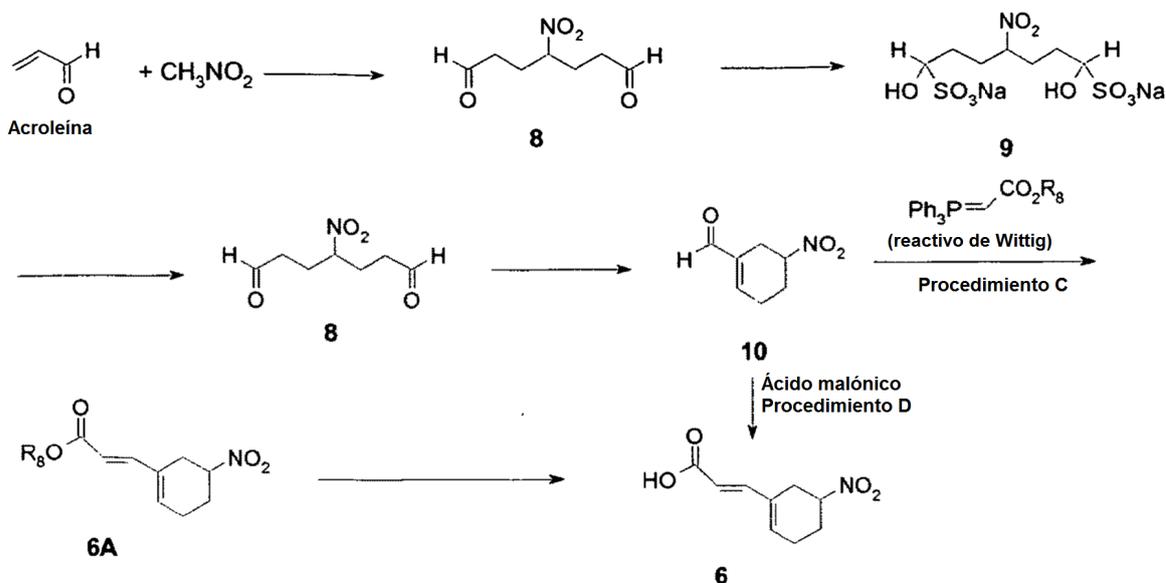
yodoformiato de etilo). Después, el carbamato **13** puede convertirse en el ácido de carbamato **14** por reacción con una base, tal como, por ejemplo, un óxido o hidróxido metálico, carbonato y bicarbonato, en el que el metal se selecciona entre el grupo que consiste en litio, sodio, potasio y magnesio, seguido de reacción con un ácido mineral. El hidróxido sódico es una base preferida. Posteriormente, el ácido **14** se convierte en el aldehído correspondiente **15**, que se hace reaccionar con fósforo éster **16** para producir el Compuesto **1**.

El Compuesto **6** puede prepararse a partir de acroleína y nitrometano siguiendo el esquema que se muestra a continuación. El nitrometano se trata con una base inorgánica, tal como hidróxido metálico (por ejemplo, LiOH, KOH, NaOH, Ca(OH)₂), carbonato metálico (por ejemplo, Li₂CO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃) y acroleína en un alcohol C₁ a C₈ (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, sec-butanol, t-butanol, pentanoles y octanoles) o una mezcla de alcoholes para dar el Compuesto **8** en bruto. Para purificar el Compuesto **8**, el Compuesto **8** en bruto se aísla como su sal bisulfito metálica **9** mediante tratamiento con un reactivo de sulfito metálico seleccionado entre, NaHSO₃, KHSO₃, Na₂S₂O₅ y K₂S₂O₅. El compuesto de bisulfito **9** se convierte en el **8** purificado mediante tratamiento con un compuesto de alquil carbonilo inferior (por ejemplo, acetaldehído, acetona, ácido glioxílico, o una sal de glioxilato), y una base de carbonato (por ejemplo, LiHCO₃, NaHCO₃, KHCO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃) en un sistema bifásico que contiene agua y un disolvente miscible en agua.

El compuesto **8** se cicla por tratamiento con una amina secundaria (por ejemplo, piperidina, pirrolidina, piperazina, dialquilaminas, y diarilalquilaminas) y un ácido carboxílico (por ejemplo, ácidos carboxílicos alifáticos y aromáticos) en un disolvente orgánico (por ejemplo, CH₂Cl₂, clorobenceno, éter t-butilmetílico, o tolueno) para producir el Compuesto **10**.

Estos son dos procedimientos para convertir el Compuesto **10** en el Compuesto **6**, denominados en el presente documento como Procedimiento C y Procedimiento D. En el Procedimiento C, el Compuesto **10** se convierte en primer lugar en el Compuesto **6A** haciendo reaccionar **10** con un reactivo de Wittig. El R₈ en el reactivo de Wittig proporcionado en el esquema que se indica a continuación se selecciona entre grupos alquilo o arilalquilo C₁ a C₁₀. Después, el Compuesto **6A** se convierte en el Compuesto **6** a través de una hidrólisis catalizada con base o ácido inorgánico. Las bases inorgánicas aplicables incluyen, pero sin limitación, bases de hidróxido alcalino, carbonato y fosfato. Los ácidos aplicables incluyen, pero sin limitación ácidos minerales y orgánicos.

En el procedimiento D, el Compuesto **10** se convierte directamente en el Compuesto **6** haciendo reaccionar **10** con ácido malónico en un disolvente o mezcla de disolvente adecuada (por ejemplo, disolvente de hidrocarburo que incluye un disolvente halogenado, un disolvente aromático o disolventes que contienen nitrógeno). En algunas realizaciones, el disolvente es piridina o tolueno, o una mezcla de los mismos. Opcionalmente, puede introducirse un catalizador (por ejemplo, piperidina, pirrolidina, piperazina, piridina y trietilamina) para acelerar la reacción.



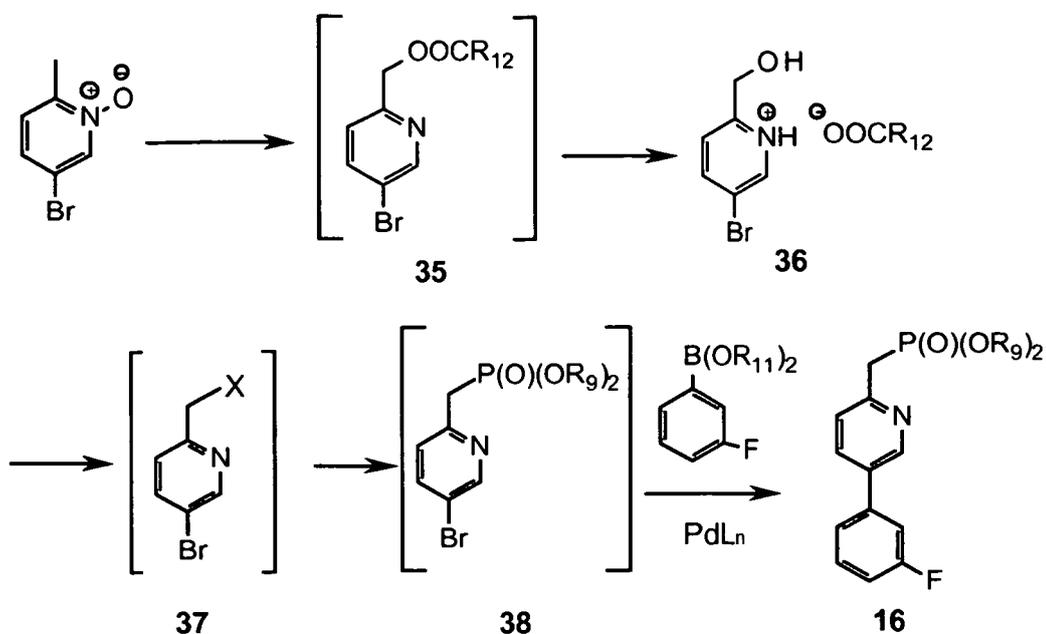
El Compuesto **16** puede prepararse siguiendo el esquema que se indica a continuación partiendo de N-óxido de 5-bromo-2-metilpiridina. El N-óxido de 5-bromo-2-metilpiridina se convierte en primer lugar en el Compuesto **35** mediante tratamiento con un anhídrido (por ejemplo, anhídrido ácido aromático, anhídrido acético, o anhídrido acético trihalogenado) en un disolvente aplicable (por ejemplo, ésteres, disolvente de hidrocarburo de C₁ a C₁₀, o disolventes aromáticos, o una mezcla de los mismos). El Compuesto **35** se convierte en el Compuesto **36** por tratamiento con un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanoles y pentanoles) a una temperatura elevada de aproximadamente 20 a aproximadamente 80 °C, preferentemente, de aproximadamente 30

a aproximadamente 70 °C, más preferentemente de aproximadamente 45 a aproximadamente 55 °C.

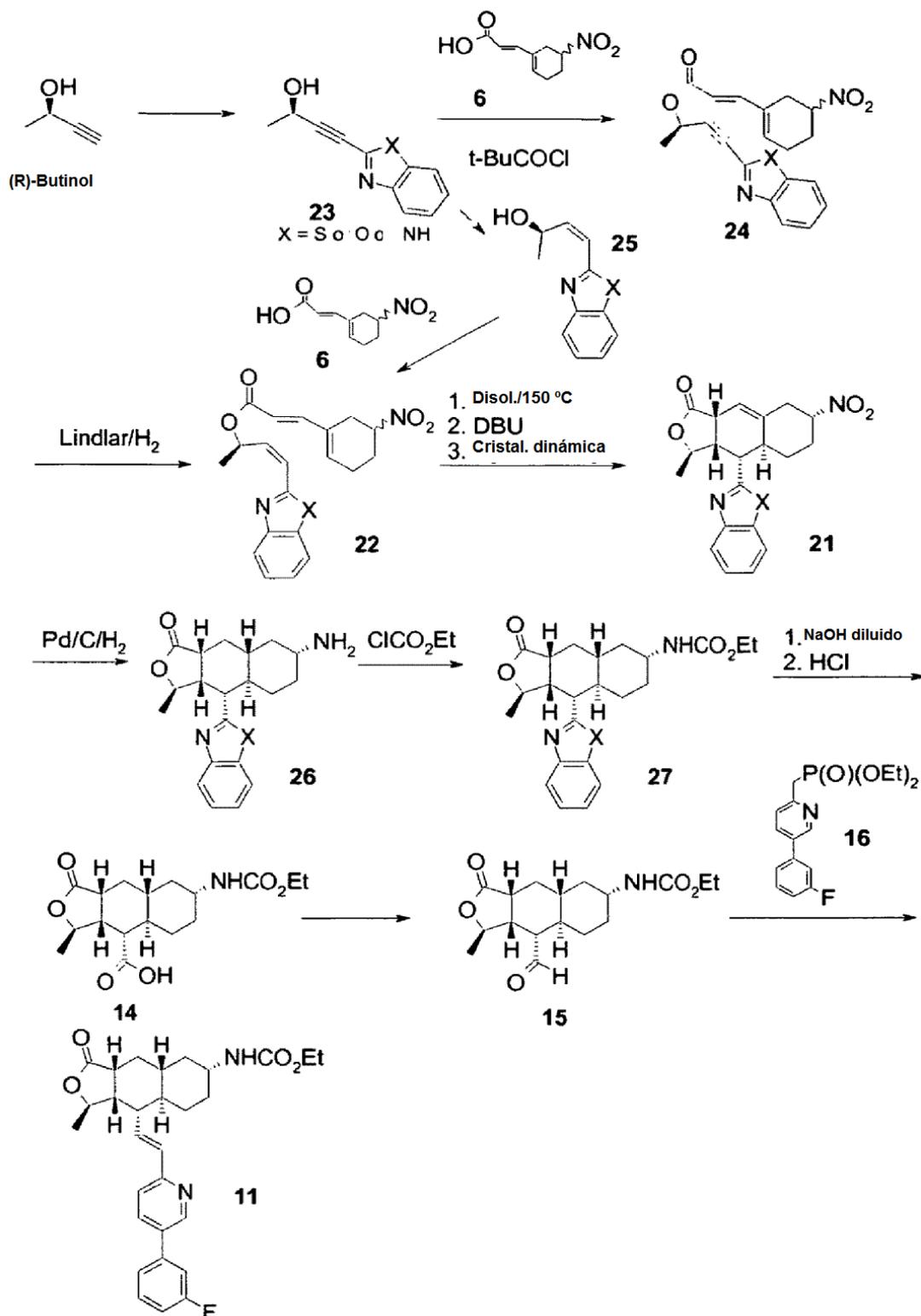
La síntesis del Compuesto **37** (con X siendo Cl) se desvela en van den Heuvel, Marco y col., J.Org. Chem., 69, 250-262 (2004). De acuerdo con la presente invención, el Compuesto **36** se convierte en el Compuesto **37** de acuerdo con el esquema que se indica a continuación, mediante reacción con un reactivo de grupo saliente que incluye un reactivo de halogenación (por ejemplo, SOCl₂, SOBr₂, PCl₃, PBr₃, PCl₅, o PBr₅) u otro reactivo de grupo saliente apropiado. En el esquema que se indica a continuación, X es un grupo saliente seleccionado entre halógenos, ésteres, sulfonatos y fosfatos.

El Compuesto **37** se convierte en el Compuesto **38** por tratamiento con un reactivo de fosfito. El reactivo fosfito puede prepararse a partir de un dialquilfosfito o un diarilfosfito (por ejemplo, (R₉O)₂P(O)H, en la que R₉ se selecciona entre grupos alquilo, arilo, heteroarilo y arilalquilo C₁-C₁₀) y una base fuerte (por ejemplo, hidruros metálicos, R₁₀Li, y ((R₁₀)₃Si)₂Li, en la que R₁₀ se selecciona entre grupos alquilo y arilo de C₁ a C₁₀).

El Compuesto **38** se convierte en el Compuesto **16** por reacción con un reactivo de borato fluoroaromático, 3-FC₆H₄B(OR₁₁)₂, en el que R₁₁ se selecciona entre un grupo que consiste en alquilos, arilos, heteroarilos e hidrógeno de C₁ a C₁₀. La reacción se cataliza usando un catalizador de paladio, PdL_n, en el que L es un ligando seleccionado entre PR'₃ en el que R' se selecciona entre alquilo, arilo, alquilarilo, y NR''₃ en el que R'' se selecciona entre alquilo, arilo y alquilarilo. Como alternativa, puede usarse paladio sobre carbono ("Pd/C") como el catalizador. Los ligandos preferidos son PPh₃, P(o-Tol)₃, y bipyridina.



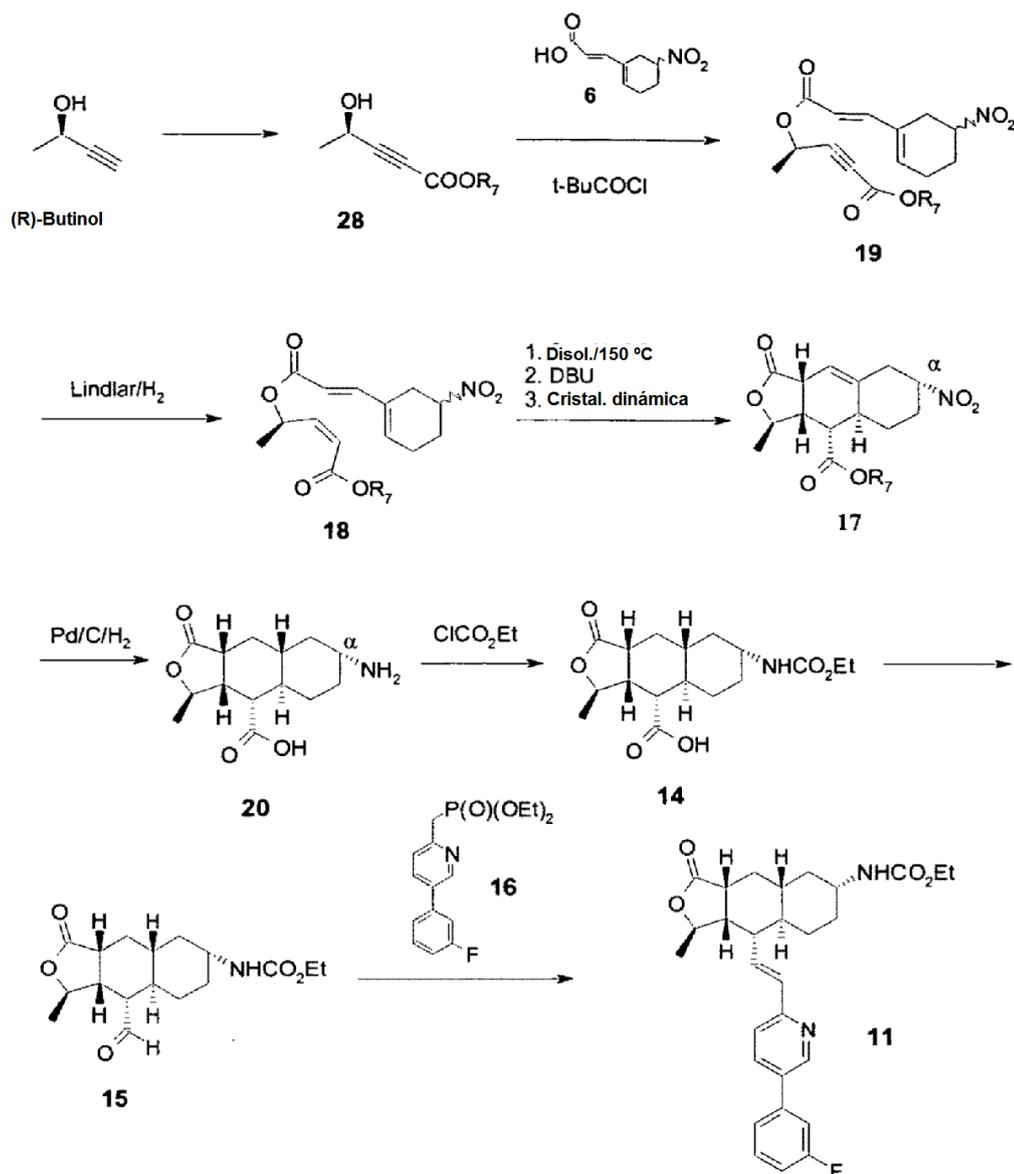
Lo siguiente ilustra un esquema general para la síntesis del Compuesto **11** a través de la ruta de nitro-oxazol:



5 El (R)-butinol puede protegerse ventajosamente con, por ejemplo, THP. Después, se puede permitir que el alcohol protegido con THP reaccione con un benzotiazol sustituido, por ejemplo 2-clorobenzotiazol, para producir el Compuesto 23 (en el que X es S). La reacción puede realizarse en un disolvente, por ejemplo un disolvente orgánico, tal como DMF, y en presencia de una base, por ejemplo trietilamina. Después, el Compuesto 23 puede convertirse en el Compuesto 22 por cualquiera de dos rutas: a través de alcohol vinílico 25, o a través del Compuesto 24. La última ruta puede realizarse haciendo reaccionar el Compuesto 23 con ácido nítro 6 en presencia de un disolvente aromático, tal como por ejemplo, tolueno, para producir el Compuesto 24. Posteriormente, el

Compuesto **24** se reduce en condiciones de hidrogenación, por ejemplo en presencia de hidrógeno y un catalizador de Lindlar, para producir el Compuesto **22**. Después, el Compuesto **22** se cicla a través de una reacción de Diels-Alder, seguido de tratamiento con una base para producir el Compuesto **21**. La ciclación de **22** se realiza en un disolvente adecuado (por ejemplo, hidrocarburos, tales como xileno, N-metilpirrolidiona, dimetilsulfóxido, difenil éter, dimetilacetamida y similares, así como mezclas de 2 o más de los mismos), a temperatura elevada (por ejemplo, de aproximadamente 70 a aproximadamente 190 °C, preferentemente de aproximadamente 80 a aproximadamente 170 °C, más preferentemente de aproximadamente 100 a aproximadamente 160 °C, todavía más preferentemente de aproximadamente 120 a aproximadamente 150 °C), para producir una mezcla de isómeros exo y endo. Esta mezcla se trata con una base adecuada para completar la epimerización con el fin de producir el isómero cis (**21**). Las bases adecuadas incluyen, por ejemplo, trietilamina, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno, 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano, y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno.

Lo siguiente ilustra un esquema general para la síntesis del Compuesto **11** a través de la ruta del nitro-éster:



El (R)-butinol se convierte en un éster bencílico **28** (en el que R₇ es bencilo). El Compuesto **28** reacciona con el anhídrido mixto del ácido nitro **6** (preparado a partir de **6** y cloruro de pivaloilo en presencia de una base de amina terciaria), en presencia de DMAP, para formar el Compuesto **19**. El Compuesto **19** se reduce en condiciones de hidrogenación, por ejemplo, en presencia de hidrógeno y un catalizador de Lindlar, para producir el éster **18**. Posteriormente, el éster **18** se cicla para producir el Compuesto **17** como se indica a continuación. La ciclación de **18** se realiza en un disolvente adecuado (por ejemplo, hidrocarburos, tales como xileno, N-metilpirrolidiona, dimetilsulfóxido, difenil éter, dimetilacetamida y similares, así como mezclas de 2 o más de los mismos), a

temperatura elevada (por ejemplo, de aproximadamente 70 a aproximadamente 230 °C, preferentemente, de aproximadamente 80 a aproximadamente 170 °C, más preferentemente, de aproximadamente 130 a aproximadamente 160 °C, todavía más preferentemente, de aproximadamente 140 a aproximadamente 150 °C), para producir una mezcla de isómeros exo y endo. Esta mezcla se trata con una base adecuada para completar la epimerización en el isómero **17** como se ha descrito previamente. Después, el doble enlace carbono-carbono y el grupo nitro del Compuesto **17** pueden reducirse en condiciones de reducción adecuadas para producir la amina **20**. Las condiciones de reducción adecuadas pueden incluir poner el contacto con un catalizador de hidrogenación, tal como uno seleccionado entre catalizadores de metales nobles convencionales. Pueden usarse múltiples catalizadores. Un catalizador de reducción preferido es paladio sobre carbono. La fuente de hidrógeno puede ser gas hidrógeno, ácido fórmico, formiatos, y combinaciones de los mismos.

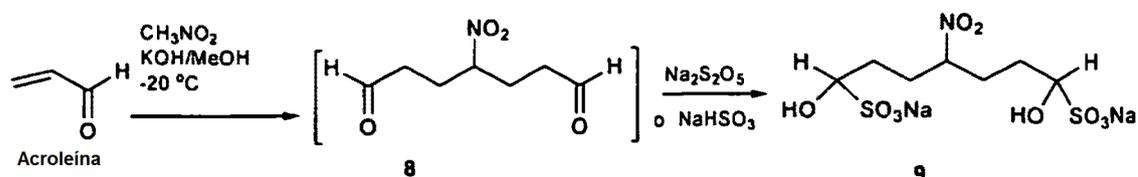
Las condiciones experimentales desveladas en el presente documento son condiciones preferidas, y un experto en la técnica puede modificarlas según sea necesario para conseguir los mismos productos.

Ejemplos

Ejemplo 1-Preparación de Ácido 3-(5-Nitro-ciclohex-1-enil)-acrílico

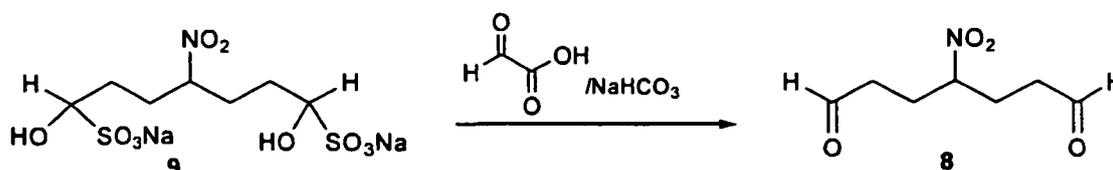
15 (Compuesto **6**) y su Sal:

A. Preparación del Compuesto **9** a partir de Acroleína



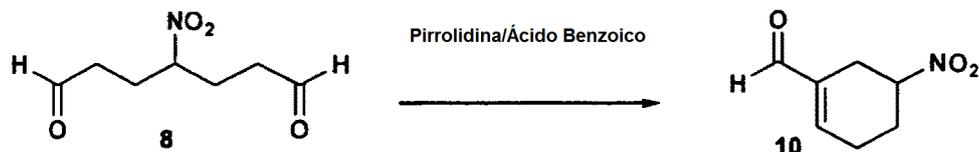
20 A una solución de hidróxido potásico (3,1 g, 0,05 mol) en metanol (450 ml) se le añadieron nitrometano (39 ml, 0,69 mol) e isopropanol (450 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se enfrió a una temperatura de entre -20 °C y -25 °C. Después, se añadió lentamente acroleína (120 ml, 1,74 mol) en aproximadamente 3 a 3,5 horas mientras se mantuvo la temperatura entre -20 °C y -25 °C. Después de agitar a la misma temperatura durante 1 hora, la reacción se interrumpió con ácido acético (4 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se añadió lentamente una solución de metasulfito sódico (135 g, 0,67 mol) en agua (700 ml) a aproximadamente 25 °C. Después de agitar la suspensión resultante durante 1 hora, la mezcla se enfrió a 10 °C y se agitó durante una hora más. Se obtuvo un sólido de color blanco después de la filtración y el secado al vacío. El producto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 219 g, 83 %. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,41-1,64 (m, 2H), 1,76-1,99 (m, 6H), 3,79-3,85 (m, 2H), 4,63 (m, 1H), 5,44 (t, J = 6,2 Hz, 2H).

B. Preparación de 4-Nitro-heptanodial



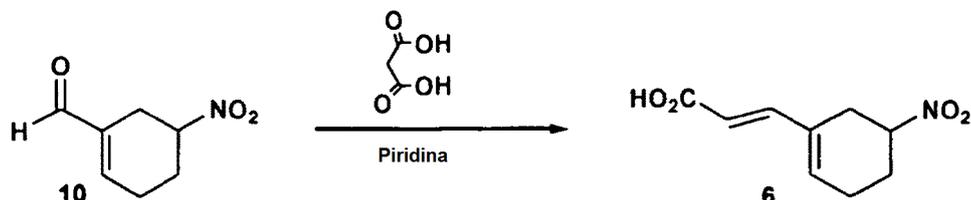
30 A una suspensión de 1,7-dihidroxi-4-nitro-heptano-1,7-disulfonato sódico, **9**, (219 g, 0,57 mol) en cloruro de metileno (1,6 l) se le añadió una solución de ácido glioxílico (160 g, 1,7 mol) y bicarbonato sódico (150 g, 1,78 mol) en agua (2 l). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 a 60 minutos hasta que todos los sólidos se disolvieron. La fase orgánica se dividió y la fase acuosa se extrajo dos veces con cloruro de metileno (2 x 400 ml). Después, los extractos combinados se concentrando, dando un aceite incoloro. El producto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 85 g, 86 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,09-2,24 (m, 4H), 2,58 (m, 4H), 4,61 (m, 1H), 9,77 (s, 2H). RMN ¹³C δ 26,2, 39,9, 86,9, 200,0.

C. Preparación de 5-Nitro-ciclohex-1-enocarbaldehído:



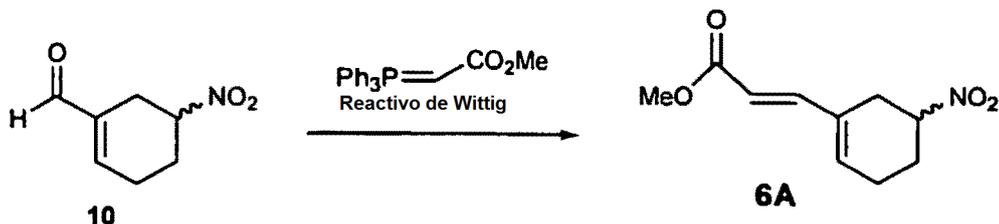
- 5 A una solución de 4-nitro-heptanodial (35,2 g, 0,2 mol) en cloruro de metileno (0,7 l) se le añadieron pirrolidina (2 ml, 0,024 mol) y ácido benzoico (1,46 g, 0,012 mol), y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 10 a 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con HCl 1 N (170 ml), se saturó con NaHCO₃ (170 ml) y agua (170 ml) y se concentró, dando un aceite parduzco con una pureza de aproximadamente el 80 %. El producto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 32,2 g, 75 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,29-2,34 (m, 2H), 2,46-2,64 (m, 2H), 2,85-2,88 (m, 2H), 4,74 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 9,50 (s, 1H).

D. Preparación de ácido 3-(5-nitro-ciclohex-1-enil)-acrílico

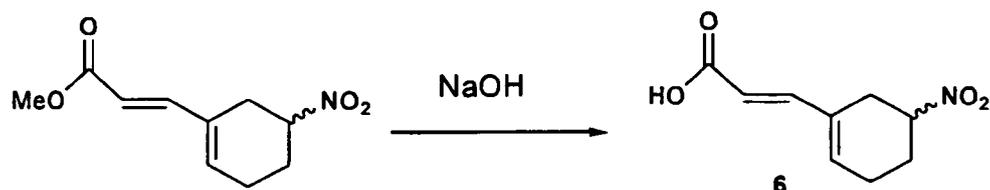


- 10 A una solución de 5-nitro-ciclohex-1-enocarbaldehído (18 g, 0,116 mol) en piridina (36 ml) se le añadió ácido malónico (41 g, 0,394 mol). La suspensión resultante se calentó a 60 °C durante aproximadamente 7 horas. Después de enfriar a una temperatura entre 15 °C y 20 °C, a la mezcla de reacción se le añadió lentamente HCl 6 N (72 ml) para ajustar el pH a entre 1,5 y 2 mientras se mantuvo la temperatura entre 20 °C y 25 °C. Después, la mezcla se extrajo tres veces con cloruro de metileno (1 x 180 ml, 2 x 90 ml). Los extractos combinados se lavaron con HCl 1 N (48 ml), agua (48 ml) y se concentraron a un volumen de 36 ml. La suspensión concentrada se enfrió a 0 °C y 5 °C durante 1 hora. Se obtuvo un sólido de color amarillo claro después de la filtración y el secado al vacío. Rendimiento: 10 g, 60 %. P.f. 158-160 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2,10-2,33 (m, 4H), 2,73 (m, 2H), 4,96 (m, 1H), 5,83 (d, J = 20 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 7,27 (d, J = 20 Hz, 1H), 12,3 (s, 1H).

- 20 Ejemplo 2-Procedimiento alternativo para la preparación de ácido 3-[5-nitro-ciclohex-1-enil]-acrílico (Compuesto 5) a través del reactivo de Wittig:

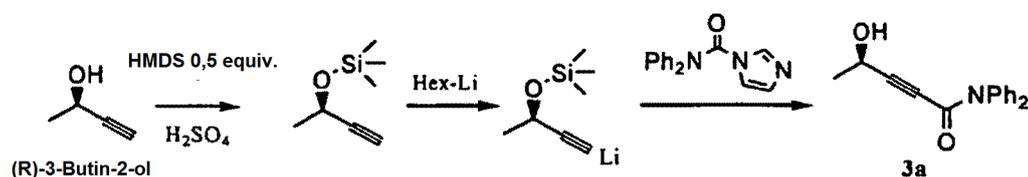


- 25 A una solución de **10** (67 g, 432 mmol) en 1 l de metanol a 0 °C se le añadieron 144,4 g (432 mmol) del reactivo de Wittig. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 3 h. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se extrajo dos veces con MeOBu-t. El extracto se filtró para retirar cualquier sólido, se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (10/1), dando 9,2 g de producto cis y 55,1 g (60,4 %) de producto trans. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,31 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 6,18 (m, 1H), 5,84 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,74-4,68 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,81-2,74 (m, 2H), 2,50-2,04 (m, 4H).



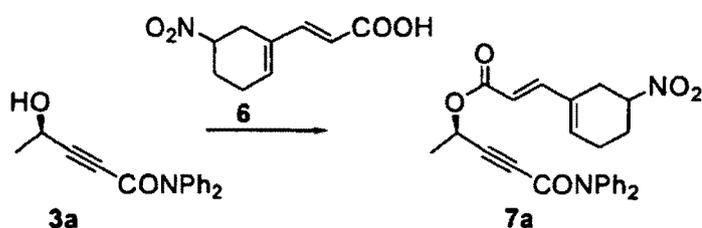
Después, a un matraz se le añadieron 2,1 g del éster metílico, 9,6 ml de MeOH y 2,4 ml de agua. A la mezcla a aproximadamente 5 °C se le añadieron gota a gota 0,96 ml de NaOH al 50 %. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante aproximadamente 24 h. La mezcla de reacción se neutralizó con HOAc a pH entre 4 y 5 y el metanol se retiró a presión reducida. El residuo se extrajo con 3 x 50 ml de EtOAc. La fase de EtOAc se concentró, dando 1,5 g de ácido nítrico **6** (76,5 %).

Ejemplo 3-Preparación del Compuesto **3a**:



Los siguientes procedimientos pueden realizarse sobre el butin-2-ol de partida racémico o el enantiopuro. A una solución agitada de ácido sulfúrico (conc., 40 μ l) en THF (240 ml) se le añadieron secuencialmente (R)-3 butin-2-ol (40 g, 0,57 mol) y después heximetildisilazano (49,6 g, 0,31 mol) a temperatura ambiente. La solución se calentó a reflujo durante 3-4 horas y después se enfrió lentamente a -40 °C. La mezcla resultante se cargó lentamente en hexil litio (2,5 M en hexano, 249 ml, 0,62 mol) mientras se mantuvo la temperatura a -40 °C. Esta solución y una solución de difenilcarbamilimidazol (180 g, 0,68 mol) en un disolvente mixto de THF (1088 ml) y tolueno (435 ml) se mezclaron usando bombas a través de un mezclador estático enfriado y directamente inactivado en ácido sulfúrico 5 N (560 ml, ~5 °C). La solución inactivada se calentó a 25 °C y se agitó durante 1 hora. La fase orgánica se separó, se lavó con ácido sulfúrico 5 N (80 ml) y después dos veces con salmuera al 10 % (200 ml cada vez). El pH del lavado de salmuera final se ajustó a 5-7 con una solución al 5 % de NaHCO₃. Después, la fase orgánica se destiló y se reemplazó por tolueno (440 ml). La solución de tolueno se añadió a heptano (400 ml) a 85 °C, se enfrió lentamente a 20 °C y se filtró. La torta filtrada se lavó con una solución mixta de tolueno (80 ml) y heptano (80 ml). Después, la torta se secó en una estufa de vacío a 50 °C, proporcionando el compuesto del título con un rendimiento molar del 84 % (120,6 g, pureza del 99 %). P.f. 105 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,04 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 8 4,27 (dc, J = 5,6 Hz, 6,4 Hz, 1H), 8 5,49 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8 7,2-7,5 (m, 10H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 23,7, 56,3, 76,9, 96,4, 126,8, 127,0, 128,5, 129,2, 129,4, 129,6, 141,5, 142,2, 152,9.

Ejemplo 4-Preparación del Compuesto **7a**:



En un matraz se cargaron secuencialmente el Compuesto **6** (90 g, 0,46 mol) y tolueno (500 ml). La suspensión se enfrió a aproximadamente 0 °C y se añadieron lentamente y N-metilmorfolina (91 ml, 0,83 mol) y cloruro de trimetilacetilo (56 ml, 0,46 mol) mientras se mantuvo la temperatura de la reacción por debajo de 5 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0 °C y se ensayó para la finalización de la formación de anhídrido mixto (<10 % del restos de UB). Se añadió una solución de **3a** (100 g, 0,38 mol) en tolueno (400 ml) y THF (220 ml) mientras se mantuvo la temperatura de la reacción por debajo de 5 °C. Se siguió de la adición de una solución de 4-dimetilaminopiridina (5,5 g, 0,046 mol) en THF (45 ml). La mezcla se agitó a aproximadamente 0 °C durante 8-12 horas hasta la finalización de la reacción (<0,2 % de restos de EB). La reacción se interrumpió añadiendo una

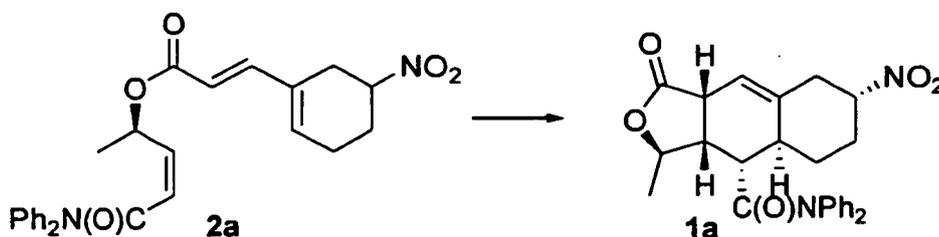
5 solución 2,0 N de H_2SO_4 (400 ml), se calentó hasta 25 °C y se filtró a través de una capa de celite. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con una solución al 5 % de K_2CO_3 (3 x 300 ml) para retirar el exceso de **6** (<1 % de restos de **6**). La mezcla se lavó con una solución al 5 % de NaCl (300 ml), se filtró a través de una capa de celite y se concentró, dando aproximadamente 500 ml de un volumen final. Rendimiento de la solución al 90-95 %. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,05-7,35 (m, 11H), 6,13 (a, 1H), 5,62 (dd, J = 16, 4 Hz, 1H), 5,31 (c, J = 7 Hz, 1H), 4,67 (m, 1H), 2,62-2,78 (m, 2H), 2,58 (a, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,22 (d, J = 7 Hz, 3H).

Ejemplo 5-Preparación del Compuesto 2a:

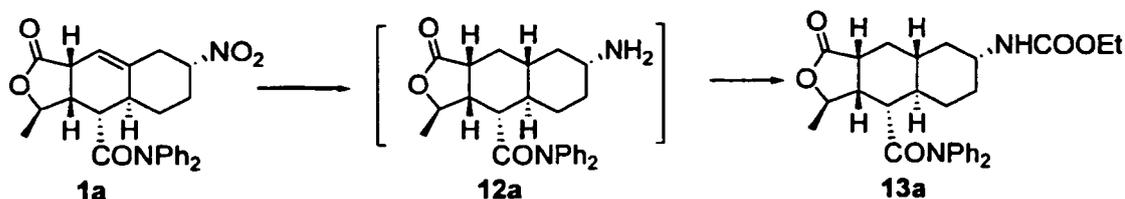


10 A una solución de **7a** en tolueno (200 ml, 50,0 g activos, 112,5 mmol) se cargaron catalizador de Lindlar (2,5 g de Pd al 5 %/ CaCO_3 con Pb al 5 % contaminado, 1,2 mmol) y quinolina (1,5 ml, 11,6 mmol). La mezcla se hidrogenó usando 689,48 kPa (100 psi) de hidrógeno a 25-30 °C hasta la finalización de la reacción como se determinó por HPLC. Después de la retirada del catalizador por filtración, se reemplazó el tolueno por alcohol etílico por destilación regulada al vacío de aproximadamente 40 °C. El producto se cristalizó dinámicamente en alcohol etílico (180 ml) a 40 °C en presencia de trietil amina (8,5 ml). La mezcla de reacción se enfrió lentamente a 5 °C durante un periodo de 15 4 horas. Después de agitar a 5 °C durante 3 horas, el producto se filtró y se lavó con alcohol etílico frío. El producto se secó a 60 °C en un horno de vacío con una purga de nitrógeno durante una noche, dando **2a** en forma de un sólido cristalino de color amarillo. Rendimiento: 73,7 %. P.f. 113-115 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,48 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 2,21-2,46 (m, 4H), 2,80 (m, 2H), 4,71 (m, 1H), 5,81-5,91 (m, 3H), 6,19 (m, 1H), 6,29 (c, J = 6,4 Hz, 1H), 7,28-7,37 (m, 11H).

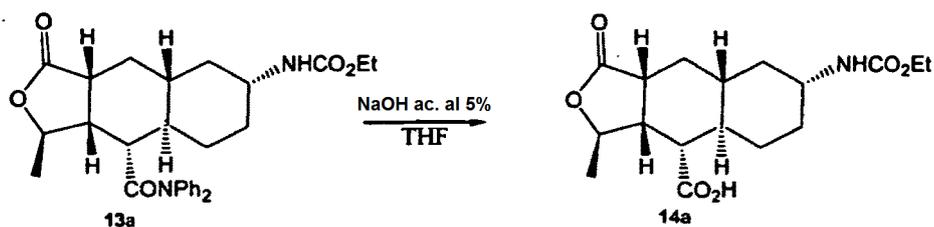
20 Ejemplo 6-Preparación del Compuesto 1a:



25 En un matraz de fondo redondo con 3 bocas de 2 l se puso **2a** (25 g, 0,056 mol) y acetato de etilo (210 ml). El contenido se agitó hasta que el Compuesto **2a** se disolvió completamente. La solución se lavó con H_2SO_4 0,25 M (75 ml) y con agua (3 x 75 ml). La fase orgánica se concentró a presión reducida a aproximadamente 200 ml y se añadió 1-metil-2-pirrolidiona (50 ml). La solución se calentó en el modo destilación hasta que se consiguió una temperatura de 145 °C. La solución se mantuvo a esta temperatura durante 3,5 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se añadió DBU (0,57 ml, 6,8 % en mol). La solución se agitó durante 1 h y se inactivó con H_2SO_4 0,1 M (125 ml) y el producto se extrajo en acetato de etilo (125 ml). La fase orgánica se lavó con agua (125 ml) y se trató con DARCO-G60 (2,5 g) a 65 °C durante 1 h. La suspensión se filtró a través de una capa de Celite mientras la solución permaneció caliente. La solución se concentró por destilación atmosférica a 38 ml. El acetato de etilo restante se reemplazó con alcohol isopropílico por destilación azeotrópica. El volumen de la solución se ajustó a 225 ml. La solución se diluyó con alcohol etílico (desnaturalizado con tolueno al 0,5 %, 100 ml). La solución se enfrió lentamente a 15 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 5 h. El producto se filtró y se lavó con una mezcla 2:1 de alcohol isopropílico y alcohol etílico (50 ml). Se obtuvieron 19,3 g tras el secado durante 24 h a 50 °C (pureza del 90,2 % en peso, 17,4 g activos, rendimiento del 72,5 %). P.f. 151,8 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0,99 (m, 1H), 1,56 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 2,03 (m, 1H), 2,25-2,31 (m, 1H), 2,42-2,53 (m, 2H), 2,62-2,76 (m, 3H), 2,86-2,91 (m, 1H), 2,96-3,00 (m, 1H), 4,28-4,36 (m, 1H), 4,67-4,74 (m, 1H), 5,42 (s a, 1H), 7,22-7,53 (m, 10H).

Ejemplo 7-Preparación del Compuesto 13a:

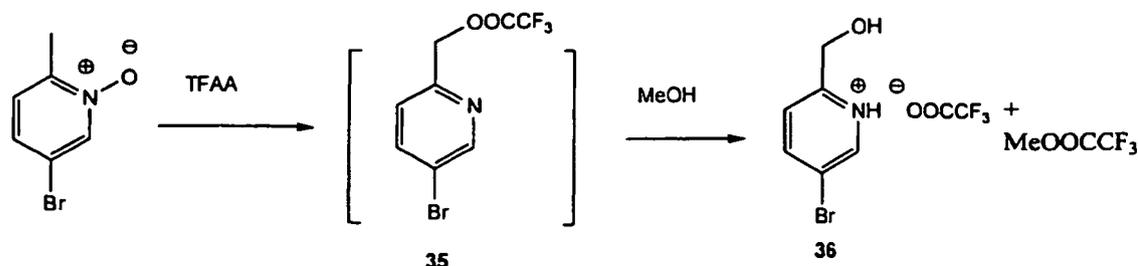
A un matraz de tres bocas equipado con un agitador, un termómetro y una entrada de nitrógeno se le añadieron secuencialmente **1a** (100 g), THF (600 ml), paladio al 10 % sobre carbono (húmedo al 50 %, 35 g) y agua (400 ml). La mezcla se agitó durante aproximadamente 10 minutos a temperatura ambiente y después se calentó a aproximadamente 50 °C. Se añadió lentamente ácido fórmico (70 ml) mientras la temperatura se mantuvo entre 45 y 55 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a 45-55 °C. Después de que se determinara que la reacción se había completado por HPLC, la mezcla de reacción se enfrió a 20 °C y el pH se ajustó a 1-2 con H₂SO₄ al 25 % (60 ml). A la mezcla de reacción se le añadió THF (200 ml), que después se filtró a través de una capa de Celite para retirar el catalizador. Se usó una solución mixta de THF (300 ml), agua (300 ml) y H₂SO₄ al 25 % (5 ml) para aclarar el matraz y el catalizador, y se filtró a través del Celite. La solución combinada que contenía el compuesto **12a** se cargó de nuevo en un matraz limpio y la mezcla se enfrió por debajo de 10 °C. El pH se ajustó a aproximadamente 9 con NaOH al 25 % (30 ml) por debajo de 10 °C y después se añadió NaCl (150 g). La mezcla se calentó a 20 °C y se separaron dos fases. La fase acuosa se extrajo con THF (400 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución de salmuera (40 g de NaCl en 200 ml de agua). La fase orgánica se enfrió a 5 °C y se añadió trietil amina (56 ml). Después, se añadió lentamente cloroformato de etilo (23,6 ml). La mezcla se calentó a 20 °C y se agitó durante 30 minutos. Después de que se determinara que la reacción se había completado, a la mezcla de reacción se le añadieron 200 ml de MTBE y 100 ml de agua, seguido de la adición lenta de 100 ml de H₂SO₄ al 25 %. Las dos fases se separaron y la fase orgánica se lavó con 200 ml de H₂SO₄ al 12 %. Después, la fase orgánica se concentró y se destiló azeotrópicamente con 2B etanol y se añadieron 250 ml de agua a 70-80 °C. El compuesto **13a** se retiró por precipitación en etanol-agua con reposo a 55-65 °C. Después de agitar durante 1 hora a 55-65 °C, se añadieron 150 ml de agua a esta temperatura y se mantuvo durante 1 hora. Después de enfriar a 15-25 °C, la mezcla se agitó durante 3 horas más a 15-25 °C y después el producto se filtró y se lavó con etanol-agua. El producto se secó a 50-60 °C, proporcionando un sólido de color blanquecino (86 g, Rendimiento: 85 %). P.f. 188,2 °C. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,25-7,55 (m, 10 H), 4,89(m, 1H), 4,51 (s a, 1H), 4,09 (d, J = 6,98 Hz, 2H), 3,49 (s a, 1H), 2,41 (m, 2H), 2,25 (m, 1H), 2,06 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 1,96 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 1,83 (ddd, J = 13,5, 6,09, 2,51 Hz, 1H), 1,63(m, 1H), 1,52 (d, J = 5,8 Hz, 3H), 1,23 (m, 5H), 1,17 (c, J = 11,5 Hz, 2H), 0,92 (c, J = 11,5 Hz, 1H). EM (IEN) para M+H calc. 491 Observado: 491.

Ejemplo 8-Preparación del Compuesto 14a:

A un matraz de 3 bocas de 250 ml equipado con un agitador, un termómetro y un condensador de reflujo se le añadieron 10 g de **13a** (20,4 mmol) y THF (50 ml). A esta solución se le añadió una solución acuosa de hidróxido sódico al 5 % (p/p) (50 ml). Después, la mezcla de reacción se calentó a y se agitó a 40 °C durante aproximadamente 4 horas. Cuando se determinó que la reacción hidrólisis se había completado, se añadió tolueno (50 ml) y la mezcla se agitó a una velocidad todavía más rápida durante aproximadamente 10 minutos. La fase orgánica que contenía el subproducto se separó de la fase acuosa que contenía el producto. La fase orgánica se extrajo de nuevo con una solución acuosa al 5 % de NaOH (50 ml). Las soluciones acuosas combinadas se extrajeron dos veces con tolueno (2 x 50 ml) y los extractos orgánicos se descartaron. A la solución acuosa se le añadieron una mezcla de disolvente de tolueno (25 ml) y THF (50 ml). La mezcla resultante se enfrió a entre 0 a 5 °C. Se añadió una solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico (aproximadamente 59 ml) para ajustar el pH de la mezcla de -13 a 2,5 de 0 a 5 °C. Después, la fase acuosa se separó de la fase orgánica y se extrajo con un disolvente mezcla de tolueno (25 ml) y THF (50 ml). La fase orgánica y el lavado orgánico se combinaron y se diluyeron con THF (50 ml). Después, la mezcla se concentró atmosféricamente dando una humedad final de ≤0,05 % por destilaciones repetidas, si fue necesario. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin aislamiento y

purificación adicional (que contenía 6,80 g, rendimiento del 99 %). RMN ^1H (CD_3CN) δ 9,72 (s a, 1H), 7,17-7,41 (pH en tolueno), 5,45 (s a, 1H), 4,68 (dt, $J = 5,90, 16,0$, 1H), 4,03 (c, $J = 7,10$, 2H), 3,45-3,50 (m, 1H), 2,50-2,65 (m, 2H), 2,45 (dd, $J = 5,64, 11,5$, 1H), 2,36 (metilo en tolueno), 1,83 (m, 4 protones), 1,34-1,50 (ct, $J = 2,91, 11,0$, 1H), 1,32 (d, $J = 5,91$, 3H), 1,15-1,25 (m, 6H), 0,95-1,05 (m, 2H).

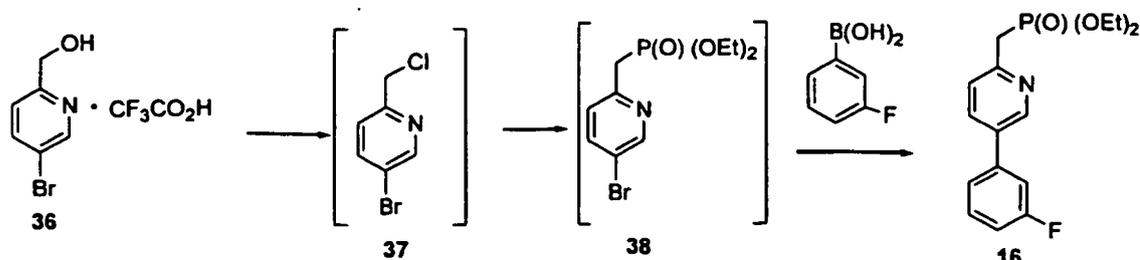
5 Ejemplo 9-Preparación del Compuesto **36**:



A una solución de N-óxido de 5-bromo-2-metilpiridina (10,0 g, 5,32 mmol) en EtOAc (50,0 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (9,8 ml, 6,92 mmol.) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 50 °C. Después de la finalización de la adición, la mezcla se calentó a entre 75 y 80 °C y se agitó durante al menos 1 h. El ensayo HPLC de la mezcla indicó la finalización de la reacción cuando el N-óxido de 5-bromo-2-metilpiridina fue de <5 %.

Tras la finalización, la mezcla se enfrió por debajo de 50 °C y se añadió MeOH (10,0 ml). La mezcla se calentó durante al menos 1 h a 50 °C. La solución se concentró al vacío, el MeOH se retiró por desplazamiento con EtOAc (40,0 ml) y se concentró, dando un volumen de 30 ml. Al concentrado se le añadió tolueno (20,0 ml) y la solución se enfrió a -10 °C durante 2 h. El sólido cristalino se filtró y se lavó con tolueno frío y se secó durante una noche al vacío a 35 °C, proporcionando 10,1 g (63 %) de **36**. P.f. 89-92 °C. RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 4,56 (s, 2 H), 7,49 (d, 1 H), 8,1 (dd, $J = 2,3, 2,3$ Hz, 1 H), 8,64 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H).

Ejemplo 10-Preparación del Compuesto **16**:



20 A. Preparación de **37**:

Una suspensión de **36** (10,0 g, 33,1 mmol) en TBME (100 ml) se trató con una solución al 20 % carbonato potásico (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua. El TBME y el agua se retiraron por destilación atmosférica y destilación azeotrópica con acetonitrilo (100 ml) y se concentró adicionalmente al vacío, dando un volumen de 40 ml. Se realizó un Karl Fischer para confirmar la eliminación del agua ($\text{KF} \leq 0,2$). Al concentrado de acetonitrilo se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (3,2 ml, 43,7 mmol) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 45 °C. Después, la mezcla de reacción se calentó a 45 °C durante 2 h, momento en el que un ensayo por HPLC indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C y se inactivó con agua (20 ml) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 40 °C. La mezcla de reacción se vertió lentamente en una mezcla de carbonato sódico al 20 % (40 ml) y tolueno (100 ml), se agitó durante 10 min y las fases se repartieron. El extracto de tolueno se concentró a presión reducida, dando un volumen de aproximadamente 20 ml. Se realizó un KF para confirmar la eliminación de agua ($\text{KF} \leq 0,2$).

B. Preparación de **38**

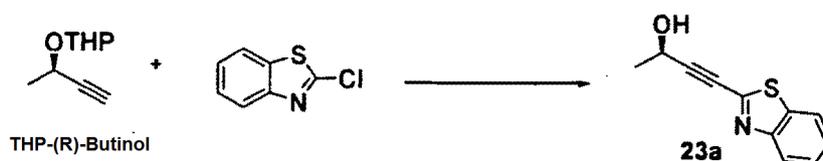
Un recipiente de reacción seco se cargó una solución de bis(trimetilsilil) amida de litio 1,3 M en THF (51 ml, 66,2 mmol) y fosfito de dietilo (13 ml, 101,6 mmol) mientras se mantuvo la temperatura por debajo de 25 °C. La solución se agitó a 25 °C durante al menos 1 h. La solución de tolueno que contenía **37** de lo anterior se añadió durante 1 h y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante al menos 2 h, momento en el que un ensayo por HPLC indicó que la

reacción se había completado. Tras la finalización, la solución se inactivó en cloruro sódico al 5 % (50 ml). La fase acuosa se extrajo con tolueno (50 ml). La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida, dando un volumen de aproximadamente 20 ml. Después, se añadió tolueno (80 ml) y la solución se lavó con una solución al 20 % de carbonato potásico para retirar el fosfato de dietilo, que se confirmó por RMN ¹H (<20 % en moles). Después, la solución de tolueno se lavó con agua y se concentró a presión reducida, dando un volumen de aproximadamente 40 ml de la solución del Compuesto **38**.

C. Preparación de **16**:

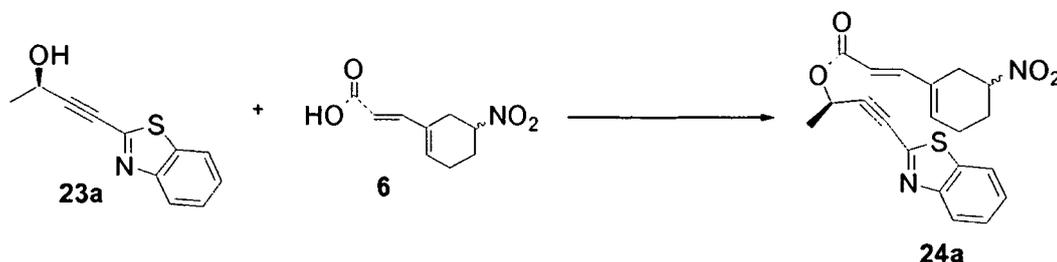
Un recipiente de reacción se cargó con carbonato sódico (8 g; 75,5 mmol), 30 ml de agua y se agitó hasta su disolución. A esta solución se le añadieron ácido 3-fluorofenilborónico (6 g; 42,9 mmol) y Pd al 5 %/C húmedo al 50 % (0,5 g). Después, se añadió la solución de tolueno del Compuesto **38** anterior y la mezcla se calentó a 75 °C durante al menos 5 h, momento en el que un ensayo por HPLC indicó que la reacción se había completado. Tras la finalización, la mezcla de reacción se enfrió a 25 °C y se filtró para retirar el catalizador de Pd/C. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó y se concentró a presión reducida a aproximadamente 20 ml. Se añadió lentamente heptano (20 ml), se añadieron cristales de siembra y la mezcla se enfrió a -10 °C durante 2 h. El sólido cristalino se filtró, se lavó con heptano y se secó durante una noche al vacío a 30 °C, proporcionando 8 g (75 %). P.f. 61-63 °C. δ 1,3 (t, J = 7,08 Hz, 3H), 3,42 (s, 1H), 3,49 (s, 1H), 4,1 (c, J = 7,08 Hz, 2H), 7,04 -7,11 (m, 1H), 7,23-7,3 (m, 1H), 7,32-7,3 (m, 1H), 7,32 -7,36 (m, 1H), 7,39 -7,48 (m, 1H), 7,81 (ddd, J = 8,08, 2,3, 0,41 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 2,36, 1H).

Ejemplo 11-Preparación del Compuesto **23a**:

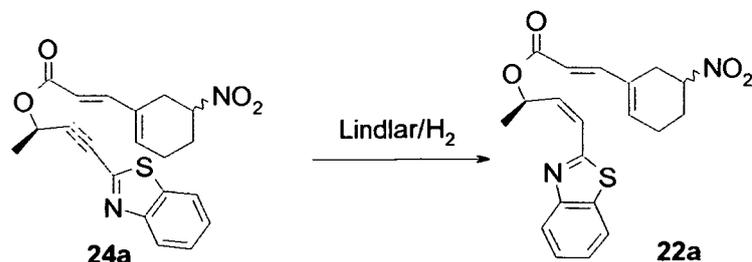


A un matraz se le añadieron 21 g (124 mmol) de cloruro de 2-clorobenzotiazol, 30 g de KI, 150 ml de DMF, 2,7 g de CuI, 8,4 g de Pd(PPh₃)₄, 50 ml de Et₃N y 118 ml de (R)-butinol de protegido con THP. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mayor parte del disolvente se retiró a presión reducida. Se añadió agua y el producto se extrajo con una mezcla de t-BuOMe y hexano. La fase orgánica se lavó con salmuera y se concentró, dando un aceite. El aceite se disolvió en 250 ml de MeOH y se trató con TsOH para la desprotección. La mezcla se calentó a 50 °C durante unas pocas h. El pH se ajustó a entre 7 y 8 con NaOH. La mayor parte del disolvente se retiró. El residuo se sometió a cromatografía sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexano, dando 19,7 g de **23a** (78 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,98-7,96 (m, 1H), 7,76-7,74 (M, 1H), 7,45-7,33 (m, 1H), 4,82-4,76 (m, 1H), 3,43 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 1,55 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

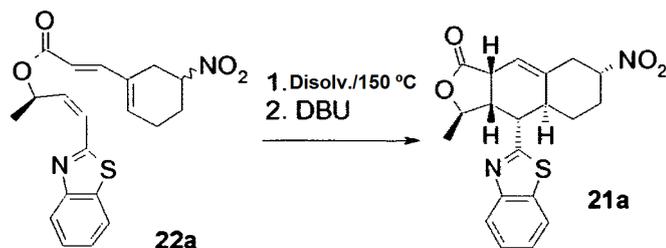
Ejemplo 12-Preparación del Compuesto **24a**:



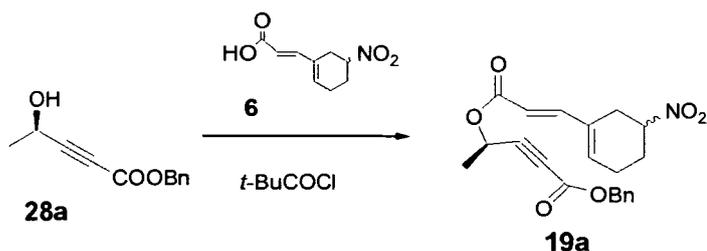
Se siguió el mismo procedimiento para la preparación de **7a** que se ha descrito anteriormente en el Ejemplo 4 partiendo de 15 g de **23a**, dando, después de la purificación en columna, 17 g de **24a**. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,99-7,97 (m, 1H), 7,79-7,77 (m, 1H), 7,48-7,35 (m, 2H), 7,31 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 6,15 (s a, 1H), 5,80-5,74 (m, 2H), 4,72-4,58 (m, 1H), 2,82-2,65 (m, 2H), 2,50-2,05 (m, 4H), 1,61 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 13-Preparación del Compuesto 22a:

5 Se siguió el mismo procedimiento para la conversión de 7 en 2 (Ejemplo 5) partiendo de 15 g de **24a**, dando, después de la purificación en columna, 17 g de producto. RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,18 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,45-7,37 (m, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,24 (d, 15,8 Hz, 1H), 6,59 (dd, $J = 11,8, 1,3$ Hz, 1H), 6,55-6,40 (m, 1H), 6,15-6,08 (m, 1H), 6,00 (dd, $J = 11,8, 8,2$ Hz, 1H), 5,76 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), (m, 1H), 2,80-2,65 (m, 2H), 2,46-2,05 (m, 4H), 1,50 (m, 3H).

Ejemplo 14-Preparación del Compuesto 21a mediante la Reacción de Diels-Alder:

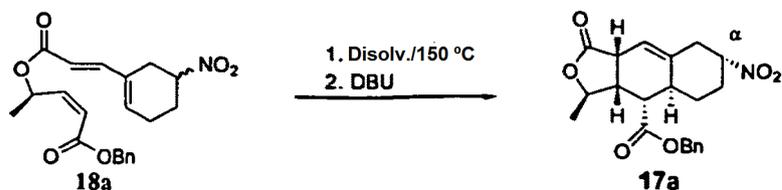
10 Se siguió el mismo procedimiento para la conversión de **2a** en **1a** (Ejemplo 6) partiendo de 0,34 g de **22a**. La relación de exo:endo se determinó por HPLC y RMN y se observó que era de 60:40.

Ejemplo 15-Preparación del Compuesto 19a:

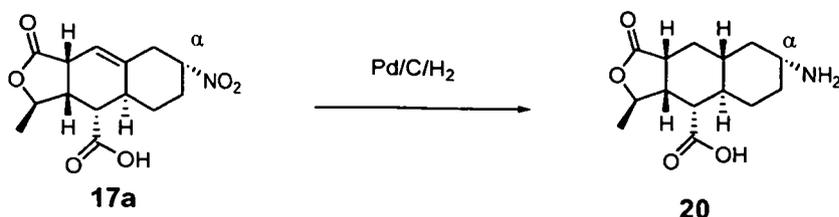
15 A un matraz en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron 1,48 g de ácido nitro **6** y 9 ml de tolueno. A esta mezcla se le añadieron gota a gota 2,4 ml de Et_3N para disolver todo el sólido. A la mezcla fría a entre 0 y 5 $^\circ\text{C}$ se le añadieron 0,9 ml de cloruro de pivaloilo y 30 mg de 4-dimetilaminopiridina (DMAP). La mezcla resultante se agitó a entre 0 y 5 $^\circ\text{C}$ durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió en 10 ml de agua. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con NaHCO_3 y agua y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con Hexano/ EtOAc , dando 1,56 g de **19a** (81 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,45-7,31 (m, 6H), 6,28-6,18 (m, 1H), 5,81 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 5,62 (c, $J = 6,8$ Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,78-4,68 (m, 1H), 3,88-3,70 (m, 2H), 2,52-2,15 (m, 4H), 1,57 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Ejemplo 15-Preparación del Compuesto **18a**:

A un matraz Parr de 100 ml se le añadieron 1,4 g de **19a**, 25 ml de tolueno, 0,14 g de catalizador de Lindlar (Alfa Chem) y 0,1 ml de quinolina. El matraz se evacuó 3 veces con nitrógeno y vacío y se cargó con hidrógeno a 137,90 kPa (20 psi). El matraz se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h. La mezcla se filtró a través de una capa de celite y se lavó con tolueno. El filtrado se lavó con 3 x 30 ml de una solución 1 N de HCl y 30 ml de salmuera. Las fases se separaron, la fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró, dando 1,36 g (97 %) de aceite de color amarillo. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,45-7,10 (m, 7H), 6,41-6,31 (m, 1H), 6,28-6,15 (m, 2H), 5,90-5,78 (m, 2H), 5,18 (s, 2H), (m, 1H), 2,88-2,70 (m, 2H), 2,50-2,15 (m, 6H), 1,41 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

10 Ejemplo 16-Preparación del Compuesto **17a**:

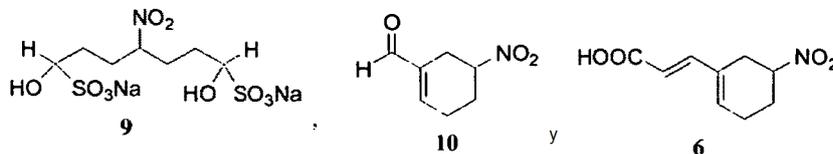
A un matraz se le añadieron 0,17 g de **18a** y 3 ml de xileno. La mezcla se calentó a 150 °C durante aproximadamente 6 h y se enfrió a entre 30 y 35 °C. A la mezcla enfriada se le añadieron 1,5 ml de DBU. La solución resultante se calentó a entre 30 a 35 °C durante 1 h para completar la epimerización del producto inicial trans en la unión [6,5] al producto cis. Hubo un total de cuatro isómeros generados. La relación exo:endo de la reacción de Diels-Alder era de aproximadamente 78:22 y la relación α:β fue de aproximadamente 80:20. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice, dando 0,082 g (48 %) del producto exo deseado y 0,025 g (15 %) del producto endo. Isómero Exo (mezcla α:β): ¹RMN (CDCl₃) δ 7,45-7,32 (m, 5H), 5,51 (s a, 1H), 5,22-5,10 (m, 2H), 4,65 (s a, 1H, isómero α), 4,46-4,30 (m, 2H), 3,37-3,30 (m, 1H), 3,14-3,09 (m, 1H, isómero β), 2,94-2,89 (m, 1H), 2,75-1,75 (m, 7H), 1,12 (d, J = 6,1 Hz, 3H, isómero α), 1,11 (d, J = 5,0 Hz, 3H, isómero β). Isómero Endo RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,40-7,30 (m, 5H), 5,80 (s a, 1H), 5,25 (d, j = 11,9 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 4,58-4,48 (m, 1H), 4,15-4,05 (m, 1H), 3,35-3,25 (m, 1H), 3,06 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 2,95-2,88 (m, 1H), 2,65-2,50 (m, 2H), 2,40-2,30 (m, 1H), 2,28-2,20 (m, 1H), (m, 2H), 1,42 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,05-0,95 (m, 1H).

Ejemplo 17-Preparación del Compuesto **20**:

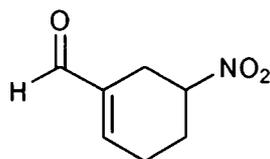
A un matraz Parr se le añadieron 0,47 g de **17a**, 35 ml de EtOAc y 0,51 g de Pt/C. El matraz se evacuó 3 veces con nitrógeno y vacío, se cargó con hidrógeno a 689,48 kPa (100 psi) y se agitó durante aproximadamente 24 h según se controló por RMN. La mezcla se filtró y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró, dando 0,29 g de un sólido de color gris. RMN ¹H (ácido acético-d₄) δ (α:β = 78:22) 4,80-4,68 (m, 1H), 3,78 (s a, 1H, isómero β), 3,41-3,28 (m, 1H, isómero α), (m, 3H), 2,20-1,00 (m, 10H), 1,33 (d, J = 5,8 Hz, 3H).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:



2. Un procedimiento para preparar el Compuesto **10**:

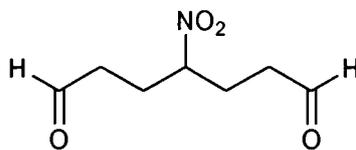


10,

5

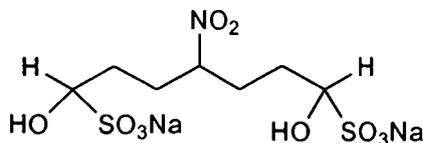
cuyo procedimiento comprende:

(a) hacer reaccionar acroleína con CH_3NO_2 en presencia de una base inorgánica en un alcohol $\text{C}_1\text{-C}_8$ para producir el Compuesto **8** en bruto:



8;

10 (b) hacer reaccionar el Compuesto **8** en bruto con un bisulfito de metal para producir el Compuesto **9**:



9;

(c) tratar el Compuesto **9** con un compuesto de alquil carbonilo C_1 a C_6 y una base de carbonato en un sistema de disolvente bifásico para producir el Compuesto **8** purificado; y

15 (d) hacer reaccionar dicho Compuesto **8** purificado con una amina secundaria y un ácido carboxílico en un primer disolvente para producir el Compuesto **10**.

3. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que:

dicha base inorgánica se selecciona entre el grupo que consiste en LiOH , KOH , NaOH , $\text{Ca}(\text{OH})_2$, Li_2CO_3 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 y Cs_2CO_3 ; y/o

20 dicho alcohol se selecciona entre el grupo que consiste en metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, sec-butanol, t-butanol, pentanol, octanol y mezclas de 2 o más de los mismos.

4. El procedimiento de la reivindicación 2 ó 3, en el que dicho bisulfito de metal se selecciona entre el grupo que consiste en NaHSO_3 , KHSO_3 , $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ y $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_5$.

5. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en el que:

dicho compuesto de alquil carbonilo C₁ a C₆ se selecciona entre el grupo que consiste en acetaldehído, acetona, ácido glioxílico y glioxilato; y/o

5 dicha base de carbonato se selecciona entre el grupo que consiste en LiHCO₃, NaHCO₃, KHCO₃, L₁₂CO₃, Na₂CO₃ y K₂CO₃.

6. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en el que dicho sistema de disolvente bifásico comprende agua y un disolvente inmiscible en agua.

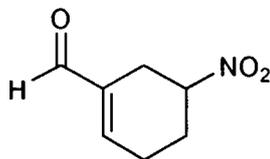
7. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, en el que:

10 dicha amina secundaria se selecciona entre el grupo que consiste en piperidina, pirrolidina, piperazina, dialquilaminas y diarilalquilaminas, particularmente pirrolidina; y/o

dicho ácido carboxílico se selecciona entre el grupo que consiste en ácidos carboxílicos alifáticos y aromáticos, particularmente ácido benzoico.

8. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, en el que dicho primer disolvente se selecciona entre el grupo que consiste en CH₂Cl₂, clorobenceno, éter t-butilmetílico y tolueno.

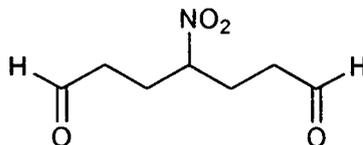
15 9. Un procedimiento para preparar el Compuesto 10:



10,

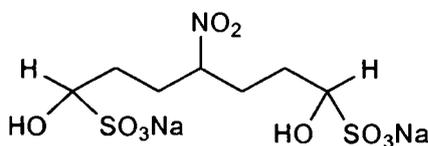
cuyo procedimiento comprende:

(a) hacer reaccionar acroleína con CH₃NO₂ para producir el Compuesto 8:



8;

20 (b) hacer reaccionar el Compuesto 8 con Na₂S₂O₅ para producir el Compuesto 9:

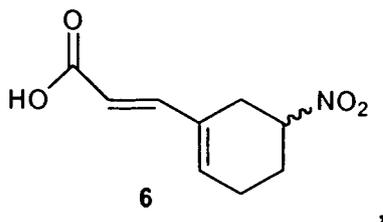


9;

y
(c) hacer reaccionar el Compuesto 9 con un ácido para producir el Compuesto 10.

10. El procedimiento de la reivindicación 9, en el que dicho ácido es ácido glioxílico.

25 11. Un procedimiento para preparar el Compuesto 6:

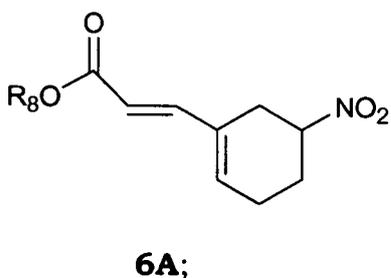


cuyo procedimiento comprende preparar el Compuesto **10** mediante el procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 10 y convertir el Compuesto **10** en el Compuesto **6**.

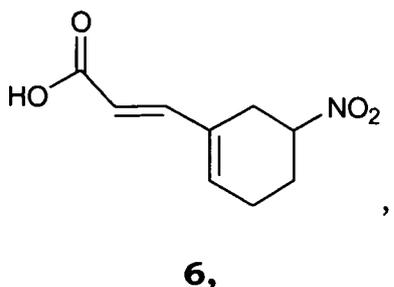
5 12. El procedimiento de la reivindicación 11, en el que la etapa de convertir el Compuesto **10** en el Compuesto **6** comprende hacer reaccionar el Compuesto **10** con reactivo de Wittig o con ácido malónico.

13. El procedimiento de la reivindicación 11, en el que dicha etapa de convertir el Compuesto **10** en el Compuesto **6** comprende las etapas de:

(a) hacer reaccionar el Compuesto **10** con $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOOR}_8$ para producir el Compuesto **6A**:



10 y
(b) hidrolizar el Compuesto **6A** en el Compuesto **6** tratando el Compuesto **6A** con un catalizador de base o un catalizador de ácido:



en el que:

15 R_8 es alquilo o arilaquilo C_1 a C_{10} ;
dicho catalizador de base se selecciona preferiblemente entre el grupo que consiste en bases de hidróxido alcalino, carbonato y fosfato; y
dicho catalizador de ácido se selecciona preferiblemente entre el grupo que consiste en ácidos minerales y orgánicos.

20 14. El procedimiento de la reivindicación 11, en el que dicha etapa de convertir el Compuesto **10** en el Compuesto **6** comprende hacer reaccionar el Compuesto **10** con ácido malónico en un segundo disolvente, en el que dicho segundo disolvente se selecciona preferiblemente entre el grupo que consiste en disolventes halogenados, disolventes aromáticos y disolventes que contienen nitrógeno, particularmente entre el grupo que consiste en piridina y tolueno.

25 15. El procedimiento de la reivindicación 14, que comprende adicionalmente el uso de un catalizador basado en nitrógeno para acelerar la reacción, en el que dicho catalizador basado en nitrógeno se selecciona entre el grupo que consiste en piperidina, pirrolidina, piperazina, piridina y trietilamina.