

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 385 963**

51 Int. Cl.:
C07D 215/14 (2006.01)
C07C 69/96 (2006.01)
C07C 68/06 (2006.01)
C07C 271/12 (2006.01)
C07C 269/06 (2006.01)
C07C 43/303 (2006.01)
C07C 33/03 (2006.01)
C07C 47/22 (2006.01)
C07C 57/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **00942823 .6**
96 Fecha de presentación: **15.06.2000**
97 Número de publicación de la solicitud: **1192139**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.04.2002**

54 Título: **Preparación de derivados de carbonato y de carbamato sustituidos con quinolina**

30 Prioridad:
24.06.1999 US 141042 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.08.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.08.2012

73 Titular/es:
ABBOTT LABORATORIES
CHAD 0377/AP6D-2 100 Abbott Park Road
Abbott Park IL 60064-3500 , US

72 Inventor/es:
ALLEN, Michael, S.; PREMCHANDRAN, Ramiya, H.;
CHANG, Sou-Jen; CONDON, Stephen;
DEMATTEI, John, J.; KING, Steven, A.;
KOLACZKOWSKI, Lawrence; MANNA, Sukumar;
NICHOLS, Paul J.; PATEL, Hemant, H.;
PATEL, Subhash, R.; PLATA, Daniel, J.;
STONER, Eric, J.; TIEN, Jien-Heh, J. y
WITTENBERGER, Steven, J.

74 Agente/Representante:
Ungría López, Javier

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 2 385 963 T3

DESCRIPCIÓN

Preparación de derivados de carbonato y de carbamato sustituidos con quinolina

- 5 Esta solicitud reivindica prioridad de la Solicitud Provisional EE.UU. N° de Serie 60/141.042, depositada el 24 de Junio de 1999.

Campo técnico de la invención

- 10 La presente invención se relaciona con la preparación de derivados de carbonato y carbamato sustituidos con quinolina, que proporcionan importantes intermediarios en la síntesis de antibióticos macrólidos 6-O-sustituidos. En un aspecto, la invención se relaciona con los procedimientos para preparar compuestos de carbonato o carbamato quinolil-sustituidos y con los procedimientos para preparar los compuestos mediante un derivado alquenol.

15 Antecedentes de la invención

La 6-O-metileritromicina A (claritromicina) es un potente antibiótico macrólido descrito en la Patente EE.UU. N° 4.331.803.

- 20 Se puede pensar en el procedimiento para preparar claritromicina, en general, como un procedimiento en cuatro etapas que comienza con eritromicina A como material de partida:

- 25 Etapa 1: convertir eventualmente el grupo 9-oxo en una oxima,
 Etapa 2: proteger los grupos hidroxilo 2' y 4",
 Etapa 3: metilar el grupo 6-hidroxilo y
 Etapa 4: desproteger en las posiciones 2', 4" y 9.

- 30 Desde el descubrimiento de la claritromicina, se han descubierto nuevos compuestos antibióticos macrólidos, y se describen en la Patente EE.UU. de propiedad común N° 5.886.549, depositada el 3 de Julio de 1997. Los compuestos son generalmente preparados por procedimientos conocidos. Sin embargo, la substitución en la posición 6 con substituyentes distintos del grupo metilo no es fácil de conseguir y se acompaña de reacciones colaterales, subproductos y bajos rendimientos.

- 35 Los desarrollos recientes proporcionan síntesis más eficientes y más limpias para alquilar el grupo 6-hidroxilo. Los nuevos procedimientos permiten substituyentes distintos del metilo en la posición 6 de los derivados de eritromicina. La Solicitud EE.UU. de propiedad común N° de Serie 60/149.968, depositada el 24 de Junio de 1999, describe un procedimiento para preparar derivados de eritromicina 6-O-sustituidos y para preparar cetólidos de eritromicina 6-O-sustituidos que incluye un procedimiento catalizado por paladio que utiliza derivados de carbonato o carbamato.

- 40 La preparación de los derivados de carbonato y carbamato implica el uso de una variedad de intermediarios sustituidos con quinolina. En Chem. Pharm. Bull., 1979, 27(1), 270-273, se describe la síntesis de 3-(3-quinolil)-2-propin-1-ol.

- 45 La Solicitud de Patente Europea N° EP 579.102 describe compuestos carbamato, su síntesis, los correspondientes derivados sililcarbamato y materiales de fase invertida que contienen los sililcarbamatos para uso como fases estacionarias en aplicaciones de HPLC.

- 50 En la Solicitud de Patente Europea N° EP 628.542, se describe un procedimiento para la preparación de carbamatos orgánicos a partir de una amina básica, dióxido de carbono y un agente alquilante. La Patente EE.UU. N° 4.739.106 describe un procedimiento para preparar derivados 2-carbamoiloxialquil-1,4-dihidropiridina e intermediarios útiles para el procedimiento.

- 55 En la Solicitud de Patente Europea N° EP 477.159, se describe un procedimiento para preparar uretanos y carbonatos a partir de una amina o un alcohol, dióxido de carbono y un haluro de alilo. En la Solicitud de Patente Alemana N° DE 2.554.790, se describen compuestos de organoestaño tetrasustituidos, que son útiles para controlar insectos y plagas y como herbicidas, y un procedimiento para su fabricación.

- 60 La Solicitud de Patente Europea N° EP 878.463 describe compuestos bicíclicos útiles como moduladores de la función de los receptores de glutamato metabotrópicos y su síntesis. En la Solicitud de Patente Alemana N° DE 2.838.701, se describe un procedimiento para preparar carbonatos orgánicos por reacción de un carbonato de metal alcalino, dióxido de carbono gaseoso, un alcohol y un haluro orgánico en presencia de un catalizador.

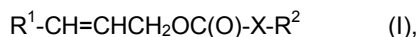
Sin embargo, no se conocen publicaciones de derivados de carbonato o carbamato sustituidos con quinolina o de

sus métodos de preparación.

Resumen de la invención

Se describen varios métodos para preparar intermediarios sustituidos con quinolina a partir de los cuales se obtiene un compuesto de carbonato, preferiblemente el carbonato de t-butilo, o de carbamato. Los procedimientos aquí descritos y reivindicados emplean alcoholes como compuestos intermediarios adecuados. Los compuestos intermediarios proporcionan un sustrato adecuado a partir del cual se obtiene un alquenol sustituido con quinolina, o se hidrogena directamente el intermediario para obtener derivados carbonato o carbamato de la invención.

En un aspecto, la invención se relaciona con un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula:



donde R^1 es quinolilo eventualmente sustituido con uno o más de:

- (i) alquilo,
- (ii) alcoxi,
- (iii) arilo,
- (iv) nitro y
- (v) halo;

R^2 es alquilo C_1-C_{10} ; X es $-O-$ o $-NR^3$; y R^3 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o arilo, o R^2 y R^3 , tomados juntos, forman un anillo aromático o no aromático. El procedimiento comprende las etapas de:

(a) preparación de un intermediario seleccionado entre el grupo consistente en:

- (i) $R^1-C\equiv CCH_2OR^4$, donde R^4 es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo, y
- (ii) $R^1-C\equiv C-CH_2-OC(O)-X-R^2$; y

(b) reducción o desprotección de un intermediario obtenido en la etapa (a); y

(c) copulación eventual del compuesto obtenido en la etapa (b) con un reactivo acilante.

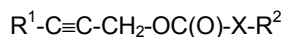
El intermediario (i) puede ser reducido para obtener el derivado alquenol. El alquenol sufre una reacción de copulación con un reactivo acilante, por ejemplo haluros de acilo, anhídrido de ácido, haluros de carbamoilo y derivados ácidos de heterociclos aromáticos y no aromáticos, para obtener compuestos de fórmula (I). El intermediario (ii) puede ser directamente hidrogenado para obtener el compuesto (I).

Un procedimiento alternativo para preparar el compuesto de fórmula (I) consiste en:

- (a) preparar un compuesto de fórmula $R^1-C\equiv C-CH_2-OC(O)-X-R^2$, donde R^1 y R^2 son como se ha definido previamente, X es $-O-$ o $-NR^3$; y R^3 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ; o R^2 y R^3 , tomados juntos, forman un anillo aromático o no aromático, e
- (b) hidrogenar el compuesto obtenido en la etapa (a).

Aún otro aspecto de la invención se relaciona con la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente.

En aún otro aspecto, la invención se relaciona con un compuesto de fórmula:



donde R^1 es quinolilo eventualmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre (i) alquilo, (ii) alcoxi, (iii) arilo, (iv) nitro y (v) halo; R^2 es alquilo C_1-C_{10} ; X es $-O-$ o $-NR^3$; y R^3 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o arilo; o R^2 y R^3 , tomados juntos, forman un anillo aromático o no aromático.

Los procedimientos de la invención proporcionan compuestos de carbonato o carbamato útiles como intermediarios en la síntesis de derivados de eritromicina, por ejemplo, antibióticos macrólidos y compuestos de cetólidos de eritromicina. Los compuestos de fórmula (I) son adecuados para la preparación de derivados de eritromicina 6-O-sustituidos que tienen un sustituyente propenilo 6-O-quinolil-sustituido.

Descripción detallada de la invención

Se emplean aquí una serie de términos para designar elementos particulares de la presente invención. Cuando así se utilizan, se pretenden los siguientes significados:

El término "alquilo inferior" o "alquilo", tal como se utiliza aquí, se refiere a radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada. "Alquilo C_x a C_y " y " C_x-C_y ", donde x e y son cada uno un número entero de 1 a 20, denota un grupo alquilo que contiene el número de carbonos designado por x e y; por ejemplo, el término "alquilo C_1 a C_6 " se refiere a un radical hidrocarbonado saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Como ejemplos de grupos alquilo inferior o alquilo, se incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo y hexilo.

El término "alquenilo", tal como se utiliza aquí, se refiere a radicales hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada que contienen entre dos y seis átomos de carbono y que poseen al menos un doble enlace carbono-carbono. Como ejemplos de radicales alquenilo, se incluyen vinilo, alilo, 2- ó 3-butenilo, 2-, 3- ó 4-pentenilo, 2-, 3-, 4- ó 5-hexenilo y sus formas isoméricas.

El término "alquinilo", tal como se utiliza aquí, se refiere a radicales hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada que contienen entre dos y seis átomos de carbono y que poseen al menos un triple enlace carbono-carbono. Como ejemplos de radicales alquinilo, se incluyen etinilo, propargilo, propilidino y sus formas isoméricas.

El término "solvente aprótico polar" se refiere a solventes orgánicos polares que carecen de un protón fácilmente eliminado, incluyendo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona, triamida hexametilfosfórica, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, acetonitrilo, acetato de etilo o una mezcla de los mismos.

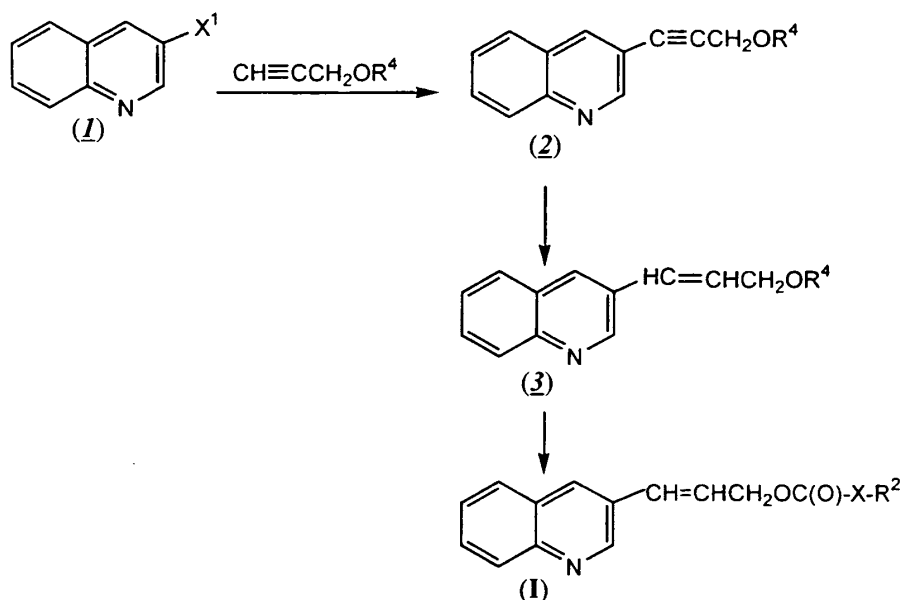
El término "reactivo acilante" se refiere a un sustituyente capaz de situar un grupo acilo o grupo carbamoilo en un sitio nucleofílico, incluyendo haluros de acilo, anhídridos de ácido, haluros de carbamoilo y derivados ácidos de heterociclos aromáticos y no aromáticos. Como ejemplos de reactivos acilantes, se incluyen dicarbonato de di-terc-butilo, dicarbonato de diisopropilo, cloroformiato de t-butilo (no comercializado), 2-(t-butoxicarboniloxiimino)-2-fenilacetronitrilo, N-t-butoxicarboniloxisuccinimida, 1-(t-butoxicarbonil)imidazol, cloruro de dicitlohexilcarbamoilo, cloruro de difenilcarbamoilo, cloruro de diisopropilcarbamoilo, cloruro ácido de morfolina y carbonildiimidazol.

La Solicitud EE.UU. de propiedad común N° de Serie 60/140.968, depositada el 24 de Junio de 1999, describe un método para preparar derivados de macrólidos 6-O-sustituídos que se relaciona con la copulación de derivados de carbonato o carbamato de alilo sustituidos o no sustituidos con un núcleo macrolido, y en particular un núcleo cetólido. El método ejemplifica un método de una serie de síntesis disponibles introduciendo sustituyentes carbonato y carbamato de alilo sustituidos o no sustituidos en un núcleo del compuesto parental.

Se describen aquí numerosos procedimientos para preparar los intermediarios y los correspondientes compuestos de carbonato o carbamato a partir de los mismos. Se dan ejemplos de procedimientos en los Esquemas 1-3, que están destinados a ilustrar un procedimiento de la invención. Se contemplan las formas isoméricas de los compuestos descritos en los Esquemas y se considera que quedan abarcadas dentro del alcance de la invención reivindicada.

Un modo de preparación del intermediario alquenol incluye la copulación de un alcohol propargílico con una haloquinolina y la reducción del compuesto obtenido al correspondiente alquenol, según se ejemplifica en el Esquema 1, a continuación.

Esquema 1



Según el Esquema 1, una haloquinolina (1) comercializada, donde X^1 es bromo, cloro o yodo, reacciona con alcohol propargílico sustituido o no sustituido en presencia de una base y un catalizador basado en paladio. Se lleva a cabo la reacción a una temperatura de 20°C a 100°C. Preferiblemente, la temperatura es de aproximadamente 25°C a aproximadamente 90°C.

El alcohol propargílico está sin substituir o substituido con un grupo hidroxi-protector R^4 . El grupo protector puede ser uno de muchos grupos hidroxi-protectores habitualmente disponibles. Como grupos hidroxi-protectores típicos para R^4 , se incluyen, aunque sin limitación, tetrahidropirranilo, bencilo, trimetilsililo, triisopropilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, formilo, acetilo, pivalilo, mesilo y tosilo. T.W. Greene y P.G.M. Wuts proporcionan una discusión minuciosa de grupos protectores y de los solventes en los que son más efectivos en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª ed., John Wiley & Son, Inc., 1999.

Al menos un carbono del material de partida basado en quinolina está substituido con un haluro seleccionado entre el grupo consistente en bromo, cloro y yodo, por ejemplo bromoquinolina, cloroquinolina y yodoquinolina. La haloquinolina está eventualmente substituida con substituyentes alifáticos o aromáticos, así como restos que contienen nitrógeno, incluyendo, aunque sin limitación, alquilo, alcoxi, arilo y nitro.

El catalizador utilizado, o bien es la especie de paladio 0-valente, o bien se genera *in situ*, tal como paladio trifenilfosfina, por los métodos conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Beller et al., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1995, 34(17), 1848. El catalizador de paladio puede ser seleccionado entre el grupo consistente en acetato de paladio, tetrakis(trifenilfosfina)paladio y tris(dibencilidenacetato)dipaladio.

El tratamiento con acetato de paladio o paladio sobre carbono procede de un modo fácil cuando se usa con un promotor, preferiblemente una fosfina. Una fosfina adecuada es seleccionada entre trifenilfosfina, bis(difenilfosfina)metano, bis(difenilfosfina)etano, bis(difenilfosfina)propano, 1,4-bis(difenilfosfina)butano, bis(difenilfosfina)pentano, tri(o-tolil)fosfina y similares. La razón de catalizador de paladio a fosfina varía generalmente entre 1:1 y aproximadamente 1:8.

Se puede usar un haluro, tal como un haluro de cobre, o un catalizador de transferencia de fase, tal como un haluro de tetrabutilamonio o hidrógeno sulfato de tetrabutilamonio, con los catalizadores basados en paladio para potenciar la reacción de copulación. Los haluros de cobre preferidos son el bromuro de cobre y el yoduro de cobre. Preferiblemente, el catalizador de transferencia de fase es el bromuro de tetrabutilamonio.

Son bases útiles para la invención las bases orgánicas o inorgánicas. Como ejemplos de bases inorgánicas, se incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de amonio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de amonio o una mezcla de éstos.

Como bases orgánicas, se incluyen dimetilaminopiridina, piridina, dimetilamina, dietilamina, diisopropilamina, diisopropiletilamina, trietilamina, piperidina, pirrolidina, pirrol, triisopropilamina o una mezcla de éstos.

Se puede llevar a cabo la reacción en un solvente aprótico. Se seleccionan solventes apróticos típicos entre N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, sulfóxido de dimetilo, N-metil-2-pirrolidona, triamida hexametilfosfórica, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, metil t-butil éter, tolueno, heptano, acetonitrilo y acetato de etilo. Los solventes preferidos son el acetonitrilo y la N,N-dimetilformamida.

Se describen ejemplos de condiciones en las que se lleva a cabo la reacción a continuación en la Tabla 1.

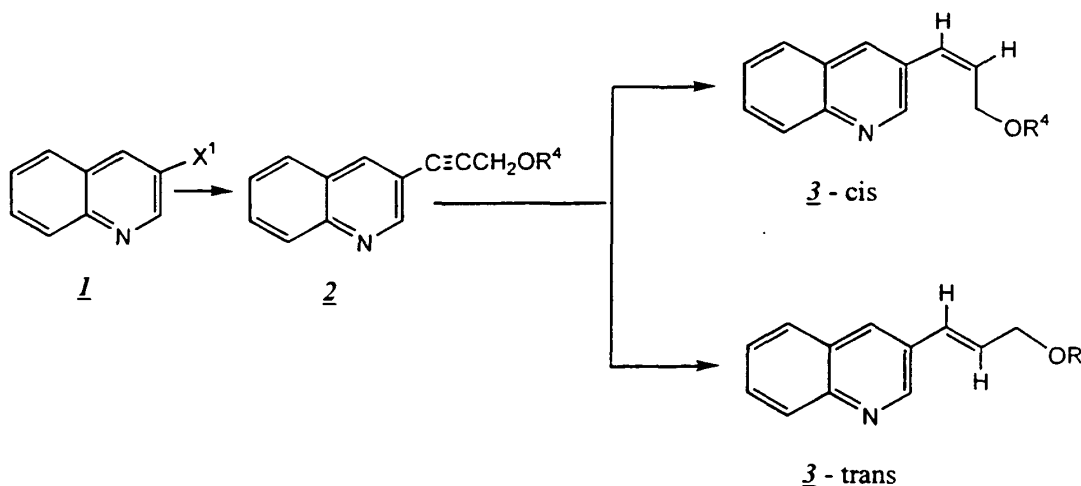
Tabla 1

Alcohol	Amina	Catalizador/promotor	Temp.	Solvente
Alcohol propargílico	Et ₃ N	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	90°C	CuI, Et ₃ N
	(iPr) ₂ NH	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	75°C	CuI, EtOAc
	Piperidina, nBu ₄ NBr	Pd(OAc) ₂ , PPh ₃	45°C	CH ₃ CN
	K ₂ CO ₃ , CuBr	Pd 10%/C, PPh ₃	75°C	CH ₃ CN
	Piperidina, nBu ₄ NBr	Pd 5%/C, PPh ₃	50°C	CH ₃ CN

Las condiciones antes descritas en la Tabla 1 pretenden ser ilustrativas.

El alquino (2) obtenido en la reacción de copulación puede ser reducido para obtener un alquenol (3). El alquino (2) puede ser reducido por semihidrogenación catalítica o por reducción con un reactivo de tipo hidruro de aluminio, las cuales producen, respectivamente, los isómeros cis y trans de un intermediario alquenol, como se ilustra a continuación.

Esquema 2



En el Esquema 2, se puede preparar el isómero cis (3-cis) del alquenol por semihidrogenación catalítica utilizando hidrógeno gaseoso o por hidrogenación de transferencia catalítica utilizando una fuente donadora de hidrógeno, tal como formiato de amonio, ácido fórmico, formiato de benciltriethylamonio, hidrazina, ciclohexadieno y similares, o una mezcla de éstos. Ambos métodos emplean un catalizador metálico, tal como paladio, platino o níquel. Como catalizadores típicos para la semihidrogenación, se incluyen, aunque sin limitación, bisdiclorotriphenilfosfinopaladio(II), acetato de paladio, tetrakis(trifenilfosfino)paladio, tris(dibencilidenacetono)dipaladio, paladio sobre carbono, paladio sobre carbonato de calcio, paladio sobre sulfato de bario, níquel Raney y óxido negro de platino.

Ciertos aditivos son adecuados para la semihidrogenación catalítica y pueden proporcionar el isómero cis con mejores rendimientos. Un aditivo adecuado es el 3,6-ditio-1,8-octanodiol; sin embargo, se pueden usar otros diversos aditivos en la hidrogenación.

La reacción del alquino con un reactivo de tipo hidruro de aluminio da el isómero trans (3-trans). Típicamente, se lleva a cabo la reacción a una temperatura de -20°C a 25°C. Son reactivos de tipo hidruro de aluminio adecuados para la reacción, por ejemplo, el hidruro de litio y aluminio, el hidruro de diisobutilaluminio o el Red-A1 (hidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)aluminio en tolueno). Reaccionan de aproximadamente 1 a aproximadamente 2

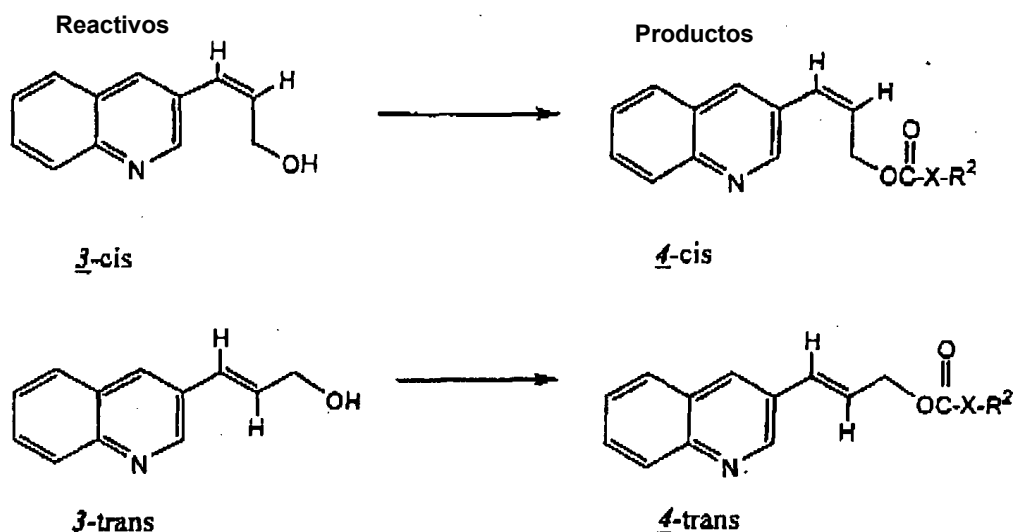
equivalentes molares del hidruro de aluminio con un equivalente del material de partida 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol.

Un medio de reacción adecuado para la reducción de tipo hidruro de aluminio es el tetrahidrofurano anhidro. La reacción puede ser también llevada a cabo en solventes apróticos polares, tales como el dimetoxietano o el metil t-butil éter, y solventes apróticos no polares, tales como el tolueno.

Cuando el R⁴ del alquenol es un grupo hidroxi-protector, se desprotege el compuesto antes de convertir el alcohol en un resto de carbonato o carbamato. Se puede conseguir la desprotección del grupo hidroxi en condiciones ácidas o básicas, dependiendo de la naturaleza del grupo protector, por métodos estándar conocidos en la técnica. Se describe un resumen de los procedimientos adecuados para desproteger el grupo hidroxi en T.W. Greene y P.G.M. Wuts, en Protective Groups in Organic Synthesis, 2ª ed., John Wiley & Son, Inc., 1991.

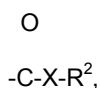
Se puede realizar la conversión del alquenol (3) en los derivados de carbonato o carbamato con una amplia variedad de reactivos. La mezcla de productos obtenida mantiene las proporciones aproximadas de isómeros cis a trans, lo que indica que la conversión conserva la orientación en el regiocentro como se indica a continuación.

Esquema 3



Según el Esquema 3, un reactivo acilante reacciona con un alquenol sustituido con quinolina (3-cis o 3-trans) obtenido de la reacción de reducción para convertir el alcohol en un derivado de carbonato o carbamato deseado de fórmula (I), cuyos isómeros cis y trans corresponden a los compuestos (4-cis) y (4-trans), donde X es -O- y R² es alquilo C₁-C₁₀, respectivamente. Se lleva a cabo la reacción en un solvente aprótico a temperaturas de aproximadamente -30°C a 50°C. La introducción de una base orgánica o inorgánica facilita la reacción.

El reactivo acilante sitúa un grupo de fórmula



donde X y R² son como se ha definido previamente, sobre el átomo de oxígeno del resto hidroxi. Los reactivos acilantes adecuados para preparar los derivados de carbonato son típicamente haluros de acilo y anhídridos de ácido, que incluyen el dicarbonato de di-terc-butilo y el dicarbonato de diisopropilo. Otros ejemplos de reactivos incluyen el cloroformiato de t-butilo, el 2-(t-butoxicarboniloxiimino)-2-fenilacetronitrilo, la N-t-butoxicarboniloxisuccinimida y el 1-(t-butoxicarbonil)imidazol. Para preparar el carbonato preferido, se trata el t-butilcarbonato de 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol, el intermediario de 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol, preferiblemente con dicarbonato de di-terc-butilo.

Se pueden preparar derivados de carbamato de fórmula (I) por reacción del alquenol con un cloruro de carbamoilo adecuado o el cloruro de ácido de un heterociclo nitrogenado aromático o no aromático en presencia de base. Se seleccionan ejemplos de reactivos acilantes para la preparación de los compuestos de carbamato entre haluros de carbamoilo y derivados ácidos de heterociclos que contienen nitrógeno aromáticos y no aromáticos, incluyendo el

cloruro de dicitclohexilcarbamoilo, el cloruro de difenilcarbamoilo, el cloruro de diisopropilcarbamoilo, el cloruro ácido de morfolina y el carbonildiimidazol.

Los solventes apróticos son seleccionados entre el grupo descrito anteriormente. El solvente preferido es el tolueno. El diclorometano es también adecuado para la reacción. La conversión del alquenol procede de un modo más fácil cuando se añaden de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,05 equivalentes molares de un reactivo de transferencia de fase en relación al material de partida alquenol a la mezcla de reacción. Son adecuados una amplia variedad de reactivos de transferencia de fase para la reacción, incluyendo haluros de n-tetrabutilamonio e hidrógeno sulfato de n-tetrabutilamonio. El reactivo de transferencia de fase preferido es el hidrógeno sulfato de n-tetrabutilamonio.

Alternativamente, se copula el alquínol (2) con el reactivo acilante para obtener un intermediario de carbonato o carbamato de fórmula $R^1-C\equiv C-CH_2-OC(O)-X-R^2$, donde R^1 y R^2 han sido previamente definidos, que puede reducirse para obtener los compuestos de carbonato o carbamato de alquénol de fórmula (I). Se puede reducir el intermediario mediante semihidrogenación catalítica para obtener el derivado de fórmula (I). Preferiblemente, se reduce el intermediario utilizando paladio al 5% sobre carbonato de calcio envenenado con plomo (catalizador de Lindlar, $Pd/CaCO_3/Pb$) e hidrógeno gaseoso, lo que proporciona el isómero cis (3-cis). La porción de catalizador de Lindlar que reacciona con un equivalente del material de partida alquínol es de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 0,2 equivalentes peso/peso.

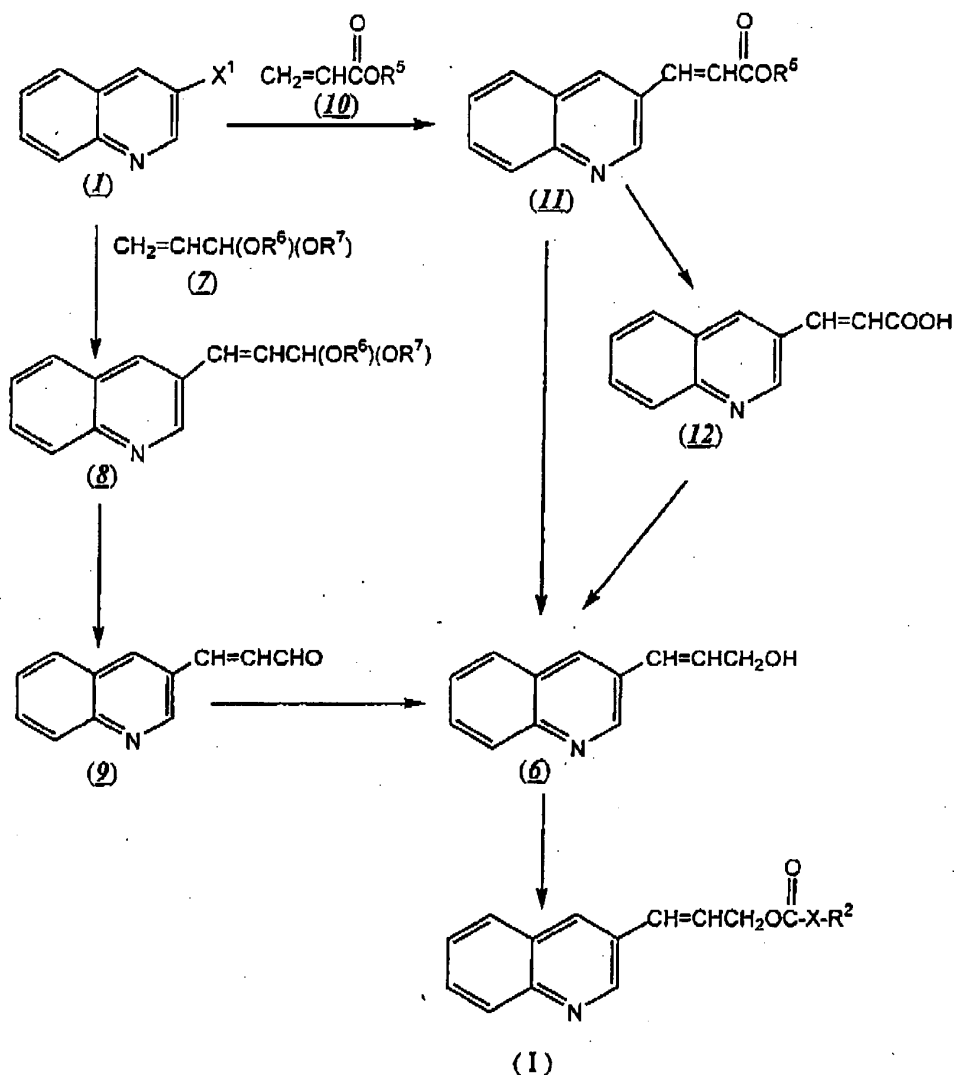
Un método alternativo de preparación del carbonato se relaciona con el tratamiento de una haloquinolina con alcohol propargílico, un haluro de cobre, o más preferiblemente yoduro de cobre, y diclorobis(trifenilfosfino)paladio(II) en presencia de trietilamina en un solvente aprótico. Se reduce el alquénol obtenido por métodos de hidrogenación o reducción Red-Al para obtener un alquenol, que puede copularse con un agente acilante para obtener un derivado deseado.

Otro método preferido de preparación del alquénol implica la reacción de una haloquinolina con alcohol propargílico, bromuro de tetrabutilamonio y acetato de paladio o paladio sobre carbono en combinación con una fosfina. Se lleva a cabo la reacción en presencia de una amina secundaria, tal como piperidina, o acetonitrilo, o mezclas de THF y agua. Se realiza la reducción del alquénol con Red-Al con solvente tetrahidrofurano y se copula el alquenol resultante con un reactivo acilante, tal como dicarbonato de di-terc-butilo, en presencia de base e hidrógeno sulfato de tetrabutilamonio, en diclorometano o tolueno.

Preferiblemente, se selecciona el material de partida haloquinolina entre 3-bromoquinolina o 3-yodoquinolina. La haloquinolina más preferida es la 3-bromoquinolina.

Otros posibles métodos para preparar el alquenol, que no forman parte de la invención, implican la utilización de acroleína acetal o reactivos de éster vinílico, como se describe en el Esquema comparativo siguiente.

Esquema 4 (comparativo)



Tal como se ilustra en el Esquema 4, se copula una haloquinolina (1) con un acroleína acetal (7) que tiene la fórmula $\text{CH}_2=\text{CHCH}(\text{OR}^6)(\text{OR}^7)$, donde R^6 y R^7 son independientemente alquilo C_1 a C_6 , mediante una reacción catalizada por paladio en presencia de una base. Se lleva a cabo la reacción a una temperatura de aproximadamente 90°C a aproximadamente 110°C en un solvente aprótico polar.

También se pueden usar catalizadores de paladio adecuados para copular el alcohol propargílico con la haloquinolina para la reacción del material de partida con el acroleína acetal. Como acroleína acetales adecuados para la copulación, se incluyen acroleína dimetilacetal, acroleína dietilacetal, acroleína diisopropilacetal, acroleína n-dibutilacetal, acroleína n-dipentilacetal, acroleína etilmetilacetal y acroleína isopropilmetilacetal. Las porciones del acroleína acetal utilizado en relación a la haloquinolina varían generalmente de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 4:1.

Se utiliza eventualmente una fosfina con el catalizador de acetato de paladio. Se seleccionan fosfinas adecuadas entre el grupo descrito anteriormente en relación a la copulación del alquino en el Esquema 1. Preferiblemente, la fosfina para la copulación del acroleína acetal con la haloquinolina es la tri(o-tolil)fosfina. Las porciones de la fosfina en relación a las porciones del catalizador de paladio varían generalmente de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 8:1.

La adición de un agente de transferencia de fase, preferiblemente hidrógeno sulfato de tetrabutilamonio, proporciona el carbonato.

Es adecuada una base inorgánica u orgánica para la reacción, y se selecciona entre el grupo antes descrito. Se lleva a cabo la reacción en un solvente aprótico como se ha descrito previamente.

Se trata entonces el carboxaldehído acetal (8), donde R^6 y R^7 son independientemente alquilo C_1 a C_6 , obtenido con un ácido para producir la acroleína (9). Se selecciona el ácido entre una amplia variedad de ácidos inorgánicos y orgánicos seleccionados entre ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido trifluoroacético, ácido p-toluensulfónico, ácido piridinio-p-toluensulfónico o una mezcla de éstos.

La preparación de la acroleína permite utilizar agentes reductores más suaves, tales como reactivos de complejo de borano, durante la reducción. La reducción de la acroleína con un reactivo de complejo de borano proporciona el alquenol, que puede convertirse en los derivados carbonato o carbamato de fórmula (I) como se ha descrito previamente. Se lleva a cabo la reducción a temperatura ambiente en un solvente aprótico seleccionado entre el grupo antes descrito para la copulación del alquino a la haloquinolina. Como ejemplos de reactivos de complejo de borano, se incluyen borano-sulfuro de dimetilo, complejo de borano-tetrahydrofurano, complejo de borano-piridina, borano-morfolina, complejo de borano-trimetilamina, borano-t-butilamina, borano-N,N-diisopropiletilamina, borano-dimetilamina, 4-(borano-dimetilamino)piridina, borano-4-etilmorfolina y borano-4-metilmorfolina. Reaccionan de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 1 equivalente de complejo de borano con 1 equivalente de la 3-(3-quinolil)acroleína. El reactivo de complejo de borano más preferido es la borano-t-butilamina.

De forma similar, son adecuados para la reacción los reactivos reductores de borohidruro. Se seleccionan reactivos reductores de borohidruro típicos entre borano, borano-sulfuro de metilo, borano-sulfuro de metilo con aditivos tales como $BF_3 \cdot OEt_2$ o $B(OMe)_3$, 9-borabicyclononano, borohidruro de litio, borohidruro de sodio solo o con aditivos tales como $AlCl_3$ o $TiCl_4$, borohidruro de litio y borohidruro de potasio.

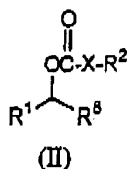
También son adecuados para la reducción reactivos reductores de hidruro de aluminio, por ejemplo el hidruro de diisobutilaluminio y el hidruro de litio y aluminio solo o con $AlCl_3$.

La reacción de copulación de paladio puede ser también llevada a cabo utilizando un éster de vinilo (10) de fórmula $CH_2=CHC(O)OR^5$, donde R^5 es alquilo C_1 a C_6 , para preparar éster de 2-propen-1-alquilo 3-(quinolil-substituido) (11), donde R^5 es alquilo C_1 a C_6 . El tratamiento de una haloquinolina con un éster de vinilo y acetato de paladio da el éster alquílico en ausencia del uso de una fosfina. Se lleva a cabo la reacción en un solvente aprótico en presencia de base con adición de un reactivo de transferencia de fase, tal como bromuro de tetrabutilamonio o cloruro de tetrabutilamonio.

Como ejemplos de ésteres vinílicos adecuados para la reacción, se incluyen acrilato de metilo y acrilato de etilo.

El material de partida del alquenol para la reacción de conversión es obtenido a partir del éster alquílico en una de dos formas. La reducción directa del éster alquílico con un reactivo de hidruro de aluminio como se ha detallado anteriormente en el Esquema 1 proporciona el alcohol en condiciones como las previamente descritas. El tratamiento del éster alquílico (11) a temperatura ambiente con de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 equivalentes molares de base por cada equivalente del éster alquílico da el ácido carboxílico (12), que puede reducirse aún al alcohol en condiciones de reducción suaves con un reactivo reductor de boro, tal como borohidruros o agentes reductores de complejo de borano.

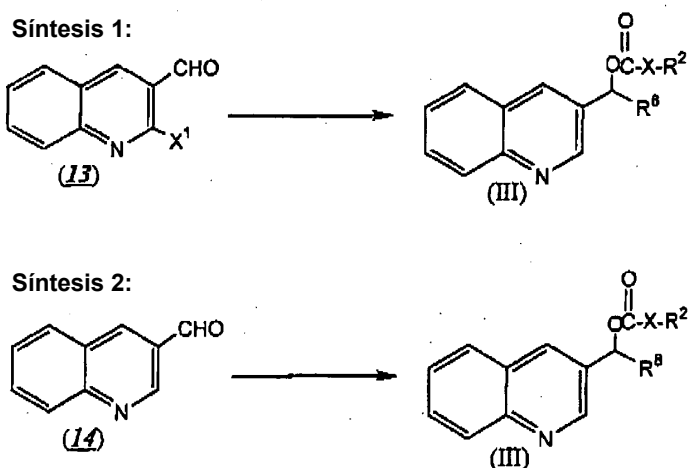
Diversos procedimientos dan derivados de carbonato secundarios, que no forman parte de la presente invención. Los compuestos de fórmula:



donde R^1 es independientemente seleccionado entre hidrógeno y quinolilo eventualmente substituido con uno o más de (i) alquilo, (ii) alcoxi, (iii) arilo, (iv) nitro y (v) halo; R^2 es alquilo C_1 - C_{10} ; X es -O- o -NR³, donde R^3 es hidrógeno, alquilo C_1 - C_6 o arilo; o R^2 y R^3 tomados conjuntamente forman un anillo aromático o no aromático, y R^8 es -CH=CH- R^{11} o -C≡C- R^{11} , donde R^{11} es hidrógeno o alquilo, no forman parte de la presente invención y pueden ser utilizados como intermediarios en la 6-O-alquilación de compuestos antibióticos macrólidos y cetólicos. Se lleva a cabo la alquilación de la posición 6-O de un derivado de eritromicina de un modo similar a la síntesis utilizando el carbonato primario, como se describe en la Solicitud EE.UU. N° de Serie 60/140.968.

Se pueden preparar los derivados de carbonato o carbamato secundarios por una de al menos dos síntesis. En un método, que no forma parte de la presente invención, se trata un material de partida de 2-haloquinolino-3-carboxaldehído con un reactivo organometálico y un agente acilante para obtener un compuesto de la fórmula deseada. En otro método, que tampoco forma parte de la presente invención, un quinolinocarboxaldehído reacciona con un reactivo organometálico, seguido de tratamiento con un compuesto de organolitio. El compuesto reacciona con un reactivo acilante para dar compuestos de fórmula (III), como se describe a continuación.

Esquema 5 (comparativo)

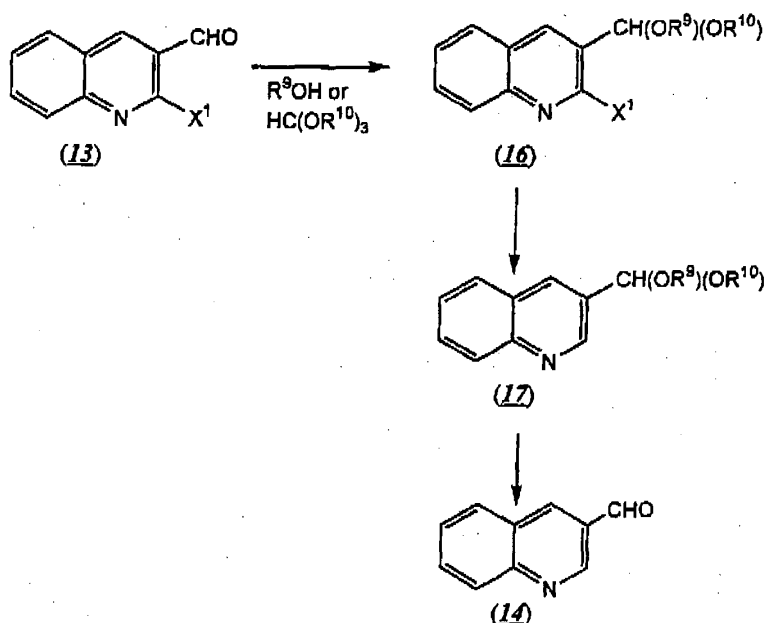


Un 2-halo-3-quinolinocarboxaldehído (13) puede reaccionar con un reactivo organometálico R^8-M o R^8-M-X^1 , donde R^8 es como se ha definido anteriormente, M representa un metal y X^1 es un haluro, y se puede tratar con un reactivo acilante, para obtener un carbonato secundario protegido. Preferiblemente, el haloquinolinocarboxaldehído es 2-yodo-3-quinolinocarboxaldehído. Se lleva a cabo la reacción con el reactivo organometálico en un solvente aprótico. Son ejemplos de reactivos organometálicos el bromuro de vinilmagnesio y el cloruro de vinilmagnesio. Un reactivo de litio adecuado puede reaccionar con el producto obtenido e ir seguido de un reactivo acilante adecuado, para obtener el carbonato secundario.

Son reactivos de organolitio adecuados los reactivos de alquil-litio. El reactivo de alquil-litio preferido es el n-butil-litio.

La reacción de un reactivo organometálico con un quinolinocarboxaldehído (14) y un reactivo acilante da compuestos de fórmula (III). El reactivo preferido, el quinolino-3-carboxaldehído, es un compuesto comercializado. Sin embargo, el coste del material es elevado (\$230/5 g, Aldrich, Milwaukee, WI, EE.UU.). Los nuevos procedimientos para preparar el material de partida proporcionan una síntesis más eficiente y efectiva en cuanto a costes y pueden ser utilizados para la preparación de un material de quinolinocarboxaldehído, o según un procedimiento para preparar carbonato quinolino-sustituido, como se ilustra a continuación, que no forma parte de la presente invención.

Esquema 6 (comparativo)



El material de partida para la síntesis de carboxaldehído (13), donde X^1 es un haluro, puede ser preparado por formilación de Vilsmeier-Haack de una acetanilida, como describen Meth-Cohn et al. en J.C.S. Perkin I, 1520-1530 (1981). Se aísla el quinolino-2-halo-3-carboxaldehído y se seca para obtener el material de partida, o, alternativamente, se carga directamente un reactivo alcohol u ortoformiato en la mezcla de reacción para obtener el quinolino-2-halo-3-carboxaldehído acetal (16), donde R^9 y R^{10} son independientemente alquilo C_1 a C_6 .

Son reactivos útiles para la reacción los alcoholes representados por la fórmula R^9-OH o los ortoformiatos representados por la fórmula $HC(OR^{10})_3$, donde R^9 es alquilo C_1 a C_6 y R^{10} es alquilo C_1 a C_3 . Se selecciona un alcohol adecuado para la invención entre metanol, etanol, isopropanol, butanol, pentanol y hexanol, o una mezcla de los mismos. Son ejemplos de ortoésteres útiles el ortoformiato de trimetilo, el ortoformiato de trietilo y el ortoformiato de triisopropilo. Cantidades traza de ácido orgánico o inorgánico facilitan la conversión, tal como los típicamente seleccionados entre ácido acético, ácido fórmico, ácido p-toluensulfónico, ácido clorhídrico, ácido fosfórico y ácido sulfúrico.

La eliminación del grupo halo del quinolino-2-halo-3-carboxaldehído acetal es realizada por tratamiento con un catalizador metálico e hidrógeno en presencia de una base. Los catalizadores metálicos incluyen paladio, organopaladio y compuestos basados en platino. Son ejemplos de catalizadores metálicos adecuados el óxido negro de paladio, el paladio sobre carbón, el acetato de paladio, el cloruro de paladio, los complejos de triarilfosfina y paladio y el óxido negro de platino. Se describe un resumen de reactivos y condiciones adecuados para las reacciones de copulación catalizadas por metales en Heck et al., J. Org. Chem., 1972, 37, 2320.

Se lleva a cabo la reacción en un solvente orgánico en presencia de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 equivalentes molares de base en relación al material de partida carboxaldehído acetal. Preferiblemente, se usan aproximadamente 4 equivalentes molares de base. Son ejemplos de solventes utilizados solventes orgánicos, tales como acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidinona, metanol, etanol, isopropanol o una mezcla de los mismos. Las bases orgánicas, por ejemplo aminas, y las bases inorgánicas son adecuadas para la reacción. Como aminas útiles, se incluyen aminas secundarias y terciarias, tales como dimetilamina, dietilamina, trietilamina, diisopropilamina, dietilaminopiridina y piridina. Las bases inorgánicas son seleccionadas entre hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de amonio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de amonio.

Se obtiene el carboxaldehído (14) a partir del carboxaldehído acetal (17) por hidrólisis con un ácido llevada a cabo en un solvente orgánico o inorgánico. Los ácidos son ácidos orgánicos e inorgánicos. Como ácidos inorgánicos adecuados, se incluyen ácido sulfúrico, ácido clorhídrico y similares. Los solventes preferidos son solventes orgánicos, tales como metanol, etanol e isopropanol. Preferiblemente, los ácidos débiles son ácido fórmico y ácido acético.

El carboxaldehído proporciona un material de partida adecuado para la síntesis de los derivados de carbonatos primarios y secundarios. La adición de un compuesto reactivo organometálico al carboxaldehído genera un complejo intermediario, que se copula a un reactivo acilante, por ejemplo dicarbonato de di-terc-butilo y dicarbonato de diisopropilo, para preparar un carbonato. Otros ejemplos de reactivos acilantes son los descritos anteriormente. Se pueden preparar derivados de carbamato de la invención utilizando cloruros de carbamoilo o cloruros de ácido de heterociclos nitrogenados aromáticos o no aromáticos.

Se representan reactivos organometálicos adecuados mediante las fórmulas R^8-M y R^8-M-X^1 , donde R^8 es alqueno C_1-C_6 o alquino C_1-C_6 sustituido o no sustituido, tal como los sustituyentes de las fórmulas $-CH=CH-R^{11}$ y $-C\equiv C-R^{11}$, donde R^{11} es hidrógeno o alquilo, M representa un metal y X^1 es un haluro. Preferiblemente, el reactivo organometálico utilizado es un reactivo de organolitio o de organomagnesio, tal como un reactivo de Grignard. Los reactivos preferidos son seleccionados entre reactivos de las fórmulas R^8-M y R^8-M-X^1 , donde M es litio o magnesio y X es bromo, cloro o yodo. Son reactivos de Grignard comunes, como describen Y. H. Lai, Synthesis 1981, 104. Exemplary organometallic reagents, t-butil-litio, dietilmagnesio, bromuro de etinilmagnesio, cloruro de etinilmagnesio, bromuro de vinilmagnesio y cloruro de vinilmagnesio.

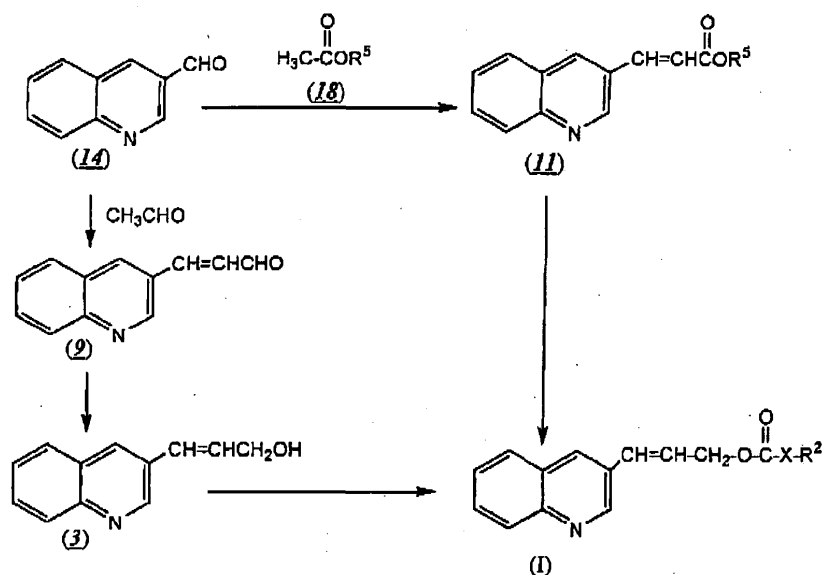
Se lleva a cabo la reacción en un solvente aprótico seleccionado entre el grupo descrito anteriormente para la preparación del alquino. Las temperaturas adecuadas para la reacción son de aproximadamente $-10^\circ C$ a aproximadamente $-15^\circ C$.

Los compuestos de quinolina alquino-1-sustituidos de fórmula (II), donde R^8 es $-C\equiv C-R^{11}$ pueden ser eventualmente reducidos al correspondiente carbonato alqueno-sustituido por una reacción de hidrogenación catalizada por paladio utilizando hidrógeno gaseoso. El catalizador de paladio preferido para reducir el carbonato de quinolina alqueno-1-sustituido es el catalizador de Lindlar (paladio al 5% sobre carbonato de calcio envenenado con plomo o $Pd/CaCO_3/Pb$).

La reacción es llevada a cabo en un solvente orgánico polar seleccionado entre el grupo consistente en tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida e isopropanol.

El carboxaldehído (14) puede también sufrir una condensación con un éster de acetato (18), donde R^5 es alquilo C_1 a C_6 , con una base orgánica o inorgánica, para obtener un carbonato o carbamato primario, que se describe según el siguiente Esquema 7.

Esquema 7 (comparativo)



Se representa un éster de acetato adecuado para la reacción mediante la fórmula $H_3C-C(=O)(OR^5)$ (18), donde R^5 es alquilo C_1 a C_6 , seleccionado entre metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo y similares. Preferiblemente, se usan de aproximadamente 0,5 equivalentes molares a aproximadamente 2 equivalentes molares de base en relación al carboxaldehído. Como bases típicas para la reacción, se incluyen t-butoxido de potasio, t-butoxido de sodio, hidruro de sodio, carbonato de potasio, etóxido de sodio, metóxido de sodio, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, hexametildisilazano sódico, hexametildisilazano lítico y diisopropilamido de litio. El

t-butoxido de potasio es la base preferida.

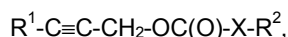
La condensación del acetaldehído con el carboxaldehído (14) da el intermediario acroleína (9) utilizando reactivos relativamente baratos. Se puede realizar la condensación con anhídrido acético en presencia de un ácido. La reducción del producto obtenido proporciona el correspondiente alquienol. El método preferido para reducir el intermediario acroleína es la reducción con un reactivo borohidruro, tal como el borohidruro de sodio.

Los procedimientos descritos para la invención son particularmente útiles para preparar derivados 3-(3-quinolil)-2-propenilo, que son compuestos de fórmula (I) y tienen la estructura preferida para la reacción de 6-O-alilación de los antibióticos macrólidos. Para obtener t-butilcarbonato de 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol, por ejemplo, se copula 3-bromoquinolina con alcohol propargílico y se reduce por métodos de semihidrogenación catalítica, para obtener 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol. Se copula el 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol con un reactivo acilante capaz de colocar un grupo t-butilo en el átomo de oxígeno del grupo hidroxilo terminal, preferiblemente dicarbonato de di-terc-butilo, para obtener t-butilcarbonato de 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol.

En otro procedimiento preferido, se copula el 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol con un reactivo acilante para obtener un derivado de carbonato o carbamato, que puede hidrogenarse para obtener un compuesto de fórmula (I). El reactivo acilante preferido para la reacción es el dicarbonato de di-terc-butilo.

Un procedimiento alternativo para preparar los compuestos de fórmula (I) consiste en:

(a) preparar un compuesto de fórmula



donde R^1 y R^2 son como se ha definido previamente, X es -O- o -NR³- y R³ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆, o R² y R³, tomados conjuntamente, forman un anillo aromático o no aromático; y

(b) hidrogenar el compuesto obtenido en la etapa (a).

El procedimiento alternativo permite la preparación de los derivados de carbonato y carbamato por copulación directa de un derivado de alcohol propargílico con un reactivo acilante e hidrogenación del enlace alquino, para obtener un compuesto deseado.

En otro aspecto, la invención se relaciona con un compuesto de fórmula



donde

X es -O- o -NR³-;

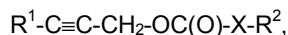
R¹ es quinolilo eventualmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados entre:

- (i) alquilo,
- (ii) alcoxi,
- (iii) arilo,
- (iv) nitro y
- (v) halo;

R² es alquilo C₁-C₁₀, y

R³ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆, o R² y R³, tomados conjuntamente, forman un anillo aromático o no aromático.

La invención se relaciona también con un compuesto intermediario de fórmula:



donde

R¹ es quinolilo eventualmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados entre (i) alquilo, (ii) alcoxi, (iii) arilo, (iv) nitro y (v) halo;

R² es alquilo C₁-C₁₀;

X es -O- o -NR³-, y

R^3 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o arilo;
o R^2 y R^3 , tomados conjuntamente, forman un anillo aromático o no aromático.

Se preparan los intermediarios por procedimientos previamente descritos y proporcionan compuestos útiles en la obtención de los carbonatos y carbamatos deseados de fórmula (I).

Se entienden mejor los procedimientos de la invención haciendo referencia al Ejemplo de Referencia y a los Ejemplos siguientes. El Ejemplo de Referencia y los Ejemplos están destinados a proporcionar ilustración para una mejor comprensión de la invención.

Ejemplos

Ejemplo de Referencia 1

El siguiente Ejemplo de Referencia ilustra un método de preparación del compuesto quinolino-2-cloro-3-carboxaldehído, que puede ser utilizado como material de partida para la preparación de quinolino-3-carboxaldehído.

Ejemplo de Referencia 1: Quinolino-2-cloro-3-carboxaldehído

Se cargó un matraz de tres bocas de 1 l, equipado con agitador mecánico, sonda de temperatura, embudo de adición por goteo con ecualización de presión y conducción de nitrógeno seco con dimetilformamida (54,1 g, 0,74 mol). Se enfriaron los contenidos hasta 0-5°C en un baño de hielo/sal/agua. Se cargó oxiclورو de fósforo (317,5 g, 2,07 mol) lentamente en la mezcla mientras se monitorizaba la temperatura interna de NMT +10°C. La adición requería típicamente 30 minutos. Se mezcló la suspensión resultante a 0-5°C durante 30 minutos. Se cargó acetanilida (40,0 g, 0,296 mol) en una sola porción mediante el embudo de adición por goteo con ecualización de presión. Se retiró el baño refrigerante y se calentó la mezcla de reacción hasta 75°C. Se monitorizó la reacción por cromatografía en capa fina (acetato de etilo/heptano 40:60). Tras completarse la reacción, se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente y se transfirió luego a un embudo de adición por goteo. Se añadió la mezcla gota a gota a 1,5 litros de agua enfriada a 0-5°C contenida en un matraz de tres bocas de 3 l equipado con agitador mecánico y enfriado en un baño de hielo/sal/agua. Se agitó la suspensión amarilla resultante a 0-5°C durante 30 minutos y se filtró después. Se filtró el sólido y se lavó con agua hasta la neutralidad y se secó luego al aire. Se secó entonces el sólido en un horno de vacío a 40°C a lo largo de un período de 2 días, para obtener 39,0 g de producto como un sólido pulverulento amarillo claro.

Ejemplos 1-8

Los Ejemplos 1-8 ilustran métodos de preparación de t-butilcarbonato de 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol de fórmula (I).

Ejemplo 1

Preparación de t-butilcarbonato de 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol

Etapas (1): Preparación de 3-(3-quinolil)-2-propin-1-ol (Esquema 1, Compuesto (2))

Se cargaron en un matraz de tres bocas de 2 l seco previamente purgado con nitrógeno 3-bromoquinolina (118,77 g, 570 mmol), alcohol propargílico (71,9 g, 1,28 mol, 2,25 equiv.), trietilamina (1.500 ml), yoduro de cobre(I) (3,62, 19 mmol, 0,033 equiv.) y diclorobis(trifenilfosfino)paladio(II) (6,67 g, 9,5 mmol). Se agitó mecánicamente la mezcla resultante y se calentó a reflujo durante 3 horas. Al enfriarse, se agitó mecánicamente la solución de trietilamina y se calentó a reflujo durante 3 horas. Al enfriarse, se filtró la solución de trietilamina y se lavó con trietilamina (300 ml). Se concentró entonces el filtrado a presión reducida para obtener sólidos, que se suspendieron en NaHCO_3 ac. al 5% (600 ml) y se extrajeron con acetato de etilo (1 x 600 ml). Se trataron los sólidos que quedaron tras la filtración del mismo modo. Se agitaron los extractos de acetato de etilo combinados con gel de sílice (15 g) y carbón decolorante (3 g) antes de filtrarlos a través de un lecho de Celite. Se concentró el filtrado a presión reducida, para obtener un sólido de color canela, que se secó en un horno de vacío a 45°C durante la noche. Se aisló el 3-(3-quinolil)-2-propin-1-ol en 92,14 g (88,3% de rendimiento). MS(Cl): $(M+H)^+$ a 184; ^1H RMN (300 MHz CDCl_3) δ : 4,56 (s, 2H), 4,70 (s, ancho, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 9,05 (s, 1H).

Etapas (2A): Preparación de cis-3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol (Esquema 2, Compuesto (3-cis))

Se cargaron en un matraz de fondo redondo, de tres bocas y de 1 l 3-(3-quinolil)-2-propin-1-ol (31,65 g, 173 mmol), etanol (550 ml) y paladio al 5% sobre carbonato de calcio envenenado con plomo (catalizador de Lindlar, 750 mg, 0,024 equiv.). Se purgó la atmósfera de encima de la mezcla heterogénea con hidrógeno, después de lo cual se suministró hidrógeno a la reacción mediante un balón. Se monitorizó el progreso de la reacción por TLC (acetato de

etilo/heptano 1:1). Al completarse la reacción (~ 16 horas), se purgó la mezcla con nitrógeno y se filtró a vacío a través de un lecho de Celite. Se concentró entonces el filtrado producto a presión reducida. Se disolvió el residuo resultante en acetato de etilo (750 ml) y se extrajo con HCl 2 N (2 x 750 ml). Se ajustó entonces la solución del producto ácido acuoso a pH 9 con NaOH 2 N y se retroextrajo después con acetato de isopropilo (2 x 700 ml). Se secó entonces la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a un aceite a presión reducida. Se sometió el aceite producto, 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol (29,5 g, 92,2%), que consistía en una mezcla de alquenos tanto cis como trans, a cromatografía instantánea (acetato de etilo/heptano 1:1) para aislar el alquenol cis puro. Se aislaron los alquenos tanto cis como trans y se sometieron a análisis por ¹H RMN. Se vio que la constante de acoplamiento J_{ab} para el alquenol cis era de 11,67 Hz, mientras que la J_{ab} para el alquenol trans resultó ser de 15,93 Hz.

Etapa (2B): Preparación de trans-3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol (Esquema 2, Compuesto (3-trans))

En un matraz de fondo redondo, de tres bocas, de 250 ml, con camisa y seco, se cargaron hidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)aluminio (Red-Al, solución al 70% en peso en tolueno, 11,0 g, 38,1 mmol, 1,39 eq.) y THF anhidro (20 ml). Se añadió a esta solución preenfriada (0-2°C) y agitada magnéticamente una solución en THF (50 ml) del 3-(3-quinolil)-2-propin-1-ol (5,0 g, 27,32 mmol) mediante un embudo de goteo con equalización de presión. No se dejó que la temperatura subiera por encima de 15°C. Tras completarse la adición (20 minutos), se dejó que la mezcla se calentara hasta la temperatura ambiente y se agitó durante una hora. Se enfrió entonces la solución hasta 0°C y se apagó por adición de ácido sulfúrico acuoso al 10% (20 ml), de tal modo que la temperatura interna no subió por encima de 15°C. Se lavó luego la mezcla de reacción bifásica con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se ajustó entonces el pH de la solución producto ácida acuosa a pH 9-10 con NH₄OH acuoso concentrado y se retroextrajo en acetato de etilo (2 x 125 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida, para obtener exclusivamente 3-(3-quinolil)-trans-2-propen-1-ol como sólido: 4,1 g, 81%.

Etapa (3): Preparación de t-butilcarbonato de 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol (Esquema 1, Compuesto (I))

Se cargaron en un matraz de fondo redondo y de tres bocas de 500 ml equipado con un agitador mecánico en posición superior 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol (13,03 g, 70,43 mmol) como una mezcla de isómeros cis y trans (81% cis y 19% trans), dicarbonato de di-terc-butilo (16,91 g, 77,48 mmol, 1,11 equiv.), hidrógeno sulfato de tetra-n-butilamonio (742 mg, 2,17 mmol) y cloruro de metileno (135 ml). Se enfrió la mezcla agitada resultante hasta 0 a 5°C, en cuyo momento se añadió hidróxido de sodio acuoso al 25% (33,3 ml) a lo largo de 45 minutos, de tal modo que la temperatura interna no subiera por encima de 20°C. Tras completarse la reacción (de 1 a 4 horas), como se vio por TLC (acetato de etilo/heptano 3:2), se diluyó la mezcla de reacción con cloruro de metileno (50 ml) y se lavó con agua (2 x 125 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío, para obtener el t-butilcarbonato de 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol: 18,35 g, 91,4% como un aceite. Se puede purificar aún más este material para eliminar impurezas R₁ menores eluyendo a través de un tapón de gel de sílice con heptano/acetona/trietilamina (9:1:0,1). Se concentra entonces el eluyente producto a presión reducida y se seca además por azeodestilación de acetato de etilo. Este procedimiento proporciona el carbonato purificado como aceite incoloro que conserva la proporción original de isómeros cis y trans: 17,50 g, 87,2%.

Ejemplo 2

Preparación de t-butilcarbonato de 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol

Etapa (1): Preparación de t-butilcarbonato de 3-(3-quinolil)-2-propin-1-ol

Se cargaron en un matraz de fondo redondo y tres bocas, de 1 l y seco, equipado con una entrada de nitrógeno y agitador en posición superior, 3-(3-quinolil)-2-propin-1-ol (15,81 g, 86,39 mmol), dicarbonato de di-terc-butilo (22,48 g, 103 mmol, 1,19 equiv.), hidrógeno sulfato de n-tetrabutylamonio (0,86 g, 2,54 mmol, 0,029 equiv.) y cloruro de metileno (300 ml). Se agitó mecánicamente la suspensión resultante mientras se añadía una solución acuosa al 25% p/p de NaOH (38 g) a lo largo de un período de 5 minutos. Se agitó la mezcla bifásica resultante durante 4 horas, después de cuyo tiempo se vio que la reacción estaba completa por HPLC y TLC. Se diluyó la mezcla con agua (200 ml) y cloruro de metileno (100 ml). Después de agitar durante 10 minutos y de sedimentarse durante 15 minutos, se separaron las capas. Se lavó la capa orgánica con agua (1 x 200 ml) y NaCl ac. al 20% (1 x 200 ml). Se agitó luego la capa orgánica con 15 g de sulfato de sodio, se filtró y se purificó después a un aceite a presión reducida. Se recogió el aceite residual en acetato de isopropilo/hexano (1:1, 100 ml) y se pasó a través de un pequeño tapón de gel de sílice (8 g). Se aclaró el tapón con el mismo eluyente (100 ml). Se concentraron los filtrados combinados a presión reducida y se secaron rigurosamente en un horno de vacío, para obtener el t-butilcarbonato de 3-(3-quinolil)-2-propin-1-ol como un aceite de color naranja claro-amarillo: 24,50 g, 100%.

Etapa 2: Preparación de t-butilcarbonato de 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol (Compuesto (I))

Se cargaron en un matraz de fondo redondo y de una sola boca de 250 ml el t-butilcarbonato de 3-(3-quinolil)-2-propin-1-ol (1,52 g, 5,37 mmol), isopropanol (30 ml) y paladio al 5% sobre carbonato de calcio envenenado con plomo (catalizador de Lindlar, 75 mg, 0,049 equiv.). Se agitó (rápidamente) la suspensión magnéticamente y se purgó la atmósfera de encima de la solución con hidrógeno. Se puso entonces un balón de hidrógeno gaseoso sobre la mezcla de reacción en agitación y se dejó agitar a la reacción durante 16 horas a temperatura ambiente. Se filtró entonces la mezcla de reacción a través de un disco de filtro de 0,45 μ y se aclaró con 10 ml de isopropanol. Se concentraron los filtrados combinados a presión reducida y se recogió el residuo (1,55 g) en 9 ml de heptano/acetona (8:1), y se eluyó a través de un tapón de gel de sílice (1,5 g) con heptano/acetona/trietilamina 8:1:0,01. Se combinaron las fracciones deseadas y se concentraron a presión reducida, para obtener t-butilcarbonato de 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol: 1,1 g, 71,9%

Ejemplo 3

Preparación de t-butilcarbonato de 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol

Etapa (1): Preparación de 3-(3-quinolil)-2-propin-1-ol

Se cargó un matraz de fondo redondo y de tres bocas de 1 l con 37,2 g de bromuro de tetra-n-butilamonio, 19,62 g de paladio sobre carbono (5% de carga, 50% húmedo con agua) y 3,60 g de trifenilfosfina. El matraz estaba equipado con un condensador de reflujo, un termómetro, un embudo de adición con equalización de presión y un adaptador de entrada de nitrógeno. Se desgasificaron los sólidos por aplicación de vacío al matraz y purgando con nitrógeno (procedimiento repetido 3 veces). Se añadieron piperidina (69,0 g), acetonitrilo (132 g) y 3-bromoquinolina (48,0 g) y se calentó la mezcla de reacción hasta 50°C. Se añadió alcohol propargílico (22,8 g) gota a gota a lo largo de 15 minutos, sin que se observara una exotermia apreciable. Se agitó la mezcla de reacción a 50°C hasta que la monitorización por HPLC reveló que la reacción se había completado (aproximadamente 8 horas).

Una vez completa, se filtró en caliente la mezcla de reacción (para eliminar el catalizador) a través de un tapón de ayuda de filtración Filtrol de 1/2". Se lavaron los sólidos recogidos con 50 ml de isopropanol. Se añadieron lentamente los filtrados combinados a 1,5 l de agua desionizada destilada en rápida agitación. Se continuó con la mezcla durante 10 minutos tras completarse la adición y se recogió el producto sólido por filtración. Se lavaron los sólidos filtrados dos veces con 150 ml de agua desionizada destilada y se secaron a vacío (purga de nitrógeno, temperatura del horno por debajo de 50°C) durante la noche, para obtener 41,85 g (99% de rendimiento) de un sólido amarillo parduzco. Potencia medida 85% frente a patrón conocido.

Etapa (2): Preparación de 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol

Se reduce el 3-(3-quinolil)-2-propin-1-ol anterior al alquenol por el método de hidrogenación (Ejemplo 1, Etapa (2A)) o por el método Red-Al (Ejemplo 2, Etapa (2B)).

Etapa (3): Preparación de t-butilcarbonato de 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol

Se convierte el alquenol anterior en el t-butilcarbonato de 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol según el método descrito en el Ejemplo 1, Etapa (3).

Ejemplo 4

Preparación de t-butilcarbonato de cis-3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol

Etapa (1): Preparación de cis-3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol

En un matraz con camisa de tres bocas y de 3.000 ml seco, equipado con un termopar, se cargaron 3-(3-quinolil)-2-propin-1-ol (76 g, 415,3 mmol) (Ejemplo 3, Etapa (1)), Pd 5%/CaCO₃ (1,52 g) y 3,6-ditía-1,8-octanodiol (0,76 g). Se cargó entonces etanol 3A (1.125 ml) y se agitó vigorosamente la mezcla resultante a temperatura ambiente (19°C). Se purgó la atmósfera de encima de la mezcla con hidrógeno y luego se evacuó. Este procedimiento de purga y evacuación fue repetido dos veces. Se pusieron balones de hidrógeno (0,32 psi) sobre la mezcla de reacción y se monitorizó el progreso de la reducción por análisis de HPLC. Después de 25 horas, se detuvo la reacción.

Se filtró la mezcla a través de un lecho de tierra de diatomeas y se lavaron el matraz y la torta con etanol 3A. Se concentró el filtrado a presión reducida. Se disolvió el residuo en metilisobutilcetona (MIBC, 400 ml) y se pasó esta solución a través de un tapón de Filtrol (38 g). Se usó MIBC (125 ml) para aclarar el matraz y la torta hasta que el filtrado resultó incoloro. Se concentraron los filtrados combinados hasta un volumen de 200 ml y se diluyeron

después con MIBC (270 ml), en cuyo momento se inició la cristalización del alcohol cis-PQ. Se trituro entonces lentamente la solución en cristalización con heptanos (270 ml) con agitación y se enfrió posteriormente a 0°C durante la noche. Se lavó el producto con MIBC/heptanos fríos (3:4, 150 ml). Se secó la torta húmeda en horno de vacío a 50°C durante 6 horas, para obtener cis-3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol (50,0 g, 70,0% de rendimiento, ajustado en cuanto a la potencia del material de partida). La pureza determinada por HPLC era del 98,9%.

Etapas (2): Protección de cis-3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol

Se combinaron el cis-3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol sólido (10,0 g, 54,1 mmol), dicarbonato de di-terc-butilo (17,6 g, 80,6 mmol, 1,5 equiv.), tolueno (43 g) e hidrógeno sulfato de tetra-n-butilamonio (0,68 g, 2,0 mmol) y se agitaron (mecánicamente) en un matraz de fondo redondo de tres bocas. Se añadió lentamente a esta mezcla en agitación una solución acuosa de hidróxido de sodio (28 g de H₂O y 7,0 g de NaOH) a lo largo de 10 minutos. La temperatura de la mezcla bifásica subió de 18°C a 31°C durante 1,5 horas y se dejó luego agitar durante la noche a temperatura ambiente. Se diluyó después la reacción con tolueno (33 ml) y agua (19 ml). Se separaron las capas (ac. pH 12) y se lavó la capa orgánica consecutivamente con agua (1 x 28 ml) y NaCl ac. al 5% (1 x 28 ml). Los pH de las capas acuosas eran 10 y 9 respectivamente. Se lavó entonces la capa orgánica con una solución acuosa de cloruro de sodio (7 g de NaCl, 28 g de H₂O) antes de concentrar a presión reducida y a una temperatura de baño de 50°C. Se recogió el aceite resultante con heptano (2 x 100 g). Se disolvió el residuo en 55 ml de heptano para iniciar la cristalización. Se recogió este producto a -5°C, se lavó con heptano frío (10 ml) y se secó a vacío a temperatura ambiente, para obtener un sólido de color blanco a blanco hueso (13,6 g, 88,3%). La pureza determinada por HPLC era del 98,7%.

Ejemplo 5

Preparación de t-butilcarbonato de cis-3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol

En un reactor de 30 galones, se cargaron 3-(3-quinolil)-2-propin-1-ol (5.000 g, 27,3 mol) (Ejemplo 3, Etapa (1)), Pd 5%/CaCO₃-Pb (100 g) y 3,6-ditio-1,8-octanodiol (50 g). Se evacuó el reactor y se purgó con nitrógeno tres veces antes de cargar etanol anhidro (75 l, 60 kg). Se agitó la mezcla resultante a una presión de hidrógeno de 2 psi y a una temperatura de camisa de 18°C durante 23 horas. Al completarse la reacción, se relajó la presión y se evacuó el reactor y se purgó con nitrógeno tres veces antes de la filtración. Se filtró entonces la mezcla a través de un lecho de Celite. Se salpicó el reactor con 20 kg (25 l) de etanol y se pasó también a través del filtro. Se recogieron los filtrados producto combinados en un tambor polirrevestido tarado y se mantuvieron para posterior procesamiento.

En un reactor de 50 galones, se cargaron hidrógeno sulfato de tetrabutilamonio (0,34 kg, 1,0 mol) y la solución de hidrogenación etanólica (27,3 mol). Se destiló el etanol a vacío y a una temperatura de camisa de NMT 60°C. Se disolvió el residuo en tolueno (25) y se concentró de nuevo a presión reducida con una temperatura de camisa de NMT 65°C. Se volvió a disolver el residuo en tolueno (18 kg) y se analizó por GC en cuanto a la presencia de etanol. Se cargaron dicarbonato de di-terc-butilo (8,9 kg, 40,8 mol) y tolueno (18 kg) en el reactor y se elevó la temperatura interna hasta NMT 30°C. Se cargaron entonces lentamente una solución acuosa de hidróxido de sodio (3,4 kg de NaOH y 14 kg de agua) en la mezcla de reacción manteniendo una temperatura interna de NMT 40°C. Durante la reacción, la suspensión bifásica se disolvió por completo, para obtener una solución de color ámbar transparente. Se dejó que la reacción procediera hasta que se determinó su compleción por HPLC.

Se diluyó la solución con tolueno (16,4 kg) y agua (9,4 kg). Se separó la capa orgánica y se lavó con agua (2 x 14 kg) y cloruro de sodio ac. al 25% (17,5 kg). Se filtró entonces la solución orgánica a través de un lecho de Celite. Se destiló el filtrado producto de tolueno a vacío y a una temperatura de camisa de NMT 65°C. Se cargó tolueno (14 kg) de nuevo para disolver el residuo. Se drenó entonces la solución a una bombona de polipropileno limpia y tarada, seguido de un aclarado con tolueno. El rendimiento global de las dos etapas fue del 92%.

Ejemplo 6

Preparación de t-butilcarbonato de 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se cargaron el 3-(3-quinolil)-2-propin-1-ol tetrahidropiranyl-prottegido (1,92 g, 7,19 mmol), catalizador de Lindlar (77 mg) y etanol anhidro (22 ml). Se agitó magnéticamente la mezcla resultante bajo una atmósfera de hidrógeno gaseoso (balón, 0,3 psi) durante 46 horas. Se siguió la reacción por HPLC y TLC y ésta finalizó tras conversión parcial en el producto (12% de producto, 88% de material de partida). Se filtró la mezcla para eliminar el catalizador y se concentró el filtrado a presión reducida, para obtener un aceite (1,95 g). Se desprotegíó el 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol tetrahidropiranol-prottegido por métodos estándar y se trató según el método descrito en el Ejemplo 1, Etapa (1), para obtener el compuesto del título.

Ejemplo 7 (comparativo)

Preparación de t-butilcarbonato de 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol

- 5 Etapa (1): Copulación de Heck de 3-bromoquinolina con acroleína dietilacetilal (Esquema 4, Compuesto (9))

Se calentó una mezcla de 3-bromoquinolina (2 g, 9,6 mmol), acroleína dietilacetilal (1,5 g, 11,5 mmol), tri(o-tolil)fosfina (0,23 g, 0,76 mmol) y acetato de paladio (43 mg, 0,2 mmol) en trietilamina (6 ml) bajo nitrógeno a 100°C durante 4 horas. La TLC mostró que la reacción se había completado. El producto bruto correspondía al Compuesto (8), del Esquema 4. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se apagó la mezcla con 15 ml de HCl diluido y se extrajo el producto con 10 ml de cloruro de metileno. Se lavó la capa orgánica con 15 ml de agua, se filtró para eliminar los insolubles y se concentró a vacío, para obtener un aceite marrón claro (1,35 g). La cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/hexano 20:80) dio 3-(3'-quinolil)acroleína (0,75 g, 42,6%) (compuesto (9), Esquema 4) en forma de cristales de color amarillo claro. MS (M+H⁺)=184; ¹H RMN (ppm): 6,93 (1H, dd), 7,6 (1H, dd), 7,62 (1H, dd), 7,8 (1H, m), 7,9(1H, dd), 8,15 (1H, d), 8,32 (1H, d), 9,12 (1H, d), 9,8 (1H, d).

Etapa (2): Reducción de 3-(3'-quinolil)acroleína con borano t-butilamina (Esquema 4, Compuesto (6))

Se añadió Borano t-butilamina (0,06 g, 0,7 mmol) a una solución agitada de 3-(3'-quinolil)acroleína (0,32 g, 1,7 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 90 minutos, se apagó con 10 ml de agua y se extrajo con 2 x 20 ml de acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas y se lavaron con 10 ml de agua y se concentraron, para obtener alcohol 3-(3-quinolil)alílico (0,3 g).

Etapa (3): Preparación de t-butilcarbonato de 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol

Se trató el alcohol 3-(3'-quinolil)alílico según la Etapa (3) del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título.

Ejemplo 8 (comparativo)

- 30 Preparación de t-butilcarbonato de 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol

Etapa (1): Preparación de 3-(3-quinolil)-2-propenoato (Esquema 4, Compuesto (11))

Se combinaron la 3-bromoquinolina (300 g, 1,44 mmol), acrilato de etilo (168 g, 1,68 mmol), acetato de paladio(II) (32,3 g, 144 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (478 g 1,44 mol) y bicarbonato de sodio (483,9 g, 5,76 mol) en un matraz de fondo redondo de 5 l con agitación en posición superior y 3 l de dimetilformamida (anhidra). Se calentó la mezcla de reacción hasta 90°C con manta calefactora. Después de 30 minutos, no se detectó 3-bromoquinolina por HPLC. Se enfrió la reacción hasta la temperatura ambiente con un baño de hielo y se añadieron 2,65 l de acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con 1.500 ml de H₂O. Se extrajo la capa acuosa con 4 x 1 l de tolueno/acetato de etilo 1:1; se lavaron entonces las capas orgánicas combinadas con 6 x 1 l de solución salina saturada y se evaporaron luego, para obtener 217,4 g (65% del producto deseado).

Etapa (2): Preparación de 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol (Esquema 4, Compuesto (6))

Se disolvió el 3-(3-quinolil)-2-propenoato (141 g, 0,621 mol) en 2,0 l de cloruro de metileno anhidro en un matraz de fondo redondo de 5 l con agitación en posición superior y enfriado a -57°C con un baño de isopropanol/hielo seco. Se añadió hidruro de diisobutilaluminio (1,55 l, 1,0 M en cloruro de metileno) en una corriente lenta, manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de -40°C. Después de 30 minutos, se consume el éster de partida. Mientras se enfriaba con hielo seco/acetona, se añadieron gota a gota 434 ml de MeOH y se dejó que la mezcla se calentara hasta la temperatura ambiente. Se añadieron entonces por porciones 2 l de tartrato de sodio y potasio al 10% a la solución y se agitó la mezcla durante 1 h a temperatura ambiente. Se separaron las capas. Se lavó la capa orgánica con 2 l de solución ac. de NaCl y se secó sobre MgSO₄. La evaporación dio un sólido, que se recrystalizó con EtOAc para obtener un rendimiento de 71 g (62%) de un sólido rosado.

- 55 Etapa (3): Preparación de t-butilcarbonato de 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol (Esquema 4, Compuesto (I))

Se combinaron alcohol alílico (115,4 g, 623 mmol), dicarbonato de di-terc-butilo (163,2 g, 748 mmol) e hidrógeno sulfato de tetrabutilamonio (6,35 g, 18,7 mmol) en 721 ml de cloruro de metileno, se enfriaron hasta 0-5°C y se añadió hidróxido de sodio (92,7 g, 2,32 mol) en 293 ml de H₂O. Se agitó la reacción bajo nitrógeno y se dejó que se calentara hasta la t.a. durante la noche. Se repartió la mezcla entre H₂O y cloruro de metileno (310 ml de cada). Se extrajo la capa acuosa con otros 200 ml de cloruro de metileno. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución salina saturada, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron, para obtener 285,8 g de material bruto, que se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexanos 20/80), para obtener 136,7 g (81%)

de t-butilcarbonato de 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol.

Ejemplo 9 (comparativo)

5 Preparación de t-butilcarbonato de 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol

En un matraz de fondo redondo, de tres bocas y de 1 l, equipado con agitador mecánico, sonda de temperatura J-Kem, cánula de transferencia y conducción de nitrógeno seco, se cargaron 3-(3-quinolil)-2-propenoato (18,78 g, 88,07 mmol, 1,0 equiv.) y 370 ml (19,7 ml/g) de cloruro de metileno seco. Se mezclaron los contenidos para disolverlos y se enfrió luego hasta $-50 \pm 5^\circ\text{C}$. Se cargó lentamente una solución de DIBAL en tolueno (99,82 g de una solución al 25% en peso; 25,0 g de DIBAL activo, 175,78 mmol, 2,00 equiv.) a lo largo de 2 horas y se mantuvo la temperatura a NMT -45°C durante la adición. Se tomó una muestra para HPLC a T=2 horas, y ésta reveló que la reacción se había completado.

15 Se detuvo la reacción por adición lenta de 19 ml de metanol, manteniendo una temperatura de NMT -30°C . Esto fue seguido de una carga de 200 ml de una solución al 15% de tartrato de potasio y sodio, manteniendo de nuevo una temperatura de NMT -30°C durante la adición. Se calentó entonces la mezcla de reacción hasta 0°C y se agitó a esa temperatura durante 1 hora. Se retiró el baño refrigerante y se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta la temperatura ambiente con agitación durante la noche. A la mañana siguiente, se retiró y desechó la fase acuosa. Se lavó la fase orgánica con 2 x 95 ml de agua.

Se enfriaron las fases orgánicas combinadas hasta 0 a 5°C y se añadieron luego 25,0 g de anhídrido de BOC (t-butiloxicarbonilo), seguido de 1,2 g de hidrógeno sulfato de tetrabutilamonio y 55 ml de hidróxido de sodio acuoso al 25%. Se retiró el baño refrigerante y se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta la temperatura ambiente con agitación durante la noche. La HPLC a T = 16,5 horas reveló que quedaba un 2,2% de material de partida. Se cargaron 3,8 g adicionales de anhídrido de BOC. Una nueva muestra a T = 19,5 horas reveló que quedaba un 0,8% de material de partida. Se consideró que la reacción se había completado. Se filtró la mezcla de reacción y se separó y desechó la fase acuosa. Se lavó la fase orgánica con 2 x 95 ml de agua y se filtró después a través de una almohadilla de 18,7 g de sílice de grado instantáneo. Se lavó la almohadilla de sílice con 1 x 100 ml de cloruro de metileno fresco. Se concentró el carbonato bruto por evaporación rotatoria. Después de recoger el aceite marrón espeso resultante con 75 ml de heptano, se cristalizó el residuo con 95 ml de heptano. Se enfrió la suspensión resultante hasta 0 a 5°C , se mantuvo a esa temperatura durante NLT 1 hora, se diluyó mediante adición de 25 ml adicionales de heptano y se filtró después. Se lavó la torta húmeda con 25 ml de heptano frío fresco y luego se secó en un desecador de vacío durante la noche.

35 El material seco pesaba 11,09 g (68,0% de rendimiento). La pureza por HPLC era del 98,3%.

Ejemplo 10 (comparativo)

40 Preparación de t-butilcarbonato de 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol

En un matraz de fondo redondo, de tres bocas y de 1 l, equipado con agitador mecánico, sonda de temperatura J-Kem, cánula de transferencia y conducción de nitrógeno seco, se cargaron 3-(3-quinolil)-2-propenoato (18,78 g, 88,07 mmol, 1,0 equiv.) y 280 ml (15 ml/g) de THF seco. Se mezclaron los contenidos para disolverlos y se enfriaron luego hasta $-50 \pm 5^\circ\text{C}$. Se cargó lentamente una solución de DIBAL en tolueno (102,02 g de una solución al 25% en peso; 25,5 g de DIBAL activo, 179,33 mmol, 2,03 equiv.) a lo largo de 2 horas y se mantuvo la temperatura a NMT -45°C durante la adición. Una vez completada la adición, se calentó la mezcla de reacción hasta $-30 \pm 5^\circ\text{C}$. Se tomó una muestra para HPLC a T = 3 horas, y ésta reveló que la reacción se había completado.

50 Se detuvo la reacción por adición lenta de 50 ml de agua del grifo fría, manteniendo una temperatura de NMT -30°C . Se calentó entonces la mezcla de reacción hasta 0°C y se agitó a esa temperatura durante NLT 2 horas. Se retiró el baño refrigerante y se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta la temperatura ambiente con agitación durante la noche.

55 A la mañana siguiente, se filtró la mezcla de reacción para eliminar las sales de aluminio precipitadas. Se lavaron las sales con 2 x 100 ml adicionales de THF fresco. Se enfriaron las fases orgánicas combinadas hasta 0 a 5°C y se añadieron luego 20,0 g de anhídrido de BOC, seguidos de 1,1 g de hidrógeno sulfato de tetrabutilamonio y 55 ml de hidróxido de sodio acuoso al 25%. La HPLC a T = 4,74 horas reveló que quedaba un 8,8% de material de partida. Se cargaron 6,0 g adicionales de anhídrido de BOC, junto con 10 ml de hidróxido de sodio acuoso al 25%. Se agitó entonces la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche.

A la mañana siguiente, el análisis de HPLC reveló que aún había presencia de material de partida. Se necesitaron anhídrido de BOC (16,0 gramos) y solución de hidróxido de sodio (20 ml) adicionales para impulsar la reacción hasta

su compleción (T = 29,5 horas).

Se filtró la mezcla de reacción bruta para eliminar los sólidos y se lavó la fase orgánica que quedaba con 2 x 50 ml de agua y 1 x 50 ml de solución salina saturada. Se retroextrajeron entonces las fases acuosas con 50 ml de tolueno. Se concentraron las fases orgánicas combinadas a un aceite espeso. Después de recoger el aceite marrón espeso resultante con 75 ml de heptano, se cristalizó el residuo con 75 ml de heptano. Se enfrió la suspensión resultante hasta 0 a 5°C, se mantuvo a esa temperatura durante NLT una hora, se diluyó por adición de 25 ml adicionales de heptano y se filtró después. Se lavó la torta húmeda con 25 ml de heptano frío fresco y se secó luego en un desecador de vacío durante la noche.

El material seco pesaba 16,74 g (66,6% de rendimiento). La pureza por HPLC era del 98,9%.

Ejemplo 11 (comparativo)

Preparación de t-butilcarbonato de 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol

Etapas (1): Preparación de ácido 3-(3'-quinolil)-2-propenoico (Esquema 4, Compuesto (12))

Se cargaron 3-(3'-quinolil)-2-propenoato de metilo (25 g, 117 mmol) (Esquema 4, Compuesto (11)); véase el Ejemplo 8, Etapa (1) para la preparación) y metanol (125 ml) en un matraz de fondo redondo de tres bocas equipado con un agitador en posición superior. Se disolvió hidróxido de sodio (23,5 g, 588 mmol) en agua (50 ml) y se añadió a la suspensión, para obtener una solución homogénea. Se agitó la reacción durante 1-3 horas antes de añadir agua adicional (250 ml). Se añadió entonces ácido clorhídrico concentrado en lotes hasta que la solución quedó ligeramente ácida (55-60 ml, 12 N). Esto dio lugar a la precipitación de un sólido blanco. Se aisló el sólido por filtración y se lavó con agua y metanol. Se secó entonces el producto cristalino blanco en un horno de vacío a temperatura ambiente. Los rendimientos aislados variaban entre 20 g, 86%, y 22,2 g, 95%.

Etapas (2): Preparación de 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol (Esquema 4, Compuesto (6))

Se cargaron ácido 3-(3'-quinolil)-2-propenoico (2,5 g, 12,5 mmol) y tetrahidrofurano (50 ml) en un matraz de fondo redondo equipado con una sonda de temperatura y agitador magnético. Se enfrió la suspensión hasta 0°C y se añadió 4-metilmorfolina (1,93 g, 1,9 mmol) rápidamente, seguido de adición lenta de cloroformiato de isobutilo (1,93 g, 14 mmol) a lo largo de 30 minutos, manteniendo una temperatura interna inferior a 5°C. Se agitó entonces la mezcla a 0°C durante una hora adicional y se filtró luego en agua (7,5 ml), que se enfrió hasta 0°C. Se mantuvo la solución de color amarillo claro a 0°C y se añadió el borohidruro de sodio (1 g, 26,5 mmol) en lotes a lo largo de 45 minutos para mantener una temperatura por debajo de 5°C. Después de la adición, se agitó la reacción durante 1,5 horas adicionales a 0°C.

Se detuvo la reacción con adición lenta de HCl 3 N (40 ml) a 0°C. Se extrajo la solución de color naranja-rojo resultante con acetato de etilo (50 ml) para eliminar algunas impurezas. Se neutralizó la capa acuosa ácida, que contenía el producto, con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (4 x 50 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados con sulfato de magnesio y se filtraron a través de un tapón de gel de sílice, para eliminar parte del color rojo. Se concentró el líquido amarillo claro resultante, para obtener el alcohol bruto como un aceite de color naranja-rojo (1,87 g, 10,1 mmol, 81% de rendimiento, pureza por HPLC del 90%).

Etapas (3): Preparación de t-butilcarbonato de 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol

Se trató el 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol según la Etapa (3) del Ejemplo 1, para obtener el t-butilcarbonato deseado.

Ejemplos 12-16

Los Ejemplos 12-16 se relacionan con métodos de preparación de t-butilcarbonato de 1-(3-quinolil)-2-propen-1-ol.

Ejemplo 12 (comparativo)

Preparación de t-butilcarbonato de 1-(3-quinolil)-2-propen-1-ol con 2-yodo-3-quinolinocarboxaldehído (Esquema 5, Compuesto (II))

Etapas (1): Preparación de 2-yodo-3-quinolinocarboxaldehído (Esquema 5, Compuesto (13))

En un matraz de fondo redondo y de tres bocas seco, equipado con entrada de nitrógeno, agitador en posición superior y condensador de reflujo, se cargaron 2-cloro-3-quinolinocarboxaldehído (20 g, 104 mmol) y CH₃CN (200 ml), seguido de yoduro de sodio (39 g, 260 mmol) y HCl conc. (cat., 4 ml), y se calentó la solución a reflujo durante 6

h. Se evaporó la mezcla de reacción a aproximadamente $\frac{1}{2}$ del volumen y se vertió en agua (250 ml) y carbonato de sodio saturado (100 ml). El derivado yodo cristalizó y se filtró y secó a vacío a 40°C durante 48 h.

Rendimiento = 21 g (71 %).

Etapla (2): Preparación de t-butilcarbonato de 1-(3-quinolil)-2-propen-1-ol

A una solución de 2-yodo-3-quinolinocarboxaldehído (3 g, 10,6 mmol) en THF (25 ml) a -5°C, se le añadió bromuro de vinilmagnesio (solución 1 M, 10,8 ml, 10,8 mmol). Se agitó a esa temperatura hasta que el material de partida desapareció, lo que llevó aproximadamente una hora. Se añadió n-butil-litio (8,5 ml, solución 2,5 M, 21,2 mmol) y se agitó la solución durante otros 25 min. y se detuvo luego con t-butanol (1,63 g, 22 mmol, sólo se detiene el anión C-2). Se añadió entonces una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (2,54 g, 11,6 mmol) y se agitó la solución durante 2 h a -5°C. Se trabajó luego la reacción con MTBE (60 ml) y una solución de cloruro de amonio al 10% (25 ml). Se lavó de nuevo la capa orgánica con una solución saturada de NaCl y se concentró a un aceite naranja, que cristalizó con reposo a 0°C durante la noche. Se utilizó como tal para los experimentos de alquilación. Rendimiento = 2,8 g (92,7%)

Ejemplo 13 (comparativo)

Preparación de t-butilcarbonato de 1-(3-quinolil)-2-propen-1-ol por condensación con cloruro de etinilmagnesio (Esquema 5, Compuesto (II))

Etapla (1): Condensación de quinolino-3-carboxaldehído con cloruro de etinilmagnesio (Esquema 5, Compuesto (II), donde R^8 es $-C\equiv CR^{11}$ y R^{11} es hidrógeno)

A una suspensión agitada de quinolino-3-carboxaldehído (5 g, 31,8 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) a -150°C, se le añadió cloruro de etinilmagnesio (66,8 ml, 33,4 mmol, 0,5 M en THF) a una temperatura de -10 a -15°C. Se agitó la solución transparente formada tras la adición a -15°C durante 30 minutos. La HPLC mostró que la reacción se había completado. Se transfirió ésta mediante cánula a una solución agitada de dicarbonato de di-terc-butilo (7,84 g, 41,3 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a una temperatura de -10 a 15°C. Se calentó la mezcla hasta 10°C en una hora. La HPLC mostró la completa desaparición del aducto de Grignard. Se enfrió la mezcla de reacción hasta -50°C, se diluyó con 50 ml de metil t-butil éter y se detuvo con una solución de ácido cítrico (8 g) en agua (45 g) a <10°C. Tras 30 minutos de mezcla, se lavó la capa orgánica con 60 ml de bicarbonato de sodio saturado y 2 x 30 ml de agua. Se filtró la solución orgánica a través de un lecho de ayudas de filtro y se concentró el filtrado a vacío hasta obtener un aceite. Se secó el aceite azeotrópicamente con 2 x 50 ml de acetato de etilo, para obtener el aceite bruto (10,4 g). La cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc/hexano 30:70) dio una fracción pura del producto deseado (8,65 g) como un aceite amarillo claro muy viscoso. El rendimiento fue del 96,1%. MS(m/z) 284(M+H). 1H RMN (ppm, $CDCl_3$): 9,08 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,12 (dd, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,47 (d, 1H), 2,82 (d, 1H), 1,50 (s, 9H).

Etapla (2): Preparación de t-butilcarbonato de 1-(3-quinolil)-2-propen-1-ol (Esquema 5, Compuesto (II), donde R^8 es $-CH=CHR^{11}$ y R^{11} es hidrógeno)

Se desgasificó una solución de t-butilcarbonato de 1-(3-quinolil)-2-propin-1-ol (1,5 g, 5,3 mmol) en isopropanol (30 ml) y se purgó con nitrógeno dos veces. Se añadió paladio al 5% sobre carbonato de calcio envenenado con plomo (catalizador de Lindlar, 0,11 g, 0,05 mmol). Se evacuó de nuevo la mezcla dos veces y se puso un balón de hidrógeno sobre el matraz con agitación vigorosa a temperatura ambiente durante la noche. La HPLC mostró que la reacción se había completado y se filtró el catalizador. Se concentró el filtrado a vacío, para obtener un aceite (1,57 g). Se purificó el aceite por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc/hexano 30:70), para obtener el producto puro (1,41 g). El rendimiento fue del 93,3%. MS(m/z) 286(M+H) $^+$. 1H RMN (ppm, $CDCl_3$): 8,94 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 6,27 (s, 1H), 6,05-6,18 (m, 2H), 5,30-5,45 (m, 2H), 1,50 (s, 9H).

Ejemplo 14 (comparativo)

Preparación de t-butilcarbonato de 1-(3-quinolil)-2-propen-1-ol por condensación con bromuro de etinilmagnesio (Esquema 5, Compuesto (II))

A una solución agitada de quinolino-3-carboxaldehído (5 g, 31,8 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) a -15°C, se le añadió bromuro de etinilmagnesio (66,8 ml, 0,5M en THF) a una temperatura de -10 a -15°C. La reacción se completó después de 50 minutos por HPLC. Se transfirió esta solución a una solución agitada de dicarbonato de di-terc-butilo (7,84 g, 35,9 mmol) en THF (10 ml) a una temperatura de -10 a -15°C. Después de la transferencia, se calentó la mezcla hasta la temperatura ambiente. Se determinó que la reacción se había completado a las 3 horas

por HPLC. Se enfrió la mezcla de nuevo hasta -50°C, se diluyó con 50 ml de metil t-butil éter y se detuvo con una solución de ácido cítrico (8 g) en agua (45 ml) a <10°C. Se lavó la capa orgánica con 60 ml de bicarbonato de sodio saturado y 200 ml de agua. Tras filtración, se concentró la capa orgánica a sequedad y se secó azeotrópicamente con 2 x 50 ml de acetato de etilo, para obtener un aceite marrón (9,5 g). La cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc/hexano 30:70) dio el producto puro (8,45 g). El rendimiento fue del 93,4%.

El producto obtenido de esta reacción es idéntico al del cloruro de etinilmagnesio. Se puede reducir el producto para obtener el t-butilcarbonato de 1-(3-quinolil)-2-propen-1-ol por los métodos descritos en el Ejemplo 13, Etapa (2).

10 Ejemplos 15 (comparativo)

Preparación de t-butilcarbonato de 1-(3-quinolil)-2-propen-1-ol por condensación con cloruro de vinilmagnesio (Esquema 5, Compuesto (II))

15 A una solución agitada de quinolino-3-carboxaldehído (3 g, 19,1 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) a -10°C, se le añadió una solución de cloruro de vinilmagnesio en THF (11,3 ml, 15% en peso, d=0,975 g/ml) a una temperatura de -5 a -10°C. Al final de la adición, la HPLC mostró que la reacción se había completado. Se transfirió esta solución marrón mediante cánula a una solución agitada de dicarbonato de di-terc-butilo (4,4 g, 22,9 mmol) en THF (10 ml) a una temperatura de -10 a -15°C. Después de la transferencia, se calentó la reacción hasta 0-5°C durante 1 hora. Se
20 enfrió la mezcla de nuevo hasta -10°C, se diluyó con 60 ml de metil t-butil éter y se detuvo con una solución de ácido cítrico (4,8 g, 22,9 mmol) en agua (27 ml) a <5°C. Después de 5 horas de mezcla, se separó la capa orgánica, se lavó con 30 ml de bicarbonato de sodio al 7% y 2 x 30 ml de agua, se filtró y se concentró el filtrado a vacío hasta obtener un aceite marrón claro (5,5 g). La cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc/hexano 20:80) del producto bruto dio carbonato puro (4,3 g). El rendimiento fue del 79,0%.

25 Los datos espectrales de este material son consistentes con los obtenidos por reducción del carbonato de etinilo.

Ejemplo 16 (comparativo)

30 Preparación de t-butilcarbonato de 1-(3-quinolil)-2-propen-1-ol por condensación con bromuro de vinilmagnesio (Esquema 5, Compuesto (II))

Se enfrió una solución de quinolino-3-carboxaldehído (2 g, 12,7 mmol) en THF (10 ml) a -20°C y se añadió bromuro de vinilmagnesio 1 M (12,7 ml, 12,7 mmol) a una temperatura de -15 a -20°C. Al finalizar la adición, la reacción se
35 había completado. Se transfirió esta solución marrón a una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (3,6 g, 16,5 mmol) en THF (10 ml) a -30°C. Se calentó gradualmente la solución hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se enfrió de nuevo la mezcla hasta -50°C y se detuvo con una solución de ácido cítrico (3,2 g) en 18 g de agua a una temperatura de -5 a 5°C. Después de una hora de agitación, se lavó la capa orgánica con 20 ml de bicarbonato de sodio al 7% y 2 x 20 ml de agua. Se concentró la capa orgánica a sequedad y se cromatografió en columna de gel de sílice, para obtener el producto puro (2,1 g). El rendimiento fue del 57,9%.

Ejemplos 17-20

45 Los Ejemplos 17-20 ilustran métodos de preparación de un quinolino-3-carboxaldehído, que puede ser utilizado como intermediario en la síntesis de compuestos carbonato o carbamato de fórmula general (I), (II) o (III). Se trata el quinolino-3-carboxaldehído preparado según las síntesis descritas en los Esquemas 5 y 7 detallados aquí mediante la descripción y los Ejemplos, para obtener los compuestos carbonato o carbamato deseados.

Ejemplo 17 (comparativo)

50 Preparación de quinolino-3-carboxaldehído

Etapa 1: Preparación de 2-cloroquinolino-3-carboxaldehído dimetilacetal (Esquema 6, Compuesto (16))

55 En un matraz de fondo redondo y de tres bocas de 250 ml, equipado con agitador mecánico, controlador de temperatura, manta calefactora, condensador de reflujo y conducción de nitrógeno seco, se cargaron quinolino-2-cloro-3-carboxaldehído (11,7 g, 61,06 mmol) y 120 ml de metanol. Se calentó la reacción a reflujo durante una hora. Se monitorizó la reacción por cromatografía en capa fina (acetato de etilo/heptano 40:60), que mostró que la conversión al acetal se había completado después de una hora. Se utilizó la solución del producto directamente para la deshalogenación de la Etapa 2.

60

Etapa 2: Preparación de quinolino-3-carboxaldehído dimetilacetal (Esquema 6. Compuesto (17))

Se cargó una solución de 2-cloroquinolino-3-carboxaldehído dimetilacetal en un segundo recipiente que contenía 0,7 g de Pd al 10% sobre carbono (50% húmedo) y carbonato de potasio (12,5 g, 90,44 mmol). Se evacuó el recipiente de reacción y se llenó luego con hidrógeno gaseoso (3x) a 1 atmósfera. Tras completarse la reacción, se eliminó el catalizador por filtración y se lavó con metanol. Se eliminó el solvente por evaporación rotatoria. Se disolvió el residuo oleoso en 120 ml de acetato de isopropilo y se lavó 3 veces con 60 ml de agua. Se concentró entonces la fase orgánica a un aceite por evaporación rotatoria, para obtener el producto como un aceite (12,4 g, 100%). MS: M/Z 204 (M+H⁺); ¹H RMN (CDCl₃, δ) 3,40 (s, 6H), 5,65 (s ancho, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,86 (dd, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,99 (d, 1H).

Etapa 3: Preparación de quinolino-3-carboxaldehído (Compuesto (15))

En un matraz de fondo redondo y de tres bocas de 250 ml, equipado con agitación magnética, controlador de temperatura, manta calefactora, condensador de reflujo y conducción de nitrógeno seco, se cargaron 4,5 g de acetal bruto, 30 ml de isopropanol y 22 ml de ácido fórmico al 88%. Se calentó esta mezcla a reflujo y se monitorizó por cromatografía en capa fina (acetato de etilo/heptano 40:60). Tras completarse la reacción, se concentró la mezcla por evaporación rotatoria. Se repartió el residuo entre porciones de 50 ml de acetato de etilo y bicarbonato de sodio al 5%. Después de desechar la fase acuosa, se lavó la fase orgánica con 1 x 50 ml de agua. Se concentró entonces la fase orgánica a un aceite por evaporación rotatoria. Se disolvió el producto bruto en heptano caliente, se filtró a través de Celite para eliminar una pequeña cantidad de residuo oleoso y se concentró después a un sólido amarillo claro por evaporación rotatoria (86%). MS: M/Z 158 (M+H⁺); ¹H RMN (CDCl₃, δ) 7,68 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 8,0 (dd, 1H), 8,20 (dd, 1H), 8,64 (d, 1H), 9,48 (d, 1H), 10,26 (s, 1H).

Ejemplo 18 (comparativo)

Preparación de quinolino-3-carboxaldehído

Etapa (1): Quinolino-2-cloro-3-carboxaldehído dimetilacetal (Esquema 6, Compuesto (16))

En una solución agitada de quinolino-2-cloro-3-carboxaldehído (5 g, 26 mmol) en metanol (150 ml) a temperatura ambiente, se burbujeó ácido clorhídrico gaseoso (1,7 g, 46,6 mmol). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 25 minutos. La reacción se completó por HPLC. Se añadió NaHCO₃ (4,7 g, 56 mmol) al matraz de reacción en porciones y se agitó durante 10 minutos adicionales. Se filtró el precipitado sólido y se concentró el filtrado en un evaporador rotatorio, para obtener un aceite. Se volvió a disolver el aceite en acetato de etilo (75 ml), se lavó con H₂O (30 ml) y se concentró para obtener el producto en forma de aceite (6,2 g, 100%). MS: M/Z 238 (M+H⁺); ¹H RMN (CDCl₃, δ) 3,45 (s, 6H), 5,72 (d, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,85 (dd, 1H), 8,25 (dd, 1H), 8,42 (s, 1H); ¹³C RMN (δ) 54, 100,4, 126,8, 127,3, 128,1, 128,2, 129,2, 130,0, 137,2, 147,4, 149,3.

Etapa (2): Preparación de quinolino-3-carboxaldehído

Se trató el quinolino-2-cloro-3-carboxaldehído dimetilacetal anterior según las Etapas (2) y (3) del Ejemplo 17 para obtener quinolino-3-carboxaldehído.

Ejemplo 19 (comparativo)

Preparación de quinolino-3-carboxaldehído

Etapa (1): Preparación de quinolino-3-carboxaldehído dimetilacetal (Esquema 6, Compuesto (16))

Se purgó con nitrógeno y se evacuó una mezcla de quinolino-2-cloro-3-carboxaldehído acetal (0,8 g, 3,4 mmol), trietilamina (0,69 g, 6,8 mmol) y paladio al 10% sobre carbono (0,05 g, 50% húmedo) en metanol (15 ml). Se puso un balón de hidrógeno sobre el matraz de reacción y se agitó la mezcla vigorosamente a temperatura ambiente durante 15 h. La HPLC mostró que no quedaba material de partida. Se desgasificó la mezcla resultante y se purgó con nitrógeno dos veces. Se filtró el catalizador y se aclaró con metanol. Se combinaron el filtrado y el aclarado y se concentraron a un aceite. Se disolvió el aceite en acetato de etilo (25 ml) y se lavó con agua (20 ml). Se concentró la capa de acetato de etilo a un aceite, que fue purificado por cromatografía en columna (EtOAc/hexano 30:70) para obtener quinolino-3-carboxaldehído dimetilacetal puro (0,55 g, 80,4%).

Etapa (2): Preparación de quinolino-3-carboxaldehído

Se trató el quinolino-3-carboxaldehído dimetilacetal anterior según la Etapa (3) del Ejemplo 8 para obtener quinolino-3-carboxaldehído.

Ejemplo 20 (comparativo)

Preparación de quinolino-3-carboxaldehído

5 Etapa (1): Preparación de quinolino-3-carboxaldehído dimetilacetal (Esquema 6, Compuesto (16))

Se disolvió quinolino-2-cloro-3-carboxaldehído (1,0 g, 5,2 mmol) en metanol (20 ml) y se sometió a reflujo durante 1,5 h. Se añadió a esta solución paladio al 10% sobre carbono (100 mg) y formiato de amonio (1,65 g, 26 mmol) y se sometió a reflujo durante dos horas para formar quinolino-3-carboxaldehído dimetilacetal (>99%).

10

Etapa (2): Preparación de quinolino-3-carboxaldehído

Se trató el quinolino-3-carboxaldehído dimetilacetal anterior según la Etapa (3) del Ejemplo 8 para obtener quinolino-3-carboxaldehído.

15

Ejemplos 21-22

Los Ejemplos 21-22 ilustran métodos de preparación de derivados de fórmula (I) a partir de quinolino-3-carboxaldehído.

20

Ejemplo 21 (comparativo)

Preparación de t-butilcarbonato de 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol por condensación de quinolino-3-carboxaldehído con acetato de etilo (Esquema 7, Compuesto (II))

25

Etapa (1): Condensación de quinolino-3-carboxaldehído con acetato de etilo

Se añadieron a un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con agitación magnética y una conducción de nitrógeno seco 1,1 g (7,0 mmol = 1,0 equiv.) de quinolino-3-carboxaldehído y 11,0 ml de acetato de etilo. Se mezcló esto para disolverlo y se enfrió la solución resultante hasta 0-5°C en un baño de hielo/agua.

30

Se cargaron en esta solución 1,03 g (8,4 mmol = 1,2 equiv.) de t-butoxido de potasio en una sola porción. Se continuó agitando la mezcla a 0-5°C. La TLC a t = 2 h reveló que la reacción se había completado. Se cargó entonces ácido acético (506 mg = 8,4 mmol = 1,2 equiv.) para neutralizar la base. Se lavó entonces esta mezcla con una solución de bicarbonato de sodio al 5% hasta que la fase acuosa permaneció básica. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo según fuese necesario para ayudar al lavado. Se concentró entonces la fase orgánica por evaporación rotatoria, para obtener 1,1 g de producto bruto. Se puede recrystalizar el material bruto con acetato de etilo al 10%/heptano.

35

40 Etapa (2): Preparación de t-butilcarbonato de 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol

Se trató el 3-(3-quinolil)-2-propenoato de etilo según las Etapas (1) - (3), Ejemplo 7, para obtener t-butilcarbonato de 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol.

45

Ejemplo 22 (comparativo)

Preparación de t-butilcarbonato de 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol por condensación de quinolino-3-carboxaldehído

Etapa (1): Preparación de 3-(3-quinolil)propenal (Esquema 7, Compuesto (9))

50

Se cargaron en un matraz de fondo redondo de 500 ml, equipado con agitador mecánico, embudo cuentagotas y baño de temperatura, 30,9 g (0,2 mol) de quinolino-3-carboxaldehído y acetaldehído (50 ml). Se enfrió la mezcla hasta -10°C y se añadió gota a gota una solución de hidróxido de sodio (500 mg) en metanol (8 ml) manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. Se agitó la mezcla a 0°C durante 30 min. Se añadió anhídrido acético (50 ml) y se calentó la mezcla hasta 70°C (se eliminó el acetato de metilo formado en la reacción). Después de 1 hora, se enfrió la mezcla hasta 30°C y se añadieron 100 ml de HCl 3N (50 ml de HCl conc. en 100 ml de agua). Se calentó la mezcla hasta 80°C durante 45 min. y se neutralizó con una solución de carbonato de sodio al 10%. (Se comprobó la capa orgánica, que contenía producto, por TLC, sistema de acetato de isopropilo, visualización bajo UV corto). Al finalizar la reacción, se enfrió la mezcla hasta <30°C, se diluyó con 200 ml de agua y se lavó con 2 x 150 ml de acetato de isopropilo. Se añadió entonces a la capa acuosa acetato de isopropilo (500 ml) y se llevó el pH a >8 por neutralización con carbonato de sodio. Se separó la capa orgánica y se concentró a un pequeño volumen, hasta que el producto comenzó a cristalizarse. Se agitó la mezcla durante 30 min. se filtró y se secó, para obtener 18,5 g de producto como un sólido amarillo claro. Se recogió una segunda cosecha (5,4 g) por concentración del licor madre y

55

60

filtración del producto sólido, seguido de lavado con MTBE (25 ml). Rendimiento total: 23,9 g (66%). La RMN del producto era consistente con la estructura propuesta.

Etapla (2): Preparación de 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol (Esquema 7, Compuesto (3))

Se enfrió una mezcla de 3-(3-quinolil)propenal (10 g, 54,6 mmol) en metanol (50 ml) hasta 0°C y se cargó en esta mezcla borohidruro de sodio (1,03 g, 27 mmol) en pequeñas porciones manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. Después de completarse la adición, se agitó la mezcla a 23°C durante 90 min. hasta que la reacción se hubo completado, según se monitorizó por TLC (acetato de isopropilo, visualización bajo UV). Se añadió a la mezcla una solución saturada de cloruro de amonio (20 ml) y se agitó la mezcla durante una hora. Se concentró entonces la mezcla a vacío a 45°C para eliminar el metanol. Se extrajo el producto en acetato de isopropilo (150 ml) y se evaporó el solvente a vacío a sequedad. Se trituró el producto con MTBE (40 ml), se filtró, se lavó con MTBE (10 ml) y se secó, para obtener 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol (6,6 g, 65,4%) como un sólido amarillo claro. La RMN del producto era consistente con la estructura propuesta.

Ejemplos 23-27

Los Ejemplos 23-27 se relacionan con métodos de preparación de derivados de carbamato de fórmula general (I). Se pueden utilizar los derivados de 3-(3-quinolil)-2-propin-1-ol para obtener los derivados de propenilcarbamato de la fórmula general.

Ejemplo 23

Preparación de dicitohexilcarbamato de 3-(3-quinolil)-2-propin-1-ol (Esquema 1, Compuesto (I))

Se cargó en un matraz de fondo redondo y tres bocas seco, equipado con entrada de nitrógeno y agitador en posición superior, 3-(3-quinolil)-2-propin-1-ol (1 g, 5,4 mmol) en THF (10 ml) y se enfrió la solución hasta 0°C. Se añadió entonces t-butoxido de potasio (0,67 g, 5,9 mmol), seguido de cloruro de dicitohexilcarbamoilo (1,32 g, 5,4 mmol). Se agitó la mezcla durante 2 horas a 0°C y se dejó luego que se calentara hasta la temperatura ambiente a lo largo de un período de 6 horas, momento en el cual se determinó que la reacción se había completado. Se trabajó la mezcla de reacción con MTBE (50 ml) y NH₄Cl al 10% (25 ml) y se concentraron las capas orgánicas a un aceite. La pureza comparada con el patrón era del 94% y se utilizó como tal. Rendimiento = 2 g (95%).

Ejemplo 24

Preparación de difenilcarbamato de 3-(3-quinolil)-2-propin-1-ol (Esquema 1, Compuesto (I))

Se cargó en un matraz de fondo redondo y de tres bocas seco, equipado con entrada de nitrógeno y agitador en posición superior, 3-(3-quinolil)-2-propin-1-ol (5 g, 27 mmol) en THF (50 ml) y se enfrió la solución hasta 0°C. Se añadió entonces t-butoxido de potasio (3,6 g, 32 mmol), seguido de cloruro de difenilcarbamoilo (6,9 g, 29,7 mmol). Se agitó la mezcla durante 2 horas a 0°C y se dejó luego que se calentara hasta la temperatura ambiente a lo largo de un período de 6 horas, momento en el cual se determinó que la reacción se había completado. Se trabajó la mezcla de reacción con MTBE (100 ml) y NH₄Cl al 10% (50 ml) y se concentró a ¼ del volumen. Se añadió heptano (75 ml) y se cristalizó el producto. Rendimiento = 8,3 g (80 %).

Ejemplo 25

Preparación de diisopropilcarbamato de 3-(3-quinolil)-2-propin-1-ol (Esquema 1, Compuesto (I))

Se cargó en un matraz de fondo redondo y de tres bocas seco, equipado con entrada de nitrógeno y agitador en posición superior, 3-(3-quinolil)-2-propin-1-ol (2 g, 10,8 mmol) (Esquema 1, Compuesto (3)) en THF (20 ml) y se enfrió la solución hasta 0°C. Se añadió entonces t-butoxido de potasio (1,34 g, 11,9 mmol), seguido de cloruro de diisopropilcarbamoilo (1,65 g, 11,9 mmol). Se agitó la mezcla durante 2 h a 0°C y se dejó luego que se calentara hasta la temperatura ambiente a lo largo de un período de 6 horas, momento en el cual se determinó que la reacción se había completado. Se trabajó la mezcla de reacción con MTBE (50 ml) y NH₄Cl al 10% (25 ml) y se concentró a un aceite naranja. Rendimiento = 3,3 g (100 %).

Ejemplo 26

Preparación de morfolinocarbamato de 3-(3-quinolil)-2-propin-1-ol (Esquema 1, Compuesto (I))

Se cargó en un matraz de fondo redondo y de tres bocas seco, equipado con entrada de nitrógeno y agitador en posición superior, 3-(3-quinolil)-2-propin-1-ol (2 g, 10,8 mmol) (Esquema 1, Compuesto (3)) en THF (20 ml) y se

enfrió la solución hasta 0°C. Se añadió entonces t-butoxido de potasio (1,34 g, 11,9 mmol), seguido de cloruro ácido de morfolina (1,95 g, 13 mmol). Se agitó la mezcla durante 2 horas a 0°C y se dejó luego que se calentara hasta la temperatura ambiente a lo largo de un período de 6 horas, momento en el cual se determinó que la reacción se había completado. Se trabajó la mezcla de reacción con MTBE (50 ml) y NH₄Cl al 10% (25 ml), se concentró a un aceite naranja y se purificó por cromatografía en columna utilizando heptano y acetato de etilo como eluyente. Se obtuvo un total de 1,4 g como fracción pura (100%). Rendimiento = 1,4 g (44 %).

Ejemplo 27 (comparativo)

10 Preparación de imidazolcarbamato de 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol (Esquema 1, Compuesto (I))

Se cargó en un matraz de fondo redondo y de tres bocas seco, equipado con entrada de nitrógeno y agitador en posición superior, 3-(3-quinolil)-2-propen-1-ol (5 g, 27 mmol) (Esquema 1, Compuesto (3)) en CH₂Cl₂ (50 ml) y se añadió carbonildiimidazol (4,82 g, 29,7 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 8 h. Se trabajó la mezcla de reacción deteniéndola con NH₄Cl al 10% (25 ml) y se concentró a ¼ del volumen. Se añadió heptano (50 ml) y se cristalizó el producto. Rendimiento = 7,2 g (95,5 %).

Ejemplo 28

20 El Ejemplo 28 ilustra un método de preparación de un compuesto de carbonato de alilo de fórmula general (I).

Ejemplo 28 (comparativo)

Preparación de t-butilcarbonato de alilo

25 Se cargó un matraz de fondo redondo y de tres bocas de 3 l, equipado con agitación mecánica, un adaptador de entrada de nitrógeno y un embudo de adición con ecualización de presión, con alcohol alílico (149,5 g, 2,57 mol), dicarbonato de di-terc-butilo (510 g, 2,34 mol) y CH₂Cl₂ (1200 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió gota a gota una solución a 0°C de NaOH al 30% (ac.) (1.000 ml, 7,5 mol, 3,2 equiv.) a la solución en rápida agitación a una velocidad tal que la temperatura interna no subiera por encima de 20°C (aproximadamente 1 hora). Se agitó la mezcla de reacción a 20°C durante 2 horas antes de trabajarla.

35 Se repartió la mezcla de reacción bruta entre 1 l de agua y 500 ml de CH₂Cl₂. Se separó la capa orgánica, se lavó con 1 l de agua y 1 l de solución saturada de NaCl, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se redujo a sequedad a vacío, para obtener aproximadamente 300 g de un aceite amarillo. Se purificó el producto bruto por destilación fraccionada, p.e. 96°C a 70 mmHg, obteniéndose el producto como un aceite incoloro, 250,3 g (68%). El producto tenía un p.e. de 96°C a 70 mmHg. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 5,95 (m, 1H), 5,3 (apar. cuádruplete de cuádrupletes, 2H), 4,55 (apar. doblete de tripletes, 2H), 1,49 (s, 9H). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 153,1, 131,9, 118,3, 81,9, 67,4, 27,6. MS (NH₃, CI): 176 (M+NH₄)⁺. Anal. Calc. para C₈H₁₄O₃: C, 60,73; H, 8,92. Encontrado: C, 60,95; H, 8,96.

40

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula



donde

10 R^1 es quinolilo eventualmente substituido con uno o más de:

- 15 (i) alquilo,
(ii) alcoxi,
(iii) arilo,
(iv) nitro y
(v) halo;

R^2 es alquilo C_1-C_{10} ;

X es -O- o -NR³; y

20 R^3 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o arilo; o R^2 y R^3 , tomados conjuntamente, forman un anillo aromático o no aromático, que comprende las etapas de:

(a) preparación de un intermediario seleccionado entre:

- 25 (i) $R^1-C\equiv CCH_2OR^4$, donde R^4 es hidrógeno o un grupo hidroxi-protector;
(ii) $R^1-C\equiv C-CH_2-OC(O)-X-R^2$;

(b) reducción o desprotección de un intermediario obtenido en la etapa (a); y

(c) copulación eventual del compuesto obtenido en la etapa (b) con un reactivo acilante.

30 2. El procedimiento según la Reivindicación 1, donde R^2 es isopropilo o t-butilo.

3. El procedimiento según la Reivindicación 1, donde el intermediario de fórmula $R^1-C\equiv CCH_2OR^4$ es obtenido mediante un procedimiento que comprende las etapas de reacción de una haloquinolina con alcohol propargílico o un alcohol propargílico substituido de fórmula $HC\equiv CCH_2OR^4$, donde R^4 es hidrógeno o un grupo protector de hidroxi.

35 4. El procedimiento según la Reivindicación 1, donde el intermediario representado por la fórmula $R^1-C\equiv CCH_2OR^4$ o $R^1-C\equiv CCH_2-OC(O)-X-R^2$ obtenido en la etapa (a) es reducido por métodos de semihidrogenación catalítica.

40 5. El procedimiento según la Reivindicación 4, donde el intermediario es tratado con hidrógeno gaseoso y un catalizador metálico seleccionado entre catalizadores de paladio y de platino.

6. El procedimiento según la Reivindicación 4, donde el intermediario es tratado con un reactivo de hidruro de aluminio y un catalizador metálico seleccionado entre catalizadores de paladio y de platino.

45 7. El procedimiento según la Reivindicación 6, donde el reactivo de hidruro de aluminio es seleccionado entre el grupo consistente en hidruro de litio y aluminio solo o con $AlCl_3$, hidruro de diisobutilaluminio e hidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)aluminio en tolueno.

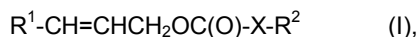
50 8. El procedimiento según la Reivindicación 1, donde el compuesto de fórmula $R^1-C\equiv CCH_2-OC(O)-X-R^2$ es obtenido por copulación de un intermediario de fórmula $R^1-C\equiv CCH_2OR^4$ con un agente acilante.

9. Un compuesto de fórmula;



donde R^1 es quinolilo eventualmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados entre (i) alquilo, (ii) alcoxi, (iii) arilo, (iv) nitro y (v) halo; R^2 es alquilo C_1-C_{10} ; X es -O- o -NR³, y R^3 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o arilo; o R^2 y R^3 , tomados conjuntamente, forman un anillo aromático o no aromático.

60 10. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula



donde

X es -O- o -NR³;

R¹ es quinolilo eventualmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados entre:

- (i) alquilo,
- (ii) alcoxi,
- (iii) arilo,
- (iv) nitro y
- (v) halo;

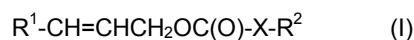
R² es alquilo C₁-C₁₀; y

R³ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆; o R² y R³, tomados conjuntamente, forman un anillo aromático o no aromático, que comprende las etapas de:

- (a) preparación de un compuesto de fórmula R¹-C≡C-CH₂-OC(O)-X-R² e
- (b) hidrogenación del compuesto obtenido en la etapa (a).

11. El procedimiento según la Reivindicación 10, donde el reactivo acilante es dicarbonato de di-terc-butilo.

12. Un compuesto de fórmula



donde

X es -O- o -NR³;

R¹ es quinolilo eventualmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados entre:

- (i) alquilo,
- (ii) alcoxi,
- (iii) arilo,
- (iv) nitro y
- (v) halo;

R² es alquilo C₁-C₁₀; y

R³ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆; o R² y R³, tomados conjuntamente, forman un anillo aromático o no aromático