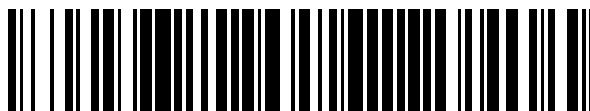


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 396 267**

51 Int. Cl.:

C07D 403/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.07.2008** **E 08796910 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2012** **EP 2178863**

54 Título: **Procedimiento para sintetizar compuestos útiles para el tratamiento de la hepatitis C**

30 Prioridad:

08.08.2007 US 954595 P

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

20.02.2013

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
ROUTE 206 AND PROVINCE LINE ROAD
PRINCETON NJ 08543-4000, US**

72 Inventor/es:

**PACK, SHAWN, K.;
GENG, PENG;
SMITH, MICHAEL, J. y
HAMM, JASON**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 396 267 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para sintetizar compuestos útiles para el tratamiento de la hepatitis C

Referencia cruzada con solicitudes relacionadas

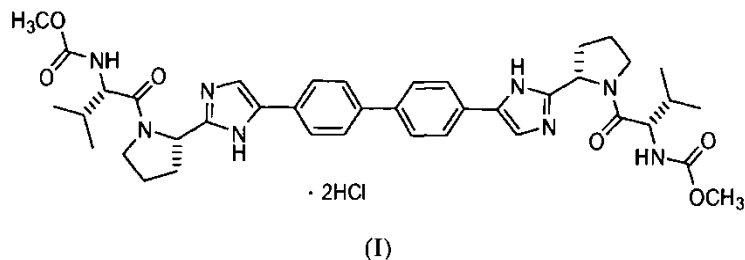
Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud provisional US con nº de serie 60/954.595 presentada el 8 de agosto de 2007.

La presente divulgación se refiere en general a un procedimiento para la síntesis de ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxycarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo, sal diclorhidrato. La presente divulgación también se refiere en general a compuestos intermedios útiles en este procedimiento.

El virus de la hepatitis C (VHC) es un patógeno humano importante, que se estima que infecta a 170 millones de personas en todo el mundo, aproximadamente cinco veces el número de infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1. Una parte importante de estos individuos infectados por el VHC desarrollan enfermedad hepática progresiva grave, incluyendo cirrosis y carcinoma hepatocelular.

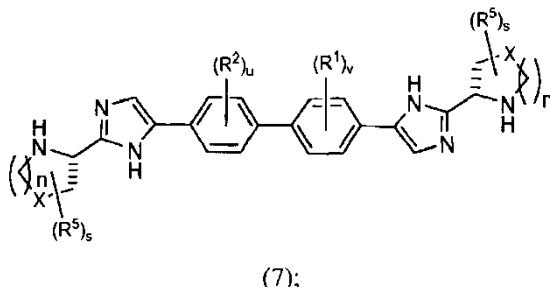
Actualmente, el tratamiento contra el VHC más eficaz emplea una combinación de interferón alfa y ribavirina, que conduce a una eficacia mantenida en el 40 por ciento de los pacientes. Los resultados clínicos más recientes demuestran que el interferón alfa pegilado es superior al interferón alfa sin modificar como monoterapia. Sin embargo, incluso con regímenes terapéuticos experimentales que implican combinaciones de interferón alfa pegilado y ribavirina, una parte importante de pacientes no tienen una reducción mantenida de la carga viral. Por lo tanto, hay una necesidad clara y no satisfecha de desarrollar tratamientos eficaces para el tratamiento de la infección por el VHC.

El compuesto ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxycarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo es útil para el tratamiento de la infección por el VHC.



Para los fines de producción a gran escala hay una necesidad de una síntesis de alto rendimiento del Compuesto (I) y sus análogos relacionados que sea a la vez eficiente y rentable.

En un primer aspecto, la presente divulgación proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (7)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que

n es 0, 1 ó 2;

s es 0, 1, 2, 3 ó 4;

u y v son cada uno independientemente seleccionados de 0, 1, 2 ó 3;

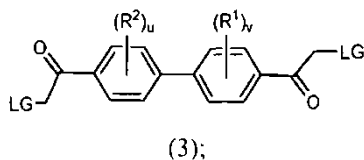
X se selecciona de O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR⁵ y C(R⁵)₂; con la condición de que cuando n es 0, X se selecciona de CH₂, CHR⁵ y C(R⁵)₂;

R¹ y R² son cada uno independientemente seleccionados entre alcoxi, alquilo y halo y

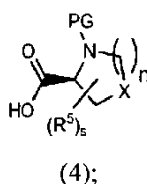
cuando s es 2, 3 ó 4, cada R⁵ en el anillo se selecciona independientemente entre alcoxi, alquilo y arilo, en el que el

alquilo puede opcionalmente formar un anillo condensado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en el que el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo, con la condición de que los dos anillos heterocíclicos que sustituyen a los anillos de imidazol sean idénticos, comprendiendo el procedimiento:

- 5 (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (3)



en la que
u, v, R¹ y R² son como se describen para la fórmula (7); y
LG es un grupo saliente;
con un compuesto de fórmula (4)



en la que PG es un grupo protector de nitrógeno;

- 15 (b) tratar el producto de la etapa (a) con un reactivo seleccionado de acetato de amonio, formiato de amonio, sulfamato de amonio, fosfato de amonio, citrato de amonio, carbamato de amonio y amoniaco y
(c) tratar el producto de la etapa (b) con un agente de desprotección.

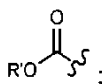
En una primera realización del primer aspecto n es 1, s es 0; u y v son cada uno 0, y X es CH₂.

En una segunda realización del primer aspecto LG es un haluro. En una tercera realización del primer aspecto el haluro es un bromuro.

- 20 En una cuarta realización del primer aspecto la etapa (a) se lleva a cabo con una base. En una quinta realización del primer aspecto la base es diisopropiletilamina.

En una sexta realización del primer aspecto el reactivo usado en la etapa (b) es acetato de amonio.

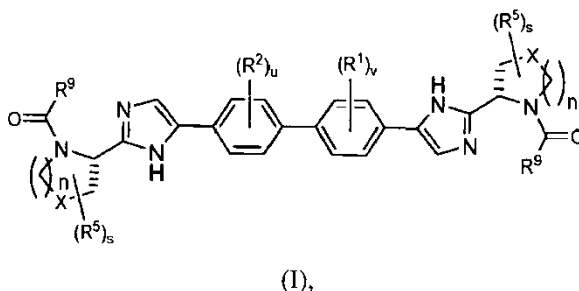
En la séptima realización del primer aspecto PG está representado por la fórmula:



- 25 en la que S denota el punto de unión al resto molecular original y
R' se selecciona de alquilo, arilo y arilalquilo. En una octava realización del primer aspecto PG es *tert*-butoxicarbonilo.

En una novena realización del primer aspecto el agente de desprotección de la etapa (c) es un ácido. En una décima realización del primer aspecto, el ácido es ácido clorhídrico.

- 30 En un segundo aspecto, la presente divulgación proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I)



en la que

n es 0, 1 ó 2;

s es 0, 1, 2, 3 ó 4;

u y v son cada uno independientemente seleccionados de 0, 1, 2 ó 3;

5 X se selecciona de O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR⁵ y C(R⁵)₂; con la condición de que cuando n es 0, X se selecciona de CH₂, CHR⁵ y C(R⁵)₂;

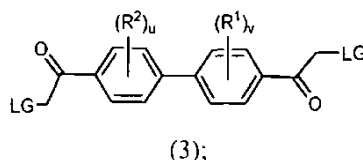
R¹ y R² son cada uno independientemente seleccionados entre alcoxi, alquilo y halo y

cuando s es 2, 3 ó 4, cada R⁵ en el anillo se selecciona independientemente entre alcoxi, alquilo y arilo, en el que el alquilo puede opcionalmente formar un anillo condensado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en el que el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo,

10 con la condición de que los dos anillos heterocíclicos que sustituyen a los anillos de imidazol sean idénticos y R⁹ se selecciona de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilalquilo, arilo, arilalqueno, arilalcoxi, arilalquilo, ariloxialquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alqueno, (cicloalquil)alquilo, cicloalquiloxialquilo, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalqueno, heterociclilalcoxi, heterociclilalquilo,

15 heterocicliloxialquilo, hidroalquilo, -NR^cR^d, (NR^cR^d)alqueno, (NR^cR^d)alquilo y (NR^cR^d)carbonilo; comprendiendo el procedimiento:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (3)

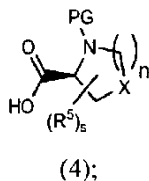


en la que

u, v, R¹ y R² son como se describen para la fórmula (7); y

LG es un grupo saliente;

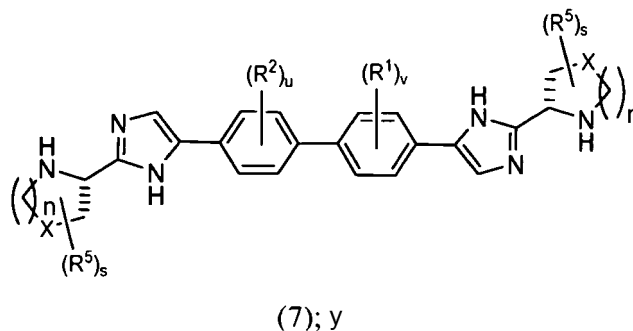
con un compuesto de fórmula (4)



en la que PG es un grupo protector de nitrógeno;

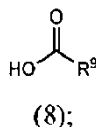
(b) tratar el producto de la etapa (a) con un reactivo seleccionado de acetato de amonio, formiato de amonio, sulfamato de amonio, fosfato de amonio, citrato de amonio, carbamato de amonio y amoníaco y

(c) tratar el producto de la etapa (b) con un agente de desprotección para proporcionar un compuesto de fórmula (7)



y

(d) tratar el compuesto de fórmula (7) con un compuesto de fórmula (8)



en la que R⁹ es como se ha definido anteriormente.

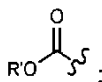
En una primera realización del segundo aspecto n es 1, s es 0; u y v son cada uno 0 y X es CH₂.

En una segunda realización del segundo aspecto LG es un haluro. En una tercera realización del segundo aspecto el haluro es un bromuro.

5 En una cuarta realización del segundo aspecto la etapa (a) se lleva a cabo con una base. En una quinta realización del segundo aspecto la base es diisopropiletilamina.

En una sexta realización del segundo aspecto el reactivo usado en la etapa (b) es acetato de amonio.

En una séptima realización del segundo aspecto PG está representado por la fórmula:



10 en la que ~ denota el punto de unión al resto molecular original y R' se selecciona de alquilo, arilo y arilalquilo. En una quinta realización del segundo aspecto PG es *terc*-butoxicarbonilo.

En una octava realización del segundo aspecto el agente de desprotección de la etapa (c) es un ácido. En una novena realización del segundo aspecto, el ácido es ácido clorhídrico.

15 Otras realizaciones de la presente divulgación pueden comprender combinaciones adecuadas de dos o más de las realizaciones y/o aspectos divulgados en la presente memoria.

Sin embargo otras realizaciones y aspectos de la divulgación serán evidentes de acuerdo con la divulgación proporcionada a continuación.

Los compuestos de la presente divulgación también existen como tautómeros, por lo que la presente divulgación también abarca todas las formas tautoméricas.

20 Tal como se usa en la presente memoria, los siguientes términos tienen los significados indicados:

El término "alquenilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo de cadena lineal o ramificada de dos a seis átomos de carbono que contienen al menos un enlace doble carbono-carbono.

El término "alqueniloxi", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquenilo unido al resto molecular original mediante un átomo de oxígeno.

25 El término "alqueniloxicarbonilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alqueniloxi unido al resto molecular original mediante un grupo carbonilo.

El término "alcoxi", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular original mediante un átomo de oxígeno.

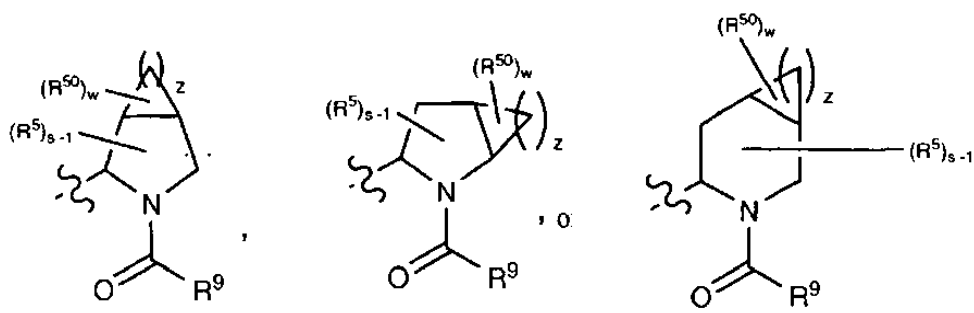
30 El término "alcoxialquilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos alcoxi.

El término "alcoxialquilcarbonilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alcoxialquilo unido al resto molecular original a través de un grupo carbonilo.

El término "alcoxicarbonilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alcoxi unido al resto molecular original mediante un grupo carbonilo.

35 El término "alcoxicarbonilalquilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos alcoxicarbonilo.

40 El término "alquilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo derivado de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a seis átomos de carbono. En los compuestos de la presente divulgación, cuando m y/o n es 1 ó 2, X y/o Y es CHR⁵ y/o CHR⁶, respectivamente, y R⁵ y/o R⁶ es alquilo, cada alquilo opcionalmente puede formar un anillo condensado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente para proporcionar una de las estructuras que se muestran a continuación:



donde z es 1, 2, 3 ó 4, w es 0, 1 ó 2 y R^{50} es alquilo. Cuando w es 2, los dos grupos alquilo R^{50} pueden ser iguales o diferentes.

5 El término "alquilcarbonilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular original mediante un grupo carbonilo.

El término "alquilcarbonilalquilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos alquilcarbonilo.

El término "alquilcarboniloxi", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilcarbonilo unido al resto molecular original a través de un átomo de oxígeno.

10 El término "alquilsulfanilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular original a través de un átomo de azufre.

El término "alquilsulfonilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular original a través de un grupo sulfonilo.

15 El término "arilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo fenilo, o un sistema de anillo bicíclico condensado en el que uno o ambos de los anillos es un grupo fenilo. Los sistemas de anillo condensados bicíclicos consisten en un grupo fenilo condensado con un anillo carbocíclico aromático o no aromático de cuatro a seis miembros. Los grupos arilo de la presente divulgación pueden unirse al resto molecular original a través de cualquier átomo de carbono sustituible en el grupo. Los ejemplos representativos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, indanilo, indenilo, naftilo, fenilo y tetrahidronaftilo. Los grupos arilo de la presente divulgación están opcionalmente
20 sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, un segundo grupo arilo, arilalcoxi, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterocicilcarbonilo, hidroxil, hidroxialquilo, nitro, - NR^xR^y , (NR^xR^y) alquilo, oxo y $-P(O)OR_2$, en el que cada R se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo y en el que la parte alquilo del arilalquilo y el heterociclilalquilo no están sustituidos y en el que el segundo grupo arilo, la parte arilo del arilalquilo, la parte arilo del arilcarbonilo, el heterociclilo y la parte heterociclilo del heterociclilalquilo y el heterocicilcarbonilo están además opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo y nitro.

El término "arilalquenilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquenilo sustituido con uno, dos o tres grupos arilo.

30 El término "arilalcoxi", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular original mediante un grupo alcoxi.

El término "arilalcoxialquilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos arilalcoxi.

35 El término "arilalcoxialquilcarbonilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo arilalcoxialquilo unido al resto molecular original mediante un grupo carbonilo.

El término "arilalcoxycarbonilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo arilalcoxi unido al resto molecular original mediante un grupo carbonilo.

40 El término "arilalquilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos arilo. La parte alquilo del arilalquilo está además opcionalmente sustituida con uno o dos grupos adicionales seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilcarboniloxi, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, hidroxil y $-NR^xR^y$, en el que el heterociclilo está además opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilo, arilo no sustituido, arilalcoxi no sustituido, arilalcoxycarbonilo no sustituido, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxil y $-NR^xR^y$.

El término "arilalquilcarbonilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo arilalquilo unido al resto molecular original a través de un grupo carbonilo.

El término "arilcarbonilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular original mediante un grupo carbonilo.

- 5 El término "ariloxi", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular original mediante un átomo de oxígeno.

El término "ariloxialquilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos ariloxi.

- 10 El término "ariloxicarbonilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo ariloxi unido al resto molecular original a través de un grupo carbonilo.

El término "arilsulfonilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular original mediante un grupo sulfonilo.

- 15 El término "base", como se usa en la presente memoria, se refiere a un reactivo capaz de aceptar protones durante el curso de una reacción sin actuar como un nucleófilo. Ejemplos de bases incluyen disililamidas, tales como hexametildisilazida de litio, aminas no nucleófilas, tales como trietilamina, diisopropiletilamina y diisopropilamina, aminas heterocíclicas, tales como imidazol, piridina, piridazina y pirimidina y aminas bicíclicas, tales como DBN (1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno) y DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno). La base elegida para una conversión particular depende de la naturaleza de los materiales de partida, del disolvente o disolventes en los que se realiza la reacción y la temperatura a la que se realiza la reacción.

- 20 El término "carbonilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a $-C(O)-$.

El término "carboxi", como se usa en la presente memoria, se refiere a $-CO_2H$.

El término "ciano", como se usa en la presente memoria, se refiere a $-CN$.

- 25 El término "cicloalquilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un sistema de anillo hidrocarburo monocíclico saturado que tiene de tres a siete átomos de carbono y cero heteroátomos. Los ejemplos representativos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los grupos cicloalquilo de la presente divulgación están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilo, arilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterocíclico, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro y $-NR^xR^y$, en el que el arilo y el heterocíclico están además opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxilo y nitro.

- 30 El término "(cicloalquil)alqueno", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alqueno sustituido con uno, dos o tres grupos cicloalquilo.

- 35 El término "(cicloalquil) alquilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos cicloalquilo. La parte alquilo del (cicloalquil)alquilo está opcionalmente sustituida con uno o dos grupos independientemente seleccionados de hidroxilo y $-NR^xR^d$.

El término "cicloalquiloxi", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo cicloalquilo unido al resto molecular original mediante un átomo de oxígeno.

El término "cicloalquiloxialquilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos cicloalquiloxi.

- 40 El término "cicloalquilsulfonilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo cicloalquilo unido al resto molecular original mediante un grupo sulfonilo.

- 45 El término "agente de desprotección", como se usa en la presente memoria, se refiere a una sustancia capaz de eliminar un grupo protector de nitrógeno. Los ejemplos de agentes de desprotección incluyen ácidos, tales como ácido trifluoroacético y ácido clorhídrico, agentes sililo, tales como yoduro de trimetilsililo y aminas cíclicas, tales como morfolina. Ejemplos adicionales de agentes de desprotección, así como los grupos protectores que estos agentes pueden eliminar, se pueden encontrar en Greene, T.W. y Wuts, P.G.M., "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª Edición.

El término "formilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a $-CHO$.

Los términos "halo" y "haluro", como se usan en la presente memoria, se refieren a F, Cl, Br o I.

- 50 El término "haloalcoxi", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo haloalquilo unido al resto

molecular original mediante un átomo de oxígeno.

El término "haloalcoxycarbonilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo haloalcoxi unido al radical molecular original mediante un grupo carbonilo.

5 El término "haloalquilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo sustituido por uno, dos, tres, o cuatro átomos de halógeno.

10 El término "heterociclilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un anillo de cuatro, cinco, seis, o siete miembros que contiene uno, dos, tres, o cuatro heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. El anillo de cuatro miembros tiene cero dobles enlaces, el anillo de cinco miembros tiene de cero a dos dobles enlaces y los anillos de seis y siete miembros tienen de cero a tres dobles enlaces. El término "heterociclilo" también incluye grupos bicíclicos en los que el anillo heterociclilo está condensado con otro grupo heterociclilo monocíclico, o un anillo carbocíclico aromático o no aromático de cuatro a seis miembros; así como grupos bicíclicos con puentes, tales como 7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-ilo, 2-azabicyclo[2.2.2]oc-2-butilo y 2-azabicyclo[2.2.2]oc-3-tilo. Los grupos heterociclilo de la presente divulgación se pueden unir al resto molecular original a través de cualquier átomo de carbono o átomo de nitrógeno del grupo. Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, benzotienilo, furilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, piperazinilo, piperidinilo, pirazolilo, piridinilo, pirrolidinilo, pirrolopiridinilo, pirrolilo, tiazolilo, tienilo, tiomorfolinilo, 7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-ilo, 2-azabicyclo[2.2.2]oc-2-tilo y 2-azabicyclo[2.2.2]oc-3-tilo. Los grupos heterociclilo de la presente divulgación están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, un segundo grupo heterociclilo, heterocicilalquilo, heterocicililcarbonilo, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, $-NR^xR^y$, alquil(NR^xR^y) y oxo, en el que la parte alquilo del arilalquilo y el heterocicilalquilo no están sustituidos y en el que la parte arilo del arilalquilo, la parte arilo del arilcarbonilo, el segundo grupo heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterocicilalquilo y el heterocicililcarbonilo están además opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro.

El término "heterocicilalqueno", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alqueno sustituido con uno, dos o tres grupos heterociclilo.

El término "heterocicilalcoxi", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo heterociclilo unido al resto molecular original a través de un grupo alcoxi.

30 El término "heterocicilalcoxycarbonilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo heterocicilalcoxi unido al resto molecular original mediante un grupo carbonilo.

35 El término "heterocicilalquilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos heterociclilo. La parte alquilo del heterocicilalquilo está además opcionalmente sustituida con uno o dos grupos adicionales seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilcarboniloxi, arilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxilo y $-NR^xR^d$, en el que el arilo está además opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilo, arilo no sustituido, arilalcoxi no sustituido, arilalcoxycarbonilo no sustituido, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxilo y $-NR^xR^y$.

El término "heterocicililcarbonilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo heterociclilo unido al resto molecular original a través de un grupo carbonilo.

40 El término "heterocicililoxi", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo heterociclilo unido al resto molecular original a través de un átomo de oxígeno.

El término "heterocicililoxialquilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos heterocicililoxi.

45 El término "heterocicililoxycarbonilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo heterocicililoxi unido al resto molecular original a través de un grupo carbonilo.

El término "hidroxilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a $-OH$.

El término "hidroxialquilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos hidroxilo.

50 El término "hidroxialquilcarbonilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo hidroxialquilo unido al resto molecular original a través de un grupo carbonilo.

El término "grupo saliente", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo que es capaz de ser desplazado por un nucleófilo en una reacción SN_2 . Grupos salientes representativos incluyen sulfonatos, tales como tosilato, mesilato y bencilsulfonato, y haluros tales como bromo, cloro y yodo.

El término "nitro", como se usa en la presente memoria, se refiere a $-\text{NO}_2$.

El término " $-\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ ", como se usa en la presente memoria, se refiere a dos grupos, R^{c} y R^{d} , los cuales están unidos al resto molecular original mediante un átomo de nitrógeno. R^{c} y R^{d} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alqueniloxicarbonilo, alcoxilalquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalcoxycarbonilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, arilcarbonilo, ariloxicarbonilo, arilsulfonilo, cicloalquilo, cicloalquilsulfonilo, formilo, haloalcoxycarbonilo, heterociclilo, heterocicilalcoxycarbonilo, heterocicilalquilo, heterocicilalquilcarbonilo, heterocicilcarbonilo, heterocicililoxicarbonilo, hidroxialquilcarbonilo, $(\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}})\text{alquilo}$, $(\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}})\text{alquilcarbonilo}$, $(\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}})\text{carbonilo}$, $(\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}})\text{sulfonilo}$, $-\text{C}(\text{NCN})\text{OR}'$ y $-\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^{\text{x}}\text{R}^{\text{y}}$, en el que R' se selecciona de alquilo y fenilo no sustituido y en el que la parte alquilo del arilalquilo, el arilalquilcarbonilo, el heterocicilalquilo y el heterocicilalquilcarbonilo están además opcionalmente sustituidos con un grupo $-\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$ y en el que el arilo, la parte arilo del arilalcoxycarbonilo, el arilalquilo, el arilalquilcarbonilo, el arilcarbonilo, el ariloxicarbonilo y el arilsulfonilo, el heterociclilo y la parte heterociclilo del heterocicilalcoxycarbonilo, el heterocicilalquilo, el heterocicilalquilcarbonilo, el heterocicilcarbonilo y el heterocicililoxicarbonilo están además opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y nitro.

El término " $(\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}})\text{alquenoilo}$ ", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquenoilo sustituido con uno, dos o tres grupos $-\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$.

El término " $(\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}})\text{alquilo}$ ", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos $-\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$. La parte alquilo del $(\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}})\text{alquilo}$ está opcionalmente sustituida adicionalmente con uno o dos grupos adicionales seleccionados entre alcoxi, alcoxilalquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, alquilsulfonilo, arilalcoxycarbonilo, carboxi, heterociclilo, heterocicilcarbonilo, hidroxilo y $(\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}})\text{carbonilo}$; en el que el heterociclilo está además opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo y nitro.

El término " $(\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}})\text{carbonilo}$ ", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo $-\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ unido al resto molecular original mediante un grupo carbonilo.

El término " $-\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$ ", como se usa en la presente memoria, se refiere a dos grupos, R^{e} y R^{f} , los cuales están unidos al resto molecular original mediante un átomo de nitrógeno. R^{e} y R^{f} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, arilo no sustituido, arilalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, (ciclolalquil)alquilo no sustituido, heterociclilo no sustituido, heterocicilalquilo sustituido, $(\text{NR}^{\text{x}}\text{R}^{\text{y}})\text{alquilo}$ y $(\text{NR}^{\text{x}}\text{R}^{\text{y}})\text{carbonilo}$.

El término " $(\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}})\text{alquilo}$ ", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos $-\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$.

El término " $(\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}})\text{alquilcarbonilo}$ ", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo $(\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}})\text{alquilo}$ unido al resto molecular original mediante un grupo carbonilo.

El término " $(\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}})\text{carbonilo}$ ", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo $-\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$ unido al resto molecular original mediante un grupo carbonilo.

El término " $(\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}})\text{sulfonilo}$ ", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo $-\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$ unido al resto molecular original mediante un grupo sulfonilo.

El término " $-\text{NR}^{\text{x}}\text{R}^{\text{y}}$ ", como se usa en la presente memoria, se refiere a dos grupos, R^{x} y R^{y} , los cuales están unidos al resto molecular original mediante un átomo de nitrógeno. R^{x} y R^{y} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo no sustituido, arilalcoxycarbonilo no sustituido, arilalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterociclilo no sustituido y $(\text{NR}^{\text{x}}\text{R}^{\text{y}})\text{carbonilo}$, en el que R^{x} y R^{y} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo.

El término " $(\text{NR}^{\text{x}}\text{R}^{\text{y}})\text{alquilo}$ ", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos $-\text{NR}^{\text{x}}\text{R}^{\text{y}}$.

El término " $(\text{NR}^{\text{x}}\text{R}^{\text{y}})\text{carbonilo}$ ", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo $-\text{NR}^{\text{x}}\text{R}^{\text{y}}$ unido al resto molecular original mediante un grupo carbonilo.

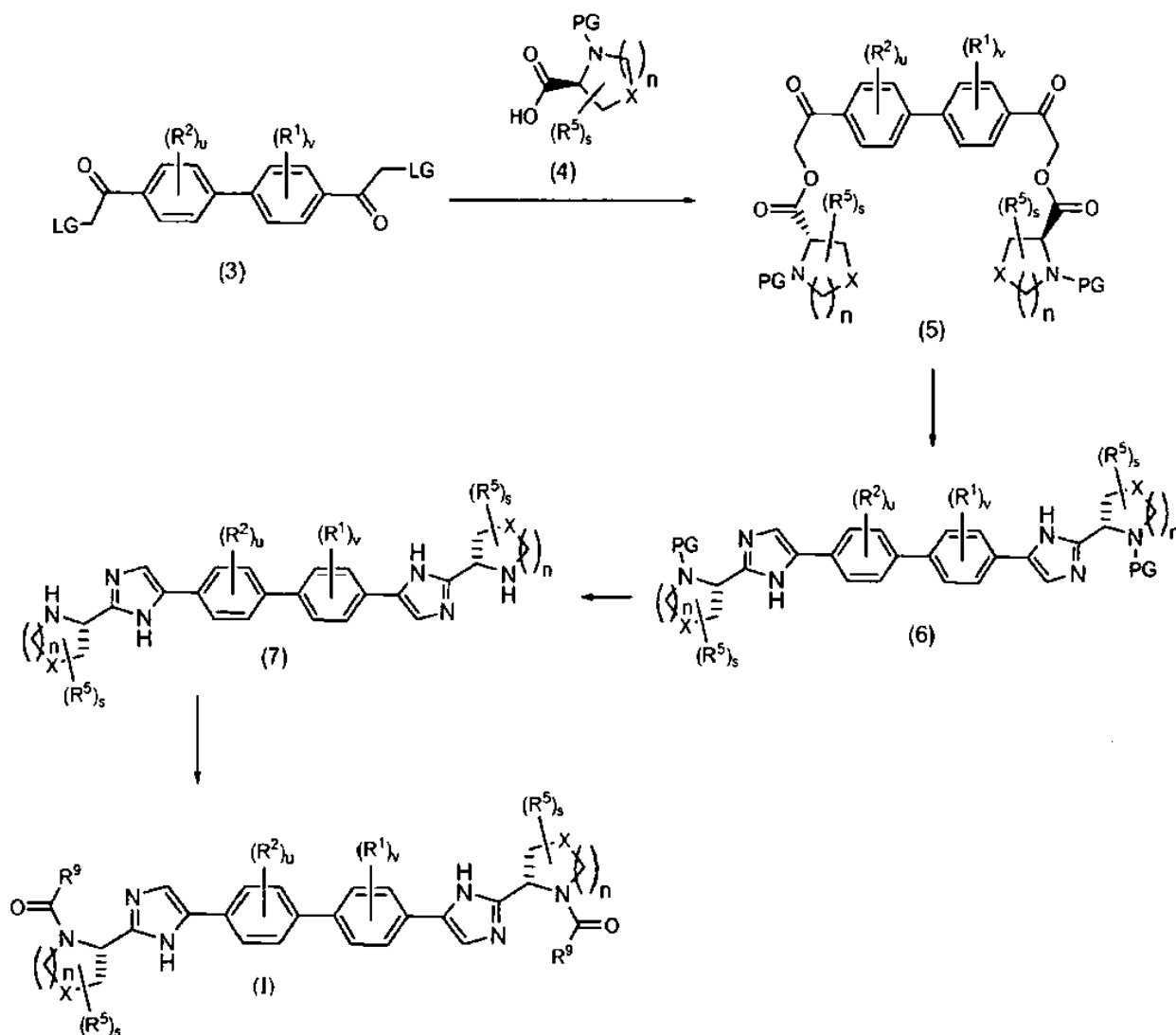
El término "oxo", como se usa en la presente memoria, se refiere a $=\text{O}$.

El término "grupo protector de nitrógeno", como se usa en la presente memoria, representa grupos destinados a proteger un grupo amino contra reacciones indeseables durante los procedimientos sintéticos. Grupos comunes protectores de N comprenden grupos acilo, tales como acetilo, benzoilo, 2-bromoacetilo, 4-bromobenzoilo, terc-butilacetilo, carboxaldehído, 2-cloroacetilo, 4-clorobenzoilo, α -clorobutirilo, 4-nitrobenzoilo, o-nitrofenoxiacetilo, ftalilo, pivaloilo, propionilo, tricloroacetilo y trifluoroacetilo; grupos sulfonilo, tales como bencenosulfonilo y p-toluenosulfonilo; grupos formadores de carbamato, tales como benciloxicarbonilo, benciloxicarbonilo (Cbz), terc-butiloxicarbonilo (Boc), p-clorobenciloxicarbonilo, p-metoxibenciloxicarbonilo y similares.

El término "sulfonilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a $-\text{SO}_2-$.

Todos los procedimientos en la presente divulgación se pueden realizar como procedimientos continuos. El término "procedimiento continuo", como se usa en la presente memoria, representa los pasos llevados a cabo sin aislamiento del intermedio.

Esquema 1



El Esquema 1 ilustra la síntesis de compuestos de fórmula (I). Los compuestos de fórmula (3), que se pueden sintetizar usando el procedimiento descrito en los Ejemplos, se pueden hacer reaccionar con compuestos de fórmula (4) (que están disponibles comercialmente o se sintetizan por procedimientos conocidos por los expertos en la técnica) en la presencia de una base no nucleófila para proporcionar compuestos de fórmula (5). Ejemplos de bases no nucleófilas incluyen diisopropiletilamina, trietilamina, hexametildisilano y diisopropilamina. Ejemplos de disolventes usados en esta reacción incluyen acetonitrilo, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, tolueno, tetrahidropirano, acetona, DMSO, DMF, DMA, NMP y diclorometano. La reacción se realiza normalmente a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 40 °C y los tiempos de reacción son normalmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 horas.

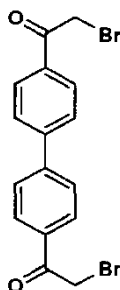
Los compuestos de fórmula (5) se pueden convertir en compuestos de fórmula (6) por tratamiento con acetato de amonio, formiato de amonio, sulfamato de amonio, fosfato de amonio, citrato de amonio, carbamato de amonio o amoníaco. Ejemplos de disolventes usados en esta reacción incluyen tolueno, xileno, mesitileno y ácido acético. La reacción se realiza normalmente a una temperatura de aproximadamente 85 °C a aproximadamente 110 °C y los tiempos de reacción son normalmente de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 horas.

Los compuestos de fórmula (7) se pueden preparar por desprotección del grupo protector contenido en los compuestos de fórmula (6). Agentes desprotectores representativos incluyen HCl (para grupos protectores de terc-butoxicarbonilo), yoduro de trimetilsililo (para grupos protectores de metoxicarbonilo y etoxicarbonilo) y morfolina (para grupos protectores de 9-fluorenilmetoxicarbonilo). Las condiciones de reacción y los tiempos varían con la elección del agente de desprotección y serán conocidos por los expertos normales en la técnica.

Los compuestos de fórmula (7) se pueden convertir en compuestos de fórmula (I) por acoplamiento con un aminoácido apropiadamente sustituido en presencia de agentes de acoplamiento tales como cloruro 1,1'-carbonyldiimidazol, bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, hidrato de 1-hidroxibenzotriazol, 3-hidroxi-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 4-nitrofenol, pentafluorofenol, 2-hidroxipiridina, N-hidroxisuccinimida, N-hidroxi-ftalamida, 2-mercaptobenzoxazol, cloruro de trimetilacetilo, cloroformiato de isobutilo, clorodimetoxitriazol, cloruro de oxalilo, N-óxido de 2-hidroxipiridina, 5-nitro-2-hidroxipiridina, anhídrido de Boc-L-valina y mezclas de los mismos. Ejemplos de disolventes incluyen acetato de isopropilo, acetona, NMP, diclorometano, 2-metiltetrahidrofurano, acetato de etilo y acetonitrilo. Las condiciones particulares variarán dependiendo de la naturaleza del reactivo de acoplamiento y serán conocidas por los expertos normales en la técnica.

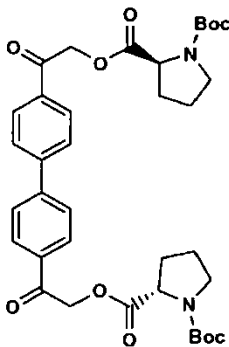
Los siguientes ejemplos no limitantes son ilustrativos de la divulgación.

Ejemplos



Preparación del Compuesto (3)

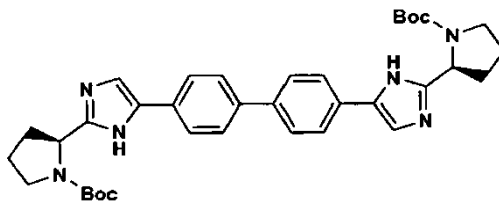
Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 1 l, equipado con una línea de nitrógeno, agitador superior y termopar, se cargó con 20 g (83,9 mmol, 1 equiv) 1,1'-(bifenil-4,4'-diil)dietanona, 200 ml de CH₂Cl₂ y 8,7 ml (27,1 g, 169,3 mmol, 2,02 equiv) de bromo. La mezcla se dejó en agitación bajo nitrógeno durante aproximadamente 20 horas en condiciones ambientales. La suspensión resultante se cargó con 200 ml de CH₂Cl₂ y se concentró hasta aproximadamente 150 ml mediante destilación al vacío. A continuación, se cambió el disolvente de la suspensión por tetrahidrofurano (THF) hasta un volumen diana de 200 ml mediante destilación al vacío. La suspensión se enfrió a 20-25 °C durante 1 hora y se dejó en agitación a 20-25 °C durante una hora adicional. Los sólidos cristalinos de color blanquecino se filtraron y se lavaron con 150 ml de CH₂Cl₂. El producto se secó a vacío a 60 °C para dar 27,4 g (69,2 mmol, 82 %) del producto deseado: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,95-7,85 (m, 4H), 7,60-7,50 (m, 4H), 4,26 (s, 4H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 191,0, 145,1, 133,8, 129,9, 127,9, 30,8, IR (KBr, cm⁻¹) 3007, 2950, 1691, 1599, 1199; Anal calculado para C₁₆H₁₂Br₂O₂: C, 48,52, H, 3,05; Br, 40,34. Hallado: C, 48,53, H, 3,03; Br, 40,53. HRMS calculado para C₁₆H₁₃Br₂O₂ (M + H; DCl⁺): 394,9282. Hallado: 394,9292. pf 224-226 °C.



Preparación del Compuesto (5)

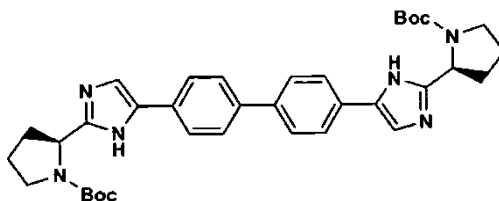
Un matraz con camisa de 500 ml, equipado con una línea de nitrógeno, termopar y agitador superior, se cargó con 20 g (50,5 mmol, 1 equiv) del Compuesto 3, 22,8 g (105,9 moles, 2,10 equiv) de 1-(terc-butoxicarbonil)-L-prolina y 200 ml de acetonitrilo. La suspensión se enfrió a 20 °C seguido de la adición de 18,2 ml (13,5 g, 104,4 mmol, 2,07 equiv) de diisopropiletilamina (DIPEA). La suspensión se calentó a 25 °C y se dejó agitar durante 3 horas. La solución orgánica transparente resultante se lavó con 3 x 100 ml de NaCl acuoso al 13 % en peso. El disolvente de

la solución rica en acetonitrilo se cambió por tolueno (volumen diana = 215 ml) mediante destilación a vacío hasta que había menos del 0,5 % en volumen de acetonitrilo.



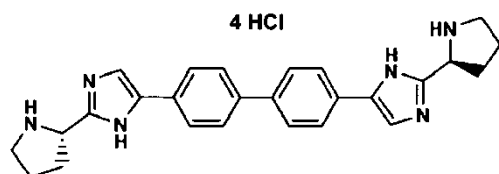
Preparación del Compuesto (6)

- 5 La solución de tolueno del Compuesto 5, se cargó con 78 g (1,011 moles, 20 equiv) de acetato de amonio y se calentó a 95-100 °C. La mezcla se dejó en agitación a 95-100 °C durante 15 horas. Después de completada la reacción, la mezcla se enfrió a 70-80 °C y se cargó con 7 ml de ácido acético, 40 ml de n-butanol y 80 ml de ácido acético acuoso al 5 % en vol. La solución bifásica resultante se dividió manteniendo a una temperatura > 50 °C. La fase orgánica rica se cargó con 80 ml de ácido acético acuoso al 5 % en volumen, 30 ml de ácido acético y 20 ml de n-butanol, manteniendo una temperatura > 50 °C. La solución bifásica resultante se dividió mientras se mantenía una temperatura > 50 °C y la fase orgánica rica se lavó con 80 ml adicionales de ácido acético acuoso al 5 % en volumen. Se cambió el disolvente de la fase orgánica rica por tolueno hasta un volumen diana de 215 ml mediante destilación a vacío. Manteniendo la temperatura > 60 °C, se cargaron 64 ml de metanol. La suspensión resultante se calentó a 70-75 °C y se dejó reposar durante 1 hora. La suspensión se enfrió a 20-25 °C durante 1 hora y se dejó reposar a esa temperatura durante una hora adicional. La suspensión se filtró y la torta se lavó con 200 ml de tolueno:metanol 10:3. El producto se secó a vacío a 70 °C, dando lugar a 19,8 g (31,7 mmol, 63 %) del producto deseado: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,00-11,00 (s, 2H), 7,90-7,75 (m, 4H), 7,75-7,60 (m, 4H), 7,60-7,30 (s, 2H), 4,92-4,72 (m, 2H), 3,65-3,49 (m, 2H), 3,49-3,28 (m, 2H), 2,39-2,1 (m, 2H), 2,10-1,87 (m, 6H), 1,60-1,33 (s, 8H), 1,33-1,07 (s, 10H); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 154,1, 153,8, 137,5, 126,6, 125,0, 78,9, 78,5, 55,6, 55,0, 47,0, 46,7, 33,7, 32,2, 28,5, 28,2, 24,2, 23,5; IR (KBr, cm⁻¹) 2975, 2876, 1663, 1407, 1156, 1125; HRMS calculado para C₃₆H₄₅N₆O₄ (M + H; ESI⁺): 625,3502. Hallado: 625,3502. pf 190-195 °C (con descomposición).



Preparación alternativa del Compuesto (6)

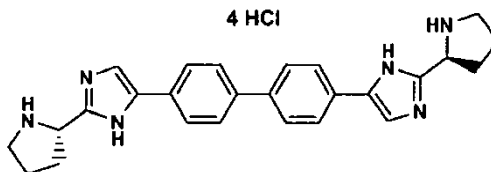
- 25 La solución de tolueno del Compuesto 5, se cargó con 78 g (1,011 moles, 20 equiv) de acetato de amonio y se calentó a 95-100 °C. La mezcla se dejó en agitación a 95-100 °C durante 15 horas. Después de completada la reacción, la mezcla se enfrió a 50-60 °C y se cargó con 140 ml de ácido acético:agua 2:1. La solución bifásica resultante se dividió mientras se mantenía una temperatura >50 °C. La capa orgánica se lavó con 70 ml de ácido acético:agua 1:1. Las capas acuosas ricas se combinaron y se eliminó el tolueno residual mediante destilación al vacío. Manteniéndose esta temperatura de 50-60 °C, se cargaron 50 ml de metanol seguido por 68 ml de NaOH 10 N. La suspensión resultante se enfrió a 20-25 °C durante 1 hora y se dejó en reposo a esa temperatura durante una hora adicional. La suspensión se filtró y la torta se lavó con 200 ml de agua seguido por 75 ml de MeOH. El producto se secó a vacío a 70 °C, dando lugar a 27,4 g de producto bruto. Un matraz con camisa de 1 l, equipado con una línea de nitrógeno, agitador superior y termopar, se cargó con 63 ml de NMP y 25 g del producto en bruto anterior. La mezcla se calentó a 50-60 °C y se cargó con 83 ml de MeOH. La suspensión resultante se dejó en agitación a 50-60 °C durante 18 horas. La suspensión se cargó entonces con 208 ml de MeOH, manteniendo la temperatura >50 °C. La suspensión se enfrió hasta temperatura ambiente durante 1,5 horas y se agitó durante 2 horas adicionales. Los sólidos se filtraron, se lavaron con 75 ml de MeOH y se secaron a vacío a 70 °C para dar 18,0 g (28,8 mmol, 62 % ajustada) del producto deseado.



Preparación del Compuesto (7)

Un reactor de 250 ml equipado con una línea de nitrógeno y un agitador superior, se cargó con 25,0 g de Compuesto

6 (40,01 mmol, 1 equiv) seguido por 250 ml de metanol y 32,85 ml (400,1 mmol, 10 equiv) de HCl acuoso 6M. La temperatura se aumentó a 50 °C y se agitó a 50 °C durante 5 horas. La suspensión resultante se enfrió a 20-25 °C y se mantuvo con agitación durante aproximadamente 18 horas. La filtración de la suspensión proporcionó un sólido que se lavó sucesivamente con 100 ml de metanol 90 %/agua (VN) y 2 x 100 ml de metanol. La torta húmeda se secó en un horno de vacío a 50 °C durante la noche para dar 18,12 g (31,8 mmol, 79,4 %) del producto deseado.

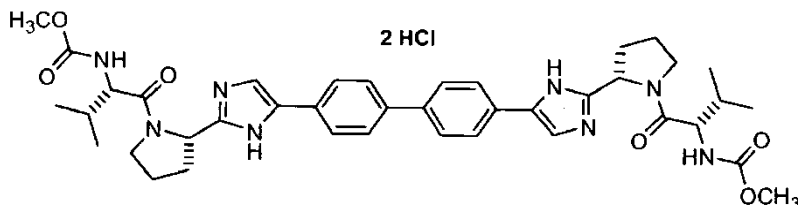


Preparación alternativa del Compuesto (7)

Un reactor con camisa equipado con un agitador mecánico, un termopar y una entrada de nitrógeno se cargó con 2,8 l de alcohol isopropílico, 1,32 l de agua y 1 kg del Compuesto 6 (1,6 moles, 1 equiv). La suspensión se cargó a continuación con 1,31 l (1,58 kg, 16,0 moles, 10 equiv) de cloruro de hidrógeno concentrado a temperatura ambiente en 30 min. La solución resultante se calentó a 50 °C y se dejó agitar durante 2,5 horas. El producto se cristalizó mediante la adición de 7,2 l de alcohol isopropílico y la suspensión se enfrió a temperatura ambiente. El producto se recogió por filtración y se lavó con 3,7 l de agua 20 %/alcohol isopropílico seguido de 7,4 l de alcohol isopropílico. La torta húmeda se secó en un horno de vacío a 50 °C para dar 0,84 kg (1,44 moles, 90 %) del producto deseado.

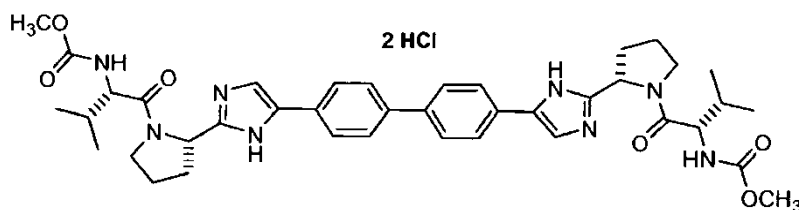
Recristalización del Compuesto (7)

Un reactor de 250 ml equipado con una línea de nitrógeno y un agitador superior, se cargó desde arriba con 17,8 g de Compuesto 7, seguido por 72 ml de metanol. La suspensión resultante se agitó a 50 °C durante 4 horas, se enfrió a 20-25 °C y se mantuvo con agitación a 20-25 °C durante 1 hora. La filtración de la suspensión proporcionó un sólido cristalino que se lavó con 60 ml de metanol. La torta húmeda resultante se secó en un horno de vacío a 50 °C durante 4 días para dar 14,7 g (25,7 mmol, 82,6 %) del producto purificado: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,05-10,25 (a, 2H), 10,1-9,75 (a, 2H), 8,19 (s, 2H), 7,05 (d, *J*=8,4, 4H), 7,92 (d, *J*=8,5, 4H), 5,06 (m, 2H), 3,5-3,35 (m, 4H), 2,6-2,3 (m, 4H), 2,25-2,15 (m, 2H), 2,18-1,96 (m, 2H); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 156,6, 142,5, 139,3, 128,1, 127,5, 126,1, 116,9, 53,2, 45,8, 29,8, 24,3, IR (KBr, cm⁻¹) 3429, 2627, 1636, 1567, 1493, 1428, 1028. Análisis calculado para C₂₆H₃₂N₆Cl₄: C, 54,75, H, 5,65, Cl, 24,86; ajustado para agua al 1,9 %: C, 53,71, H, 5,76, N, 14,46, Cl, 24,39. Hallado: C, 53,74, H, 5,72, N, 14,50, Cl, 24,49; KF = 1,9. pf 240 °C (descompuesto).



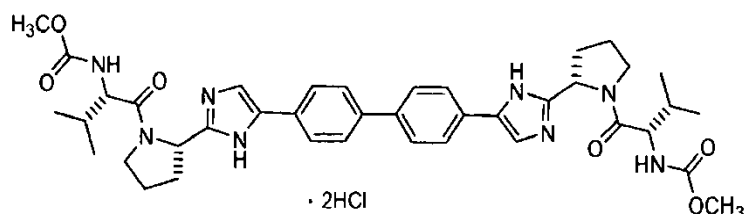
Preparación del Compuesto (I)

Un matraz con camisa de 1 l equipado con una línea de nitrógeno y un agitador superior se cargó secuencialmente con 100 ml de acetonitrilo, 13,69 g (89,4 mmol, 2,5 equiv) de hidrato de hidroxibenzotriazol, 15,07 g (86 mmol, 2,4 equiv) de N-(metoxicarbonil)-L-valina, 16,46 g (85,9 mmol, 2,4 equiv) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 100 ml adicionales de acetonitrilo. La solución resultante se agitó a 20 °C durante 1 hora y se cargó con 20,4 g (35,8 mmol, 1 equiv) de Compuesto purificado 7. La suspensión se enfrió a aproximadamente 0 °C y se añadieron 18,47 g (142,9 mmol, 4 equiv) de diisopropiletilamina durante 30 minutos manteniéndose la temperatura por debajo de 10 °C. La solución se calentó lentamente a 15 °C durante 3 horas y se mantuvo a 15 °C durante 12 horas. La solución resultante se cargó con 120 ml de NaCl acuoso al 13 % en peso y se calentó a 50 °C durante 1 hora. Después de enfriar a 20 °C, se añadieron 100 ml de acetato de isopropilo. La solución bifásica se filtró a través de un filtro de 0,45 μm y la mezcla se dividió. La fase orgánica rica se lavó con 2 x 240 ml de una solución NaOH 0,5 N que contiene NaCl al 13 % en peso, seguido por 120 ml de NaCl acuoso al 13 % en peso. El disolvente de la mezcla se cambió después por acetato de isopropilo mediante destilación a vacío con un volumen diana de 400 ml. La solución resultante turbia se enfrió a 20 °C y se filtró a través de un filtro de 0,45 μm. A continuación se cambió el disolvente de la solución transparente por etanol mediante destilación a vacío con un volumen diana de 140 ml. Manteniendo una temperatura de 50 °C, se añadieron 66,4 ml (82,3 mmol, 2,3 equiv) de HCl 1,24 en etanol. La mezcla se cargó a continuación con 33 mg (0,04 mmol, 0,001 equiv) de cristales de siembra del Compuesto (I) (ver preparación adelante) y la suspensión resultante se agitó a 50 °C durante 3 horas. La mezcla se enfrió a 20 °C durante 1 hora y se dejó reposar a esa temperatura durante un período adicional de 22 horas. La suspensión se filtró y la torta húmeda se lavó con 100 ml de acetona:etanol 2:1. Los sólidos se secaron en un horno de vacío a 70 °C para dar 22,15 g (27,3 mmol, 76,3 %) del producto deseado.



Preparación alternativa del Compuesto (I)

Un reactor con camisa equipado con un agitador mecánico, un termopar y una entrada de nitrógeno, se cargó secuencialmente con 10 l de acetonitrilo, 0,671 kg (4,38 moles, 2,50 equiv) de 1-hidroxibenzotriazol, 0,737 kg (4,21 moles, 2,40 equiv) de N-(metoxicarbonil)-L-valina y 0,790 kg (4,12 moles, 2,35 equiv) de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora, se enfrió a 5 °C y se cargó con 1 kg (1,75 moles, 1,00 equiv) del Compuesto 7. Manteniendo a una temperatura <10 °C, se añadieron 0,906 kg (7,01 moles, 4 equiv) de diisopropiletilamina. La mezcla se calentó a 15-20 °C durante 2 horas y se agitó durante 15 horas adicionales. Después de completarse la reacción, la mezcla se lavó una vez con 6,0 l de NaCl acuoso al 13 % en peso, dos veces con 6,1 l (6,12 moles, 3,5 equiv) de NaOH acuoso 1,0 M que contiene NaCl 13 % en peso y una vez con 6,0 l de NaCl acuoso al 13 % en peso. A continuación el agua se eliminó de la solución orgánica rica mediante destilación azeotrópica. La mezcla se enfrió a 20 °C, se agitó durante 1 hora y se filtró. A continuación se cambió el disolvente de la solución orgánica rica por EtOH mediante destilación a vacío a un volumen diana de 5 l. Manteniendo una temperatura de 50 °C, se cargaron 3,2 l (4,0 moles, 2,3 equiv) de HCl 1,25 M en EtOH. La mezcla se sembró con 1,6 g de Compuesto (I) (ver preparación más adelante) y se agitó a 50 °C durante 3 horas. La suspensión resultante se enfrió a 20 °C y se agitó durante al menos 3 horas. El producto se recogió por filtración y se lavó con 5 l de acetona:EtOH 2:1 para dar 1,29 kg (aproximadamente 90 % en peso de producto) del producto bruto húmedo. Un reactor equipado con un agitador superior, entrada de nitrógeno y termopar, se cargó con 1,11 kg del producto en bruto anterior y 7 l de metanol. La solución resultante se trató con Cuno Zeta Carbon® 55SP. El carbono se lavó con 15 l de MeOH y el filtrado y lavado combinados se concentraron hasta 4 l mediante destilación al vacío. La solución concentrada se cargó con 5 l de acetona y se sembró con 1,6 g de Compuesto (I) (véase la preparación siguiente) manteniendo una temperatura de 50 °C. Se cargaron 10 l más de acetona y la suspensión resultante se agitó a 50 °C durante 3 horas. La suspensión se enfrió a 20 °C y se dejó agitar a 20 °C durante 3 horas. El producto se recogió por filtración, se lavó con 5 l de acetona:EtOH 2:1 y se secó al vacío a 50-60 °C para dar 0,900 kg (1,11 moles, 74 % ajustado) de Compuesto (I).



Tratamiento del carbono y recristalización del Compuesto (I)

Una solución del Compuesto (I) se preparó disolviendo 3,17 g de Compuesto (I) anterior en 22 ml de metanol. La solución se pasó a través de un filtro Cuno Zeta Carbon® 53SP de 47 mm a ~ 5 psig a una velocidad de flujo de ~ 58 ml/min. El filtro de carbono se enjuagó con 32 ml de metanol. La solución se concentró hasta 16 ml mediante destilación a vacío. Manteniendo una temperatura de 40-50 °C, se añadieron 15,9 ml de acetona y 5 mg de cristales de siembra del Compuesto (I) (véase el procedimiento de más abajo). La suspensión resultante se cargó a continuación con 32 ml de acetona durante 30 minutos. La suspensión se mantuvo a 50 °C durante 2 horas, se enfrió a 20 °C durante aproximadamente 1 hora y se mantuvo a 20 °C durante aproximadamente 20 horas. Los sólidos se filtraron, se lavaron con 16 ml de acetona:metanol 2:1 y se secaron en un horno de vacío a 60 °C para dar 2,14 g (67,5 %) del compuesto purificado (I): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C): 8,02 (d, *J*=8,34 Hz, 4 H), 7,97 (s, 2 H), 7,86 (d, *J*=8,34 Hz, 4 H), 6,75 (s, 2 H), 5,27 (t, *J*=6,44 Hz, 2 H), 4,17 (t, *J*=6,95 Hz, 2 H), 3,97 - 4,11 (m, 2 H), 3,74 - 3,90 (m, 2 H), 3,57 (s, 6 H), 2,32 - 2,46 (m, 2 H), 2,09 - 2,31 (m, 6 H), 1,91 - 2,07 (m, 2 H), 0,88 (d, *J*=6,57 Hz, 6 H), 0,79 (d, *J*=6,32 Hz, 6 H); ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 170,9, 156,9, 149,3, 139,1, 131,7, 127,1, 126,5, 125,9, 115,0, 57,9, 52,8, 51,5, 47,2, 31,1, 28,9, 24,9, 19,6, 17,7; IR (puro, cm⁻¹): 3385, 2971, 2873, 2669, 1731, 1650. Anal. calculado para C₄₀H₅₂N₈O₆Cl₂: C, 59,18, H, 6,45, N, 13,80; Cl, 8,73. Hallado: C, 59,98, H, 6,80, N, 13,68, Cl, 8,77. pf 267 °C (descompuesto). Las posiciones del pico de difracción característicos (grados 2θ ± 0,1) a TA, basado en un patrón de alta calidad recogidos con un difractómetro (CuKα) con un capilar de hilatura con 2θ calibrado con un estándar NIST adecuado son las siguientes: 10,3, 12,4, 12,8, 13,3, 13,6, 15,5, 20,3, 21,2, 22,4, 22,7, 23,7.

Preparación de cristales de siembra del Compuesto (I)

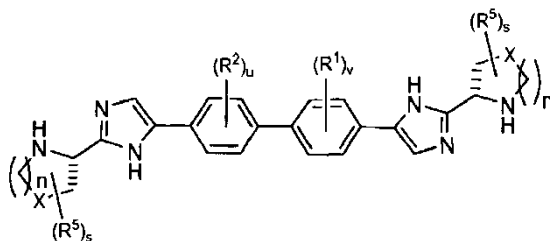
Un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó con 6,0 g (10,5 mmol, 1 equiv) del Compuesto 5, 3,87 g (22,1

- mmol, 2,1 equiv) de N-(metoxycarbonil)-L-valina, 4,45 g (23,2 mmol, 2,2 equiv) de clorhidrato de (3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 0,289 g (2,14 mmol, 0,2 equiv) de 1-hidroxibenzotriazol y 30 ml de acetonitrilo. La suspensión resultante se cargó a continuación con 7,33 ml (42,03 mmol, 4 equiv) de diisopropiletilamina y se dejó agitar a 24-30 °C durante aproximadamente 18 horas. La mezcla se cargó con 6 ml de agua y se calentó a 50 °C
- 5 durante aproximadamente 5 horas. La mezcla se enfrió y se cargó con 32 ml de acetato de etilo y 30 ml de agua. Las capas se separaron y la capa orgánica rica se lavó con 30 ml de NaHCO₃ acuoso al 10 % en peso, 30 ml de agua y 20 ml de NaCl acuoso al 10 % en peso. La capa orgánica rica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró hasta un residuo. El material en bruto se purificó a continuación mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 0-10 % de metanol en diclorometano) para dar la base libre del Compuesto (I).
- 10 La base libre del Compuesto (I) (0,03 g) se disolvió en 1 ml de isopropanol a 20 °C. Se añadió HCl anhidro (70 µl, disuelto en etanol, aproximadamente a una concentración de 1,25 M) y la mezcla de reacción se agitó. A la solución se añadió metil *terc*-butil éter (1 ml) y la suspensión resultante se agitó vigorosamente a 40 °C a 50 °C durante 12 horas. La suspensión de cristales se enfrió a 20 °C y se filtró. La torta húmeda se secó al aire a 20 °C. Se obtuvo un sólido blanco cristalino (Forma N-2 del Compuesto (I)).

15

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (7)



(7);

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en la que

n es 0, 1 ó 2;

s es 0, 1, 2, 3 ó 4;

u y v son cada uno independientemente seleccionados de 0, 1, 2 ó 3;

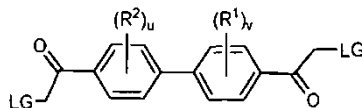
10 X se selecciona de O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR⁵ y C(R⁵)₂;

con la condición de que cuando n es 0, X se selecciona de CH₂, CHR⁵ y C(R⁵)₂;

R¹ y R² son cada uno independientemente seleccionados entre alcoxi, alquilo y halo y

cuando s es 2, 3 ó 4, cada R⁵ en el anillo se selecciona independientemente entre alcoxi, alquilo y arilo, en el que el alquilo puede opcionalmente formar un anillo condensado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en el que el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo, con la condición de que los dos anillos heterocíclicos que sustituyen a los anillos de imidazol sean idénticos, comprendiendo el procedimiento:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (3)



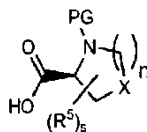
(3);

20 en la que

u, v, R¹ y R² son como se describen para la fórmula (7); y

LG es un grupo saliente;

con un compuesto de fórmula (4)



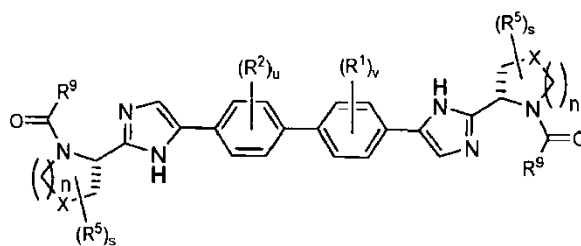
(4);

25 en la que PG es un grupo protector de nitrógeno;

(b) tratar el producto de la etapa (a) con un reactivo seleccionado de acetato de amonio, formiato de amonio, sulfamato de amonio, fosfato de amonio, citrato de amonio, carbamato de amonio y amoniaco y

(c) tratar el producto de la etapa (b) con un agente de desprotección.

2. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I)



(I),

en la que

n es 0, 1 ó 2;

s es 0, 1, 2, 3 ó 4;

5 u y v son cada uno independientemente seleccionados de 0, 1, 2 ó 3;

X se selecciona de O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR⁵ y C(R⁵)₂;

con la condición de que cuando n es 0, X se selecciona de CH_2 , CHR^5 y $\text{C}(\text{R}^5)_2$;

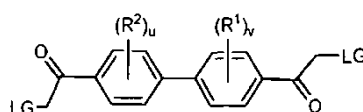
R^1 y R^2 son cada uno independientemente seleccionados entre alcoxi, alquilo y halo y

10 cuando n es 2, 3 ó 4, cada R^5 en el anillo se selecciona independientemente entre alcoxi, alquilo y arilo, en el que el alquilo puede opcionalmente formar un anillo condensado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, en el que el anillo de tres a seis miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo, con la condición de que los dos anillos heterocíclicos que sustituyen a los anillos de imidazol sean idénticos y

15 en la condición de que los dos anillos heterocíclicos que sustituyen a los anillos de imidazol sean idénticos y R⁹ se selecciona de alcoxi, alcoxialquilo, alcocarbonilo, alcocarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilalquilo, arilo, arilalqueno, arilalcoxi, arilalquilo, ariloxialquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alqueno, (cicloalquil)alquilo, cicloalquiloxialquilo, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalqueno, heterociclilalcoxi, heterociclilalquilo, heterocicliloxialquilo, hidroxialquilo, -NR^CR^d, (NR^CR^d)alqueno, (NR^CR^d)alquilo y (NR^CR^d)carbonilo;

comprendiendo el procedimiento:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (3)



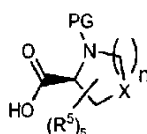
(3);

20 en la que

u, v, R^1 y R^2 son como se describen para la fórmula (7); y

LG es un grupo saliente;

con un compuesto de fórmula (4)

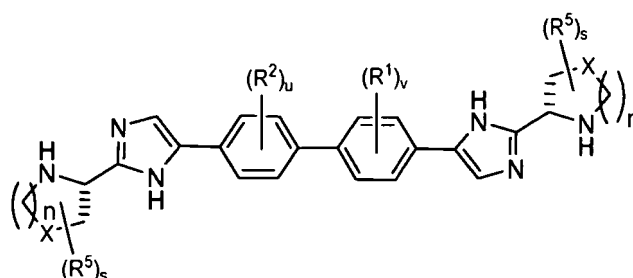


(4):

25 en la que PG es un grupo protector de nitrógeno;

(b) tratar el producto de la etapa (a) con un reactivo seleccionado de acetato de amonio, formiato de amonio, sulfamato de amonio, fosfato de amonio, citrato de amonio, carbamato de amonio y amoníaco y

(c) tratar el producto de la etapa (b) con un agente de desprotección para proporcionar un compuesto de fórmula (7)



(7); y

y

(d) tratar el compuesto de fórmula (7) con un compuesto de fórmula (8)



(8);

en la que R^9 es como se ha definido anteriormente.

5 3. El procedimiento de la reivindicación 1 ó 2, en el que

n es 1;

s es 0;

u y v son cada uno 0 y

X es CH_2 .

10 4. El procedimiento de la reivindicación 1 ó 2 en el que LG es un haluro.

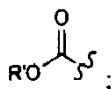
5. El procedimiento de la reivindicación 4 en el que el haluro es un bromuro.

6. El procedimiento de la reivindicación 1 ó 2 en el que la etapa (a) se lleva a cabo con una base.

7. El procedimiento de la reivindicación 6 en el que la base es diisopropiletilamina.

8. El procedimiento de la reivindicación 1 ó 2 en el que el reactivo usado en la etapa (b) es acetato de amonio.

15 9. El procedimiento de la reivindicación 1 ó 2 en el que PG está representado por la fórmula:



en la que S^* denota el punto de unión al resto molecular original y R' se selecciona de alquilo, arilo y arilalquilo.

10. El procedimiento de la reivindicación 9 en el que PG es *tert*-butoxicarbonilo.

20 11. El procedimiento de la reivindicación 10 en el que el agente de desprotección de la etapa (c) es un ácido.

12. El procedimiento de la reivindicación 11 en el que el ácido es ácido clorhídrico.