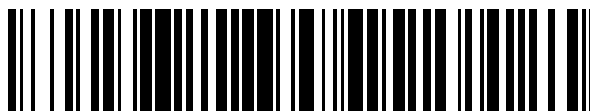


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 398 880**

51 Int. Cl.:

C07D 487/14 (2006.01)

A61K 31/4162 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.11.2009 E 09763931 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.11.2012 EP 2350087**

54 Título: **Reducción regioselectiva de pirrolocarbazol-5,7-dionas condensadas**

30 Prioridad:

27.11.2008 EP 08305856

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

22.03.2013

73 Titular/es:

**CEPHALON FRANCE (100.0%)
20 Rue Charles Martigny
94704 Maisons-Alfort Cedex, FR**

72 Inventor/es:

PRAT-LACONDEMINE, LAURENCE

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 398 880 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

Reducción regioselectiva de pirrolocarbazol-5,7-dionas condensadas

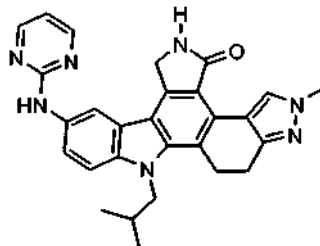
Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la reducción de forma regioselectiva de los compuestos de maleimida de fórmula (I). La presente invención también se refiere a los regioisómeros de C₇ hidroxilactama de fórmula (II) que se pueden obtener mediante este procedimiento y su uso para la preparación de las lactamas de fórmula (III) que son particularmente útiles como producto intermedio para la síntesis de pirrolocarbazoles condensados.

Antecedentes de la invención

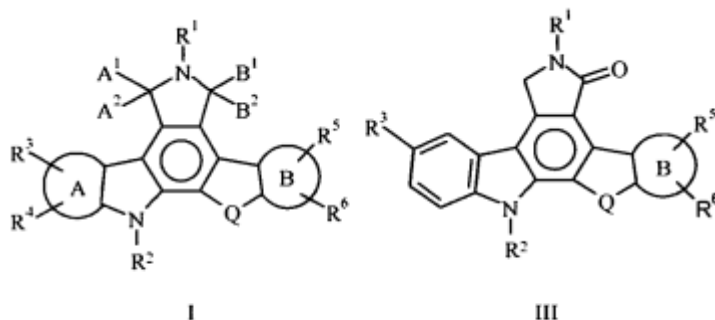
10 Se han preparado diversas moléculas orgánicas sintéticas pequeñas que son biológicamente activas y que por lo general se conocen en la técnica como "pirrolocarbazoles condensados" (véanse las Patentes de los Estados Unidos de América N° 5.475.110; N° 5.591.855; N° 5.594.009; N° 5.616.724; y N° 6.630.500). Además, la Patente de los Estados Unidos de América N° 5.705.511 desvela los compuestos de pirrolocarbazol condensado que poseen una diversidad de actividades farmacológicas funcionales. Los pirrolocarbazoles condensados se desvelaron para su
15 uso en una diversidad de formas, que incluyen: mejora de la función y/o supervivencia de células del linaje neuronal, de forma individual o en combinación con uno o más factores neurotróficos y/o indolocarbazoles; mejora de la actividad inducida por el factor trófico; inhibición de la actividad de la proteína quinasa C ("PKC"); inhibición de la actividad de la tirosina quinasa trk; inhibición de la proliferación de una línea celular de cáncer de próstata; inhibición de las vías celulares implicadas en el proceso inflamatorio; y mejora de la supervivencia de las células neuronales en riesgo de muerte.

Los compuestos de pirrolocarbazol condensado de fórmula (I) y en particular los de fórmula (III) se desvelan en la Patente de los Estados Unidos de América N° 7.169.802 (Esquema 1). En particular, entre los compuestos de fórmula (III), se desvela el compuesto de la siguiente fórmula:

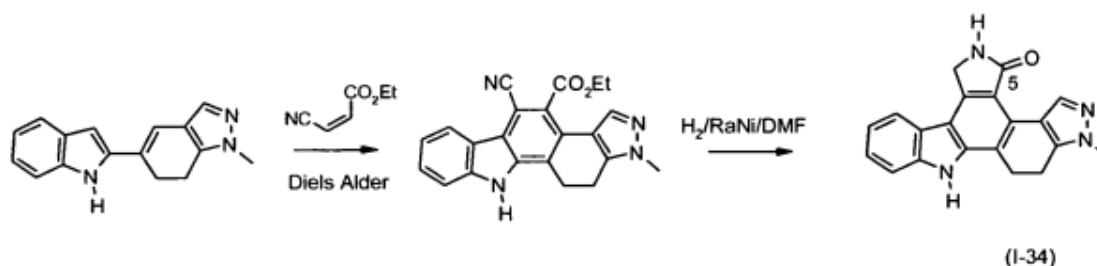


25 Este compuesto, también conocido como 11-Isobutil-2-metil-8-(2-pirimidinilamino)-2,5,6,11,12,13-hexahidro-4H-indazolo[5,4-a]pirrolo [3,4-c]carbazol-4-ona es un potente inhibidor de TIE-2/VEGF-R, activo por vía oral que tiene actividad antitumoral y antiangiogénica.

Estos compuestos se preparan a partir de los regioisómeros de lactama de 5-oxo pirrolocarbazol condensado como productos intermedios (véase I-34 en particular) que se preparan mediante una reacción de Diels Alder seguido de una reducción del grupo CN y de una condensación intramolecular de la función amina resultante con la función éster en una lactama (Esquema 2).
30



Esquema 1

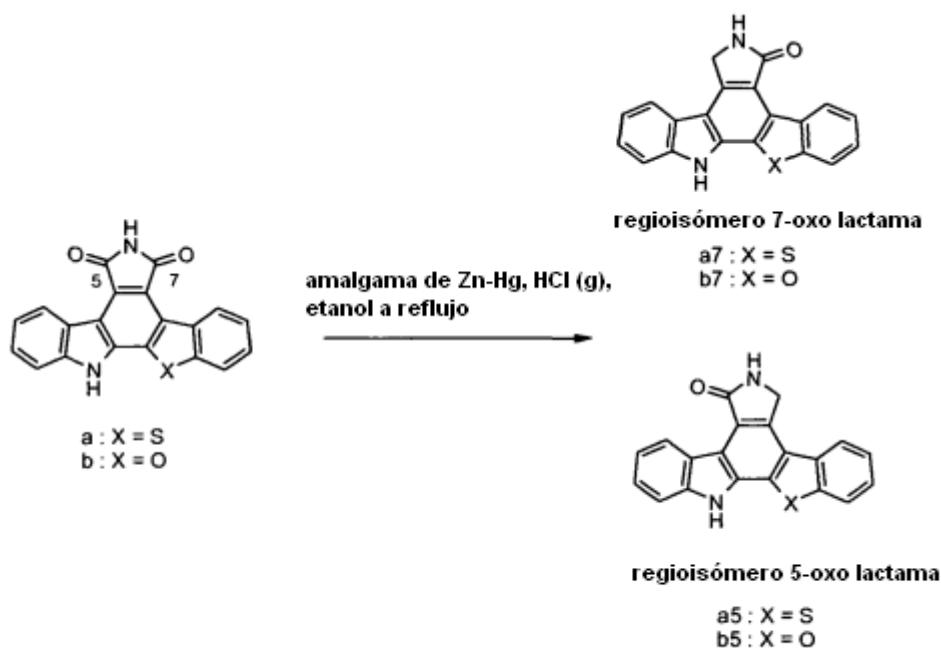


Esquema 2

Sin embargo, la reacción de Diels Alder implicada en este procedimiento sintético muestra una regioselectividad baja. Adicionalmente, se necesita hidrogenación a presión. De este modo, esta vía sintética no se puede aumentar a escala fácilmente para su puesta en práctica comercial.

- 5 Otro enfoque para la preparación de dichos regioisómeros 5-oxo lactama consiste en la reducción de forma selectiva de las maleimidas correspondientes.

Dicho enfoque ha sido desvelado por R.L. Hudkins y col., J. Heterocyclic Chem., 38, 591 (2001) y se refiere a la síntesis de pirrolo[3,4-c]carbazoles condensados con heteroarilo y más particularmente a benzo[b]tieno- y benzo[b]furano[2,3-a]pirrolo[3,4-c]carbazol (Esquema 3). En este procedimiento, la maleimida se reduce a los regioisómeros 5-oxo y 7-oxo lactama usando una reducción de Clemmensen (amalgama de cinc-mercurio, etanol, ácido clorhídrico). Los isómeros de lactama se forman en aproximadamente un 60-65% en forma de una mezcla de los isómeros 7-oxo : 5-oxo en una relación de 2:1 para a7:a5 y 3:1 para b7:b5.

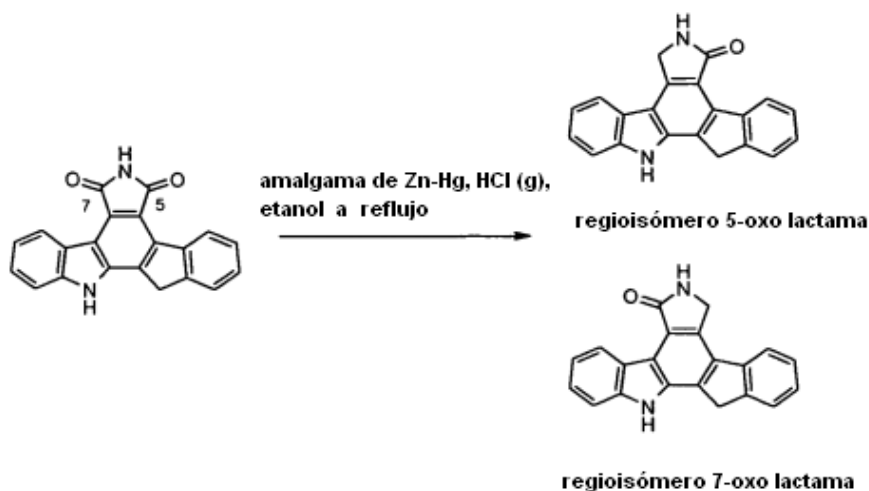


Esquema 3

- 15 Este procedimiento también se ha aplicado a la síntesis de los regioisómeros de la lactama de indeno[2,1-a]pirrolo[3,4-c]carbazol (R. L. Hudkins y col., J. Heterocyclic Chem., 40, 135 (2003)) (Esquema 4). Los regioisómeros de lactama se obtienen al someter la maleimida a una reducción de Clemmensen (amalgama de Zn-Hg, HCl (g), etanol a reflujo). En estas condiciones, se obtiene una mezcla 4:1 de los isómeros 5-oxo y 7-oxo lactama con un rendimiento de un 50%.

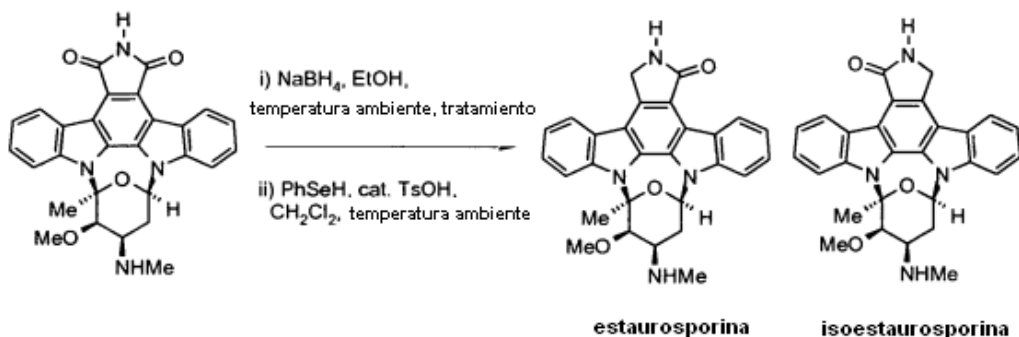
- 20 Por lo tanto se presentan las regioselectividades y los rendimientos usando una reducción de Clemmensen para la preparación de los regioisómeros de lactamas de 5-oxo y/o 7-oxo pirrolocarbazoles. A este respecto, se debería indicar que estos resultados se basan en la relación de los regioisómeros recuperados después de la purificación en una cromatografía en columna y pueden no reflejar la regioselectividad real de la reacción. Adicionalmente, los metales pesados tales como Zn o Hg solamente son aceptables en los productos farmacéuticos en cantidades muy bajas y se necesitan de este modo en las etapas de purificación posteriores difíciles de manejar para eliminar las

trazas de dichos metales.



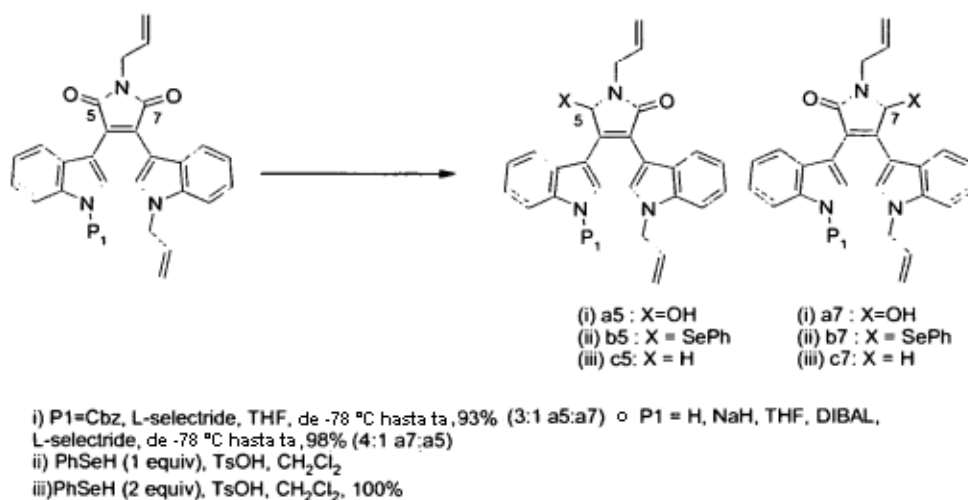
Esquema 4

- 5 El problema de la regioselectividad en la formación de una lactama a partir de un precursor imida casi simétrico también se ha abordado en el contexto de la síntesis de estaurosporina cuya estructura también incluye un heterociclo de pirrolocarbazol condensado (J.T. Link y col., J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 552-553) (Esquema 5). En este procedimiento, el precursor imida se reduce con borohidruro sódico y la carbanolamida obtenida se desoxigena después mediante la acción de bencenoselenol. Sin embargo, esta secuencia de dos etapas no es regioselectiva y conduce a una mezcla 1:1 de isoestaurosporina y de estaurosporina con bajos rendimientos.



Esquema 5

- 10 Otro procedimiento para la reducción regioselectiva de la maleimida en el curso de la síntesis de estaurosporina también ha sido desvelado por J. T. Link y col., J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 2828-2842 (Esquema 6).



Esquema 6

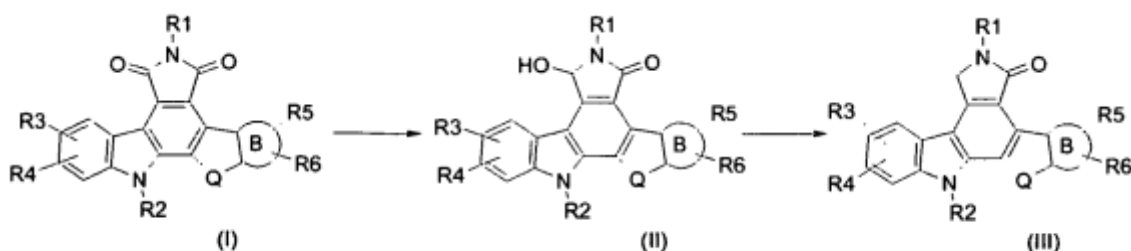
Sin embargo, este procedimiento que requiere condiciones de temperatura muy baja y un agente de reducción quiral caro, no se puede aumentar a escala fácilmente para su puesta en práctica comercial.

5 Los pirrolocarbazoles condensados y las reducciones de los mismos también se desvelan en el documento de Patente WO96/11933.

Por lo tanto, existe una necesidad de un procedimiento regioselectivo mejorado para la fabricación de los regioisómeros 5-oxo lactama como productos intermedios de pirrolocarbazoles condensados relacionados de forma estructural que supere los inconvenientes de la técnica anterior y, en particular, que permita la obtención de rendimientos satisfactorios.

10 **Sumario de la invención**

La presente invención proporciona en un aspecto un procedimiento nuevo para la reducción regioselectiva de las maleimidadas de fórmula (I) en las hidroxilactamas de fórmula (II), cuyo procedimiento permite la obtención del regioisómero 5-oxo lactama correspondiente de fórmula (III) con regioselectividades sorprendentemente altas junto con rendimientos satisfactorios:



Esquema 7

15 en las que los miembros constituyentes se definen a continuación.

Más específicamente, se ha descubierto que la reducción de la maleimida de fórmula (I) en presencia de un hidruro metálico y de un agente de activación conduce de forma regioselectiva a la formación de la C₇ hidroxilactama (posición C₇ de acuerdo con la numeración anterior). Actualmente, con una ventaja adicional, esta última se puede reducir adicionalmente de forma fácil y selectiva a la correspondiente lactama, conduciendo de este modo a los regioisómeros 5-oxo lactama de fórmula (III) con regioselectividades sorprendentemente altas que podrían alcanzar más de un 95% y en particular de aproximadamente un 98% con referencia a las maleimidadas de fórmula (I).

20 Otro objeto de la presente invención es proporcionar nuevos compuestos de fórmula (II), cuyos compuestos son productos intermedios útiles para la reducción regioselectiva de las maleimidadas de fórmula (I) a los regioisómeros 5-oxo lactama de fórmula (III).

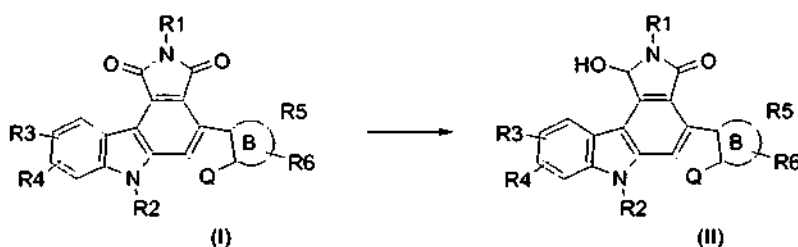
Otro objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la reducción de dichos compuestos de fórmula (II) en dichos compuestos de fórmula (III).

Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar un uso de los compuestos de fórmula (II) para la preparación de los compuestos de pirrolocarbazol condensado que se han desvelado en la Patente de los Estados Unidos de América N° 7.169.802 y en la solicitud de Patente de los Estados Unidos de América N° 2006/0247294.

Estos y otros objetos, características y ventajas de los compuestos de fórmula (A) se desvelarán en la siguiente descripción detallada de la divulgación de la patente.

Descripción Detallada

De este modo, en un aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para la reducción regioselectiva de un compuesto de fórmula (I) a un compuesto de fórmula (II):



en las que:

el anillo B, junto con el átomo de carbono al que está unido, está seleccionado entre:

- (a) un anillo de fenileno en el que de 1 a 3 átomos de carbono pueden estar sustituidos con átomos de nitrógeno; y
- (b) un anillo aromático de 5 miembros en el que

- (1) un átomo de carbono puede estar sustituido con un átomo de oxígeno, nitrógeno, o azufre;
- (2) dos átomos de carbono pueden estar sustituidos con un átomo de azufre y de nitrógeno, un átomo de oxígeno y de nitrógeno, o dos átomos de nitrógeno; o
- (3) tres átomos de carbono pueden estar sustituidos con tres átomos de nitrógeno, un átomo de oxígeno y dos átomos de nitrógeno, o un átomo de azufre y dos de nitrógeno;

R¹ y R² cada uno está seleccionado independientemente entre H, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, en la que dichos sustituyentes opcionales son de uno a tres grupos R¹⁰;

al menos uno de R³, R⁴, R⁵, y R⁶ está seleccionado entre H, (alquileo)_xOR¹³, (CH₂)_pOR²², O-(alquileo)-R²⁷, OCH[(CH₂)_pOR²⁰]₂, NR¹¹R³², NR¹¹R³³, (alquileo)-NR¹⁸R¹⁹, alquilo sustituido, en la que uno de los sustituyentes es un grupo espirocicloalquilo, (alquileo)_x-cicloalquilo opcionalmente sustituido, y - (alquileo)_x-heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, en la que el heterocicloalquilo no incluye N-morfolinilo, N-piperidilo, o N-tiomorfolinilo sin sustituir;

en la que cualquier grupo alquileo mencionado puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R¹⁰; los otros restos R³, R⁴, R⁵, o R⁶ se pueden seleccionar independientemente entre H, halógeno, R¹⁰, OR²⁰, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, y alquinilo opcionalmente sustituido, en la que dichos sustituyentes opcionales son de uno a tres grupos R¹⁰;

Q está seleccionado entre un alquileo C₁₋₂ opcionalmente sustituido, en la que dichos sustituyentes opcionales son de uno a tres grupos R¹⁰;

R¹⁰ está seleccionado entre alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, espirocicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalcoxi, F, Cl, Br, I, CF₃, NR^{31A}R^{31B}, OR³⁰, OCF₃, O-Si(R²⁹)₃, O-tetrahidropiraniilo, óxido de etileno, (CH₂)_pOR³⁰, OR²⁸, y un monosacárido en la que cada grupo hidroxilo del monosacárido está independientemente sin sustituir o está sustituido con H, alquilo, o alcoxi;

R¹¹ está seleccionado entre H y alquilo opcionalmente sustituido, en la que dichos sustituyentes opcionales son de uno a tres grupos R¹⁰;

R¹³ está seleccionado independientemente entre cicloalquilo opcionalmente sustituido, y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, en la que dichos sustituyentes opcionales son de uno a tres grupos R¹⁰;

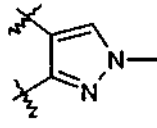
R¹⁸ y R¹⁹ cada uno está seleccionado independientemente entre H, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, en la que dichos sustituyentes opcionales son de uno a tres grupos R¹⁰;

R²⁰ está seleccionado entre H, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido,

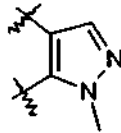
- alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, en la que dichos sustituyentes opcionales son de uno a tres grupos R^{10} ;
- 5 R^{22} es alquilo C_5-C_{10} opcionalmente sustituido, en la que dichos sustituyentes opcionales son de uno a tres grupos R^{10} ;
- R^{27} está seleccionado entre cicloalquilo opcionalmente sustituido, en la que dichos sustituyentes opcionales son de uno a tres grupos R^{10} ;
- R^{28} es el resto de un aminoácido después de la retirada del resto hidroxilo del grupo carboxilo del mismo;
- R^{29} es H o alquilo;
- 10 R^{30} es H, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo;
- R^{31A} y R^{31B} cada uno está seleccionado independientemente entre H, alquilo, y arilalquilo, o junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo;
- R^{32} es arilo opcionalmente sustituido, en el que dichos sustituyentes opcionales son de uno a tres grupos R^{10} ;
- 15 R^{33} está seleccionado entre cicloalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, en la que dichos sustituyentes opcionales son de uno a tres grupos R^{10} ;
- p está seleccionado independientemente entre 1, 2, 3, y 4;
- x es 0 o 1;
- 20 o un estereoisómero o forma salina del mismo,

dicho procedimiento comprende las etapas de:

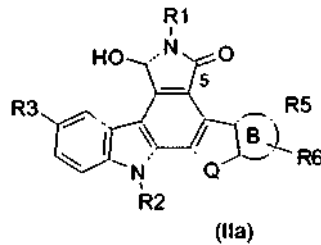
- i) poner en contacto dicho compuesto de fórmula (I) con un hidruro metálico junto con un agente de activación seleccionado entre un ácido mineral, orgánico o de Lewis en un disolvente ; y opcionalmente
- ii) recuperar el compuesto obtenido de fórmula (II).
- 25 En otro aspecto, el hidruro metálico está seleccionado entre un hidruro de aluminio, o un borohidruro. Como ejemplos del hidruro de aluminio, se puede hacer mención al hidruro de dialquilaluminio tal como iPr_2AlH o iBu_2AlH (también denominado DIBAL-H), hidruro de metal alcalino y aluminio tal como $LiAlH_4$, $NaAlH_4$, $LiAlH(OAlk)_3$, $LiAlH(NH_2)_3$, $LiAlH(NAlk)_3$ o $LiAlH_2(OAlk)_2$, en los que Alk representa un grupo alquilo C_1-C_6 . Los ejemplos de $LiAlH(OAlk)_3$ incluyen $LiAlH(OEt)_3$ en particular. Los ejemplos de $LiAlH_2(NAlk)_2$ incluyen $LiAlH_2(OEt)_2$ en particular.
- 30 Como ejemplos de borohidruros, se puede hacer mención a $NaBH_4$, $NaBH_3CN$ o $LiHB(Alk)_3$, $NaHB(Alk)_3$, $KHB(Alk)_3$ en particular. Los ejemplos de $LiHB(Alk)_3$ incluyen $LiHB(sec-butilo)$ en particular (también denominado L-selectride).
- Preferentemente, el hidruro metálico es un borohidruro, y más preferentemente $NaBH_4$.
- En un aspecto adicional, la relación molar del agente reductor con respecto al compuesto de fórmula (I) varía de 1 a 30 equivalentes.
- 35 En un aspecto adicional, el agente de activación es un ácido de Lewis, seleccionado preferentemente entre el grupo que consiste en $MgCl_2$, $CaCl_2$, $CeCl_3$, $TiCl_4$, siendo $MgCl_2$ particularmente preferente.
- En otro aspecto, la relación molar del agente de activación con respecto al compuesto de fórmula (I) varía de 0,1 a 10 equivalentes, en particular de 1 a 5 equivalentes.
- 40 En aún un aspecto adicional, en la etapa i), el hidruro metálico se añade al compuesto de fórmula (I) antes del agente de activación. Preferentemente, el hidruro metálico se añade al compuesto de fórmula (I) a una temperatura igual o inferior a $-10\text{ }^\circ\text{C}$. En una realización preferente, la temperatura se mantiene durante un período de al menos 1 hora antes de permitir que la reacción se mantenga a temperatura ambiente, es decir a una temperatura de aproximadamente $18-22\text{ }^\circ\text{C}$. De hecho, se observó que cuando se añade el hidruro metálico al compuesto de fórmula (I) a una temperatura baja, se obtienen de forma ventajosa regioselectividades elevadas junto con índices de conversión elevados.
- 45 En otro aspecto, el anillo B es un anillo aromático de 5 miembros en el que uno o dos átomos de carbono pueden estar sustituidos con un átomo de nitrógeno tal como pirazolileno.
- En un aspecto adicional, R^1 es H.
- En aún un aspecto adicional, R^2 es H.
- 50 En aún otro aspecto, Q es preferentemente CH_2 o CH_2CH_2 .
- En un aspecto adicional, el anillo B es



En aún un aspecto adicional, el anillo B es

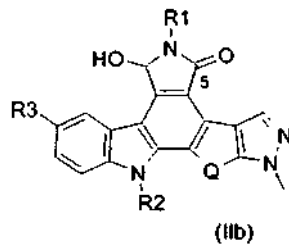


En otro aspecto, el compuesto de fórmula (II) tiene la fórmula general (IIa):

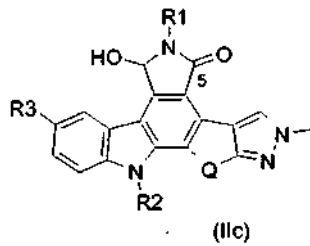


5

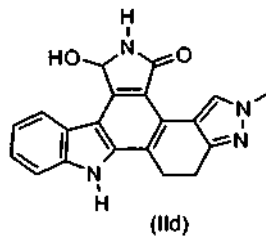
En una realización particular, el compuesto de fórmula (II) tiene la fórmula general (IIb):



En otra realización particular, el compuesto de fórmula (II) tiene la fórmula general (IIc):

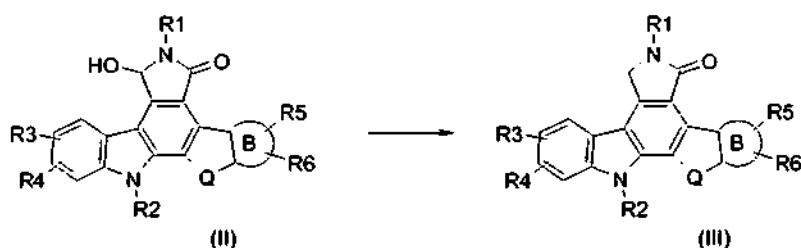


10 En aún una realización adicional, el compuesto de fórmula (II) es



En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un procedimiento para la reducción de un compuesto de

fórmula (II) a un compuesto de fórmula (III):



en las que el anillo B, Q, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ son como se definen en el presente documento, dicho procedimiento comprende las etapas de :

- 5 i) reducción de la función alcohol de dicho compuesto de fórmula (II); y opcionalmente
ii) recuperación del compuesto obtenido de fórmula (III).

En un aspecto adicional, la reducción se lleva a cabo poniendo en contacto compuesto de fórmula (II) con un agente de reducción seleccionado entre R₃SiH o RSeH junto con un agente de activación seleccionado entre un ácido mineral, orgánico o de Lewis, en los que R es un grupo alquilo C₁-C₆ o un arilo C₆-C₁₀.

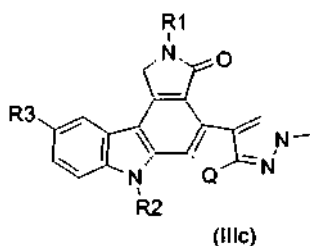
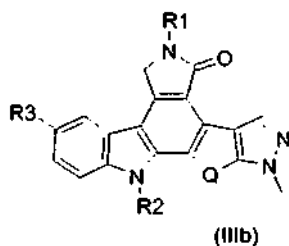
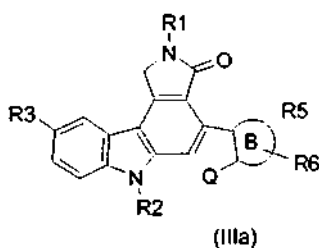
- 10 En un aspecto adicional, el agente de reducción es R₃SiH, en particular Et₃SiH.

En aún un aspecto adicional, el agente de activación es un ácido de Lewis, preferentemente BF₃, NH₄F o tBu₄NF.

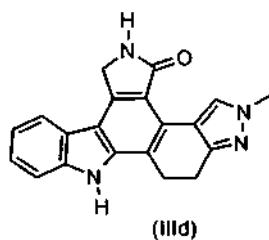
En un aspecto preferente, la reducción se lleva a cabo en presencia de Et₃SiH y BF₃, Et₂O.

En otro aspecto, el compuesto de fórmula (II) se prepara de acuerdo con el procedimiento definido en el presente documento.

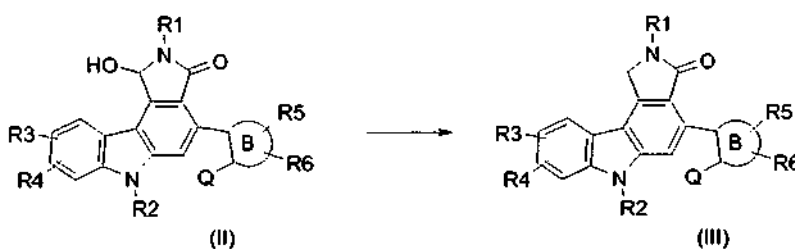
- 15 En aspectos adicionales de la presente invención, el compuesto de fórmula (III) tiene la fórmula general (IIIa), (IIIb), o (IIIc) :



En una realización preferente, el compuesto de fórmula (III) tiene la fórmula general (IIId):

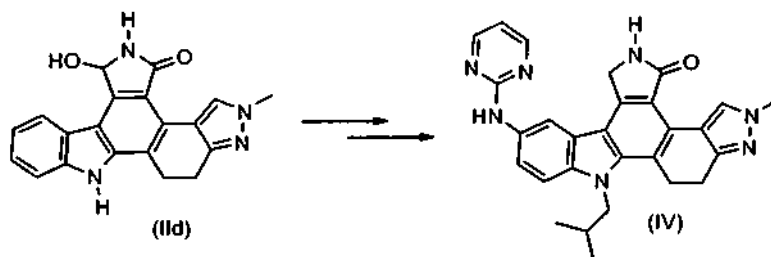


En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un uso de un compuesto de fórmula (II) para la preparación de un compuesto de fórmula (III):

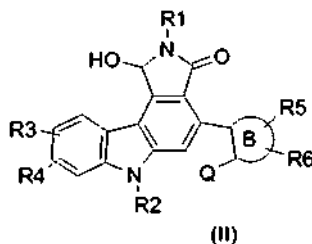


5 en las que el anillo B, Q, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ son como se definen en el presente documento.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un uso de un compuesto de fórmula (IIId) para la preparación de un compuesto de fórmula (IV) o una sal de adición ácida del mismo:



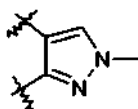
En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (II):



10

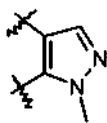
en la que el anillo B, Q y R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ son como se definen en el presente documento.

En determinados aspectos de la presente invención, se incluyen los compuestos de fórmula (II), en la que el anillo B es un anillo aromático de 5 miembros en el que uno o dos átomos de carbono pueden estar sustituidos con un átomo de nitrógeno, preferentemente un pirazolileno, y más preferentemente:



15

En otro aspecto de la presente invención, se incluyen los compuestos de fórmula (II) en la que B es:

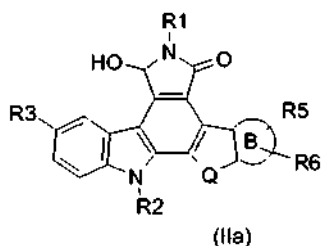


Otros aspectos de la presente invención incluyen los compuestos de Fórmula (II), en la que R¹ es H.

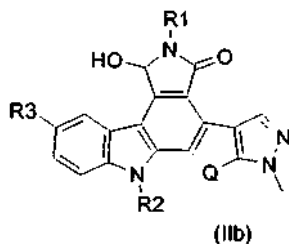
Aún otro aspecto de la presente invención incluye los compuestos de Fórmula (II) en la que R² es H.

5 Todavía otro aspecto de la presente invención incluye los compuestos de fórmula (II) en la que Q es alquileo C₁₋₂ opcionalmente sustituido, tal como CH₂ o CH₂CH₂ en particular.

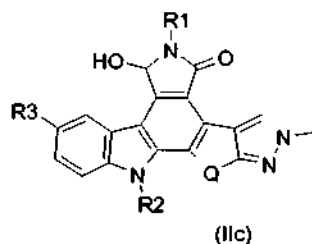
En un determinado aspecto de la presente invención, se incluyen los compuestos de fórmula (II) que tienen la fórmula general (IIa):



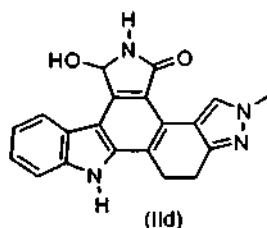
10 En un aspecto adicional de la presente invención, se incluyen los compuestos de fórmula (II) que tienen la fórmula general (IIb)



En aún un aspecto adicional de la presente invención, se incluyen los compuestos de fórmula (II) que tienen la fórmula general (IIc):



15 En un aspecto preferente de la presente invención, el compuesto de fórmula (II) es:



Los siguientes términos y expresiones usados en el presente documento tienen los significados que se han indicado.

Como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente" se refiere a un intervalo de valores de $\pm 10\%$

de un valor especificado. Por ejemplo, la expresión "aproximadamente 50 mg" incluye $\pm 10\%$ de 50, o de 45 a 55 mg.

5 Como se usa en el presente documento, un intervalo de valores en la forma "x-y" o "de x a y", o "x a través de y", incluye los números enteros x, y, y los números enteros entre ellos. Por ejemplo, las expresiones "1-6", o "de 1 a 6" o "1 a través de 6" pretenden incluir los números enteros 1, 2, 3, 4, 5, y 6. Las realizaciones preferentes incluyen cada número entero individual en el intervalo, así como cualquier subcombinación de números enteros. Por ejemplo, los números enteros preferentes para "1-6" pueden incluir 1, 2, 3, 4, 5, 6, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 2-3, 2-4, 2-5, 2-6, etc.

10 Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal, o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isoamilo, neopentilo, 1-etilpropilo, 3-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, hexilo, octilo, etc. El resto alquilo de los grupos que contienen alquilo, tales como los grupos alcoxi, alcocarbonilo, y alquilaminocarbonilo, tiene el mismo significado que alquilo como se ha definido anteriormente. Los grupos alquilo inferior, que son preferentes, son grupos alquilo como se ha definido anteriormente que contienen de 1 a 4 carbonos. Una denominación tal como "alquilo C₁-C₄" se refiere a un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

15 Como se usa en el presente documento, el término "alqueno" se refiere a cadenas de hidrocarburo de cadena lineal, o ramificada de 2 a 8 átomos de carbono que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono. Una denominación "alqueno C₂-C₈" se refiere a un radical alqueno que contiene de 2 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alqueno incluyen etenilo, propenilo, isopropenilo, 2,4-pentadienilo en particular.

20 Como se usa en el presente documento, el término "alquino" se refiere a cadenas de hidrocarburo de cadena lineal, o ramificada de 2 a 8 átomos de carbono que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono. Una denominación "alquino C₂-C₈" se refiere a un radical alquino que contiene de 2 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen etinilo, propinilo, isopropinilo, 3,5-hexadiinilo en particular.

25 Como se usa en el presente documento, el término "alqueno" se refiere a un hidrocarburo de cadena ramificada o lineal de 1 a 8 átomos de carbono, que se forma por la retirada de dos átomos de hidrógeno. Una denominación tal como "alqueno C₁-C₄" se refiere a un radical alqueno que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen metileno (-CH₂-), propilideno (CH₃CH₂CH=), 1,2-etanodiilo (-CH₂CH₂-), etc.

Como se usa en el presente documento, el término "fenileno" se refiere a un grupo fenilo con un átomo de hidrógeno retirado, es decir, un resto con la estructura de:



30 Como se usa en el presente documento, los términos "carbociclo", "carbocíclico" o "carbociclilo" se refieren a un sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico o bicíclico, saturado o parcialmente saturado, estable que está saturado, parcialmente saturado o insaturado, y contiene de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo. Por consiguiente el grupo carbocíclico puede ser aromático o no aromático, e incluye a los grupos cicloalquilo y arilo que se han definido en el presente documento. Los enlaces que conectan los átomos de carbono endocíclico de un grupo carbocíclico pueden ser sencillo, doble, triple, o parte de un resto aromático condensado.

35 Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo alquilo mono o bicíclico saturado o parcialmente saturado que contiene de 3 a 10 átomos de carbono. Una denominación tal como "cicloalquilo C₅-C₇" se refiere a un radical cicloalquilo que contiene de 5 a 7 átomos de carbono en el anillo. Los grupos cicloalquilo preferentes incluyen a aquéllos que contienen 5 o 6 átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, ciclooctilo en particular.



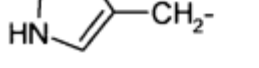
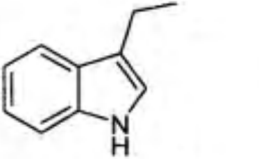
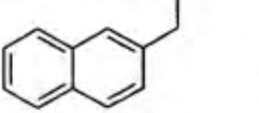
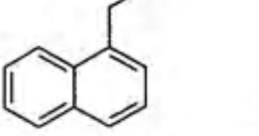
40 Como se usa en el presente documento, el término "espirocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo unido a una cadena de carbono o a un resto de anillo de carbono mediante un átomo de carbono común al grupo cicloalquilo y a la cadena de carbono o al resto del anillo de carbono. Por ejemplo, un grupo alquilo C₃ sustituido con un grupo R en el que el grupo R es espirocicloalquilo que contiene 5 átomos de carbono se refiere a:



Como se usa en el presente documento, el término "arilo" se refiere a un sistema de anillo aromático de hidrocarburo

- mono o bicíclico que tiene de 6 a 12 átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos incluyen fenilo y naftilo. Los grupos arilo preferentes incluyen a los grupos fenilo o naftilo. Incluidos dentro de la definición de "arilo" están los sistemas de anillo condensado, que incluyen, por ejemplo, a los sistemas de anillo en los que un anillo aromático está condensado con un anillo cicloalquilo. Los ejemplos de dichos sistemas de anillo condensado incluyen, por ejemplo, indano e indeno.
- Como se usa en el presente documento, los términos "heterociclo", "heterocíclico" o "heterociclilo" se refieren a un sistema de anillo alifático mono, di, tri u otros multicíclicos que incluyen al menos un heteroátomo tal como O, N o S. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre se pueden oxidar opcionalmente, y el nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido en los anillos no aromáticos. Se pretende que los heterociclos incluyan a los grupos heteroarilo y heterocicloalquilo.
- Algunos grupos heterocíclicos que contienen uno o más átomos de nitrógeno incluyen grupos pirrolidina, pirrolina, pirazolina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, N-metilpiperazina, indol, isoindol, imidazol, imidazolina, oxazolina, oxazol, triazol, tiazolina, tiazol, isotiazol, tiadiazol, triazina, isoxazol, oxindol, pirazol, pirazolona, pirimidina, pirazina, quinolina, iosquinolina, y tetrazol. Algunos grupos heterocíclicos formados que contienen uno o más átomos de oxígeno incluyen a los grupos furano, tetrahidrofurano, pirano, benzofuranos, isobenzofuranos, y tetrahidropirano. Algunos grupos heterocíclicos que contienen uno o más átomos de azufre incluyen tiofeno, tianafteno, tetrahidrotiofeno, tetrahidrotiapiirano, y benzotiofenos.
- Como se usa en el presente documento, el término "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo en el que uno o más átomos de carbono en el anillo están sustituidos con al menos un heteroátomo tal como -O-, -N- o -S-, e incluye a los sistemas de anillo que contienen un grupo de anillo saturado unido por puente o condensado con uno o más grupos aromáticos. Algunos grupos heterocicloalquilo que contienen anillos tanto saturados como aromáticos incluyen ftalamida, anhídrido ftálico, indolina, isoindolina, tetrahidroisoquinolina, cromano, isocromano, y cromeno.
- Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" se refiere a un grupo arilo que contiene de 5 a 10 átomos de carbono en el anillo en el que uno o más átomos de carbono en el anillo están sustituidos con al menos un heteroátomo tal como -O-, -N- o -S-. Algunos grupos heteroarilo de la presente invención incluyen a los grupos piridilo, pirimidilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, quinolilo, isoquinolilo, benzoimidazolilo, tiazolilo, pirazolilo, y benzotiazolilo.
- Como se usa en el presente documento, el término "arilalquilo" se refiere a un grupo alquilo que está sustituido con un grupo arilo. Los ejemplos de grupos arilalquilo incluyen, pero no se limitan a, bencilo, fenetilo, benzhidrilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, difeniletilo, naftilmetilo.
- Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilalquilo" se refiere a un grupo alquilo que está sustituido con un grupo heteroarilo.
- Como se usa en el presente documento, el término "alcoxi" se refiere a un radical oxígeno sustituido con un grupo alquilo. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, t-butoxi en particular.
- Como se usa en el presente documento, el término "arilalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi sustituido con arilo, tal como benciloxi, difenilmetoxi, trifenilmetoxi, feniletexi, difeniletexi.
- Como se usa en el presente documento, el término "alquilcarboniloxi" se refiere a un grupo $RC(=O)O-$, en el que R es un grupo alquilo.
- Como se usa en el presente documento, el término "monosacárido" se refiere a un azúcar sencillo de fórmula $(CH_2O)_n$. Dos monosacáridos pueden ser sistemas de cadena lineal o de anillo, y pueden incluir una unidad de sacarosa de fórmula $-CH(OH)-C(=O)-$. Los ejemplos de monosacáridos incluyen eritrosa, treosa, ribosa, arabinosa, xilosa, lixosa, alosa, altrosa, glucosa, manosa, gulosa, idosa, galactosa, talosa, eritrosa, ribulosa, xilulosa, psicosa, fructosa, sorbosa, tagatosa, eritropentulosa, treopentulosa, glicerotetrolulosa, glucopiranososa, fructofuranosa, etc.
- Como se usa en el presente documento, el término "aminoácido" se refiere a un grupo que contiene tanto un grupo amino como un grupo carboxilo. Las realizaciones de los aminoácidos incluyen α -amino, β -amino, γ -amino ácidos. Los α -aminoácidos tienen una fórmula general $HOOC-CH(\text{cadena lateral})-NH_2$. Los aminoácidos pueden existir en sus configuraciones D, L o racémica. Los aminoácidos incluyen restos de origen natural y de origen no natural. Los aminoácidos de origen natural incluyen a los 20 α -aminoácidos estándar encontrados en las proteínas, tales como glicina, serina, tirosina, prolina, histidina, glutamina, etc. Los aminoácidos de origen no natural también pueden incluir aminoácidos no α (tal como β -alanina, ácido γ -aminobutírico, homocisteína, etc.), aminoácidos raros (tal como 4-hidroxi prolina, 5-hidroxi lisina, 3-metilhistidina, etc.) y aminoácidos no proteicos (tales como citrulina, ornitina, canavanina, etc.). Los aminoácidos de origen no natural son bien conocidos en la técnica, e incluyen análogos de aminoácidos naturales. Véase Lehninger, A. L. Biochemistry, 2ª ed.; Worth Publishers: Nueva York, 1975; 71-77, cuya divulgación se incorpora en la presente memoria por referencia. Los aminoácidos de origen no natural también incluyen α -aminoácidos en los que las cadenas laterales están sustituidas con derivados sintéticos. En determinadas realizaciones, los grupos sustituyentes para los compuestos de la presente invención incluyen el resto de un

aminoácido después de la retirada del resto hidroxilo del grupo carboxilo del mismo; es decir, los grupos de fórmula -C(=O)CH(cadena lateral)-NH₂. Las cadenas laterales representativas incluidas representativas de los α-aminoácidos de origen natural y de origen no natural se muestran a continuación en la Tabla A.

Tabla A	
H	HS-CH ₂ -
CH ₃ -	HO ₂ C-CH(NH ₂)-CH ₂ -S-S-CH ₂ -
HO-CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -
C ₆ H ₅ -CH ₂ -	CH ₃ -S-CH ₂ -CH ₂ -
HO-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -S-CH ₂ -CH ₂ -
	HO-CH ₂ -CH ₂ -
	C ₅ H ₉ -
	C ₆ H ₁₁ -
	C ₆ H ₁₁ -CH ₂ -
	CH ₃ -CH(OH)-
	HO ₂ C-CH ₂ -NHC(=O)-CH ₂ -
	HO ₂ C-CH ₂ -
	HO ₂ C-CH ₂ -CH ₂ -
	NH ₂ C(=O)-CH ₂ -
	NH ₂ C(=O)-CH ₂ -CH ₂ -
	(CH ₃) ₂ -CH-
	(CH ₃) ₂ -CH-CH ₂ -
	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -
	H ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
	H ₂ N-C(=NH)-NH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
	H ₂ N-C(=O)-NH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
	CH ₃ -CH ₂ -CH(CH ₃)-
	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
	H ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -

5

Como se usa en el presente documento, el término "trk" se refiere a la familia de los receptores de neurotrofina de alta afinidad que actualmente comprenden trk A, trk B, y trk C, y otras proteínas asociadas de membrana a las que se puede unir una neurotrofina.

10 Se reconoce que los compuestos de la presente invención pueden existir en diversas formas estereoisoméricas. Como tal, los compuestos de la presente invención incluyen a sus enantiómeros respectivos. Los compuestos normalmente se preparan en forma de racematos y se pueden usar de forma conveniente como tal, pero los enantiómeros individuales se pueden aislar o sintetizar mediante técnicas convencionales si se desea este modo. Dichos racematos y enantiómeros individuales y las mezclas de los mismos forman parte de la presente invención.

15 Se reconoce adicionalmente que los grupos funcionales presentes en los compuestos de la presente invención pueden contener grupos protectores. Los grupos protectores se conocen en sí mismos como grupos funcionales químicos que se pueden añadir de forma selectiva a y retirar de las funcionalidades, tales como grupos hidroxilo y grupos carboxilo. Estos grupos están presentes en un compuesto químico para representar dicha funcionalidad inerte a las condiciones químicas de la reacción a la que se expone el compuesto. Se puede usar con la presente invención cualquiera de una diversidad de grupos protectores. Los grupos preferentes para la protección de lactamas incluyen grupos sililo tales como los grupos t-butildimetilsililo ("TBDMS"), dimetoxibenzhidrilo ("DMB"), acilo, bencilo ("Bn"), y metoxibencilo. Los grupos preferentes para la protección de grupos hidroxilo incluyen TBS, acilo, bencilo, benciloxycarbonilo ("CBZ"), t-butiloxycarbonilo ("Boc"), y metoximetilo. Se pueden encontrar otros muchos grupos protectores estándar usados por alguien experto en la materia, "Protective Groups in Organic Synthesis" de Greene, T.W. y Wuts, P.G.M.2^a Ed., Wiley & Sons, 1991.

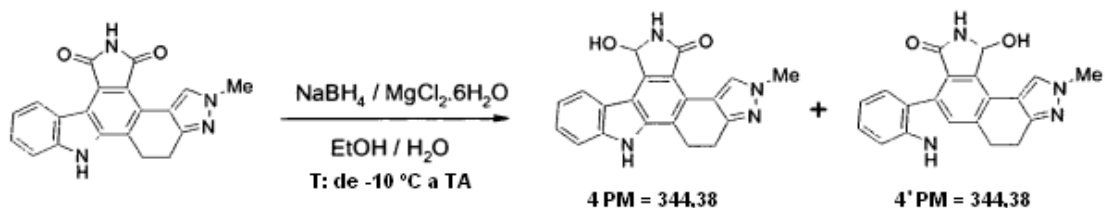
25

Ejemplos

Otras características de la presente invención serán obvias en el curso de las siguientes descripciones de las realizaciones ejemplares. Estos ejemplos se proporcionan para la ilustración de la presente invención y no se pretende que sean limitantes de la misma.

5 I. - Reducción regioselectiva del compuesto de maleimida en el regioisómero C₇ hidroxilactama

Procedimiento general



Nombre	Calidad	Eq/volumen	Propiedades	Moles
Maleimida 2		1,00 eq	M= 342,36	2,92 10 ⁻³
Tetrahidruoborato sódico (NaBH ₄)	99%	1,05 eq	M = 37,83	2,92 10 ⁻³
Hexahidrato de cloruro de magnesio		De 0,20 a 1,05 eq	M = 203,31	0,58 10 ⁻³
Etanol	absoluto	De 7 a 30 vol	pe 78 °C	
Agua	HPLC	1,3 vol		

En un matraz de tres fondos equipado con un agitador magnético y un termómetro:

- 1) preparación de una suspensión de maleimida 2 en etanol absoluto,
- 10 3) refrigeración de la suspensión a una temperatura inferior o igual a -10 °C mediante un baño de agua con hielo / acetona,
- 3) adición de 1,05 eq de tetrahidruoborato sódico (NaBH₄) en una porción,
- 4) adición gota a gota de una solución acuosa de cloruro de magnesio,
- 15 5) agitación de la mezcla de reacción a una temperatura inferior o igual a -10 °C en una primera vez y control del progreso de la reacción por HPLC,
- 6) después agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente (TA): como el progreso de la reacción se controla por HPLC, se puede añadir NaBH₄ para mejorar la conversión de maleimida 2.

Cuando la reacción finaliza, el exceso de NaBH₄ se elimina antes de la filtración, lavando y secando el producto aislado.

20 Condiciones de HPLC para el control de la reacción y para el control del producto aislado:

Columna: X-Terra MS C18 (150 x 4,6 mm, 5 μm)

Detector: UV a 225 nm, 270 nm, 277nm, 290nm

Temperatura del horno: 30 °C

Flujo: 1,0 ml.min⁻¹

25 Volumen inyectado: 10 μl

Eluyente y gradiente:

Tiempo (min)	CH ₃ COONH ₄ 10 mM en H ₂ O	CH ₃ COONH ₄ 10 mM en MeOH (50) / CH ₃ CN (50)
0	70	30
11	40	60
15	40	60
23	15	85
23,1	70	30
27	70	30

Resultados:

Tiempo de retención para el compuesto 4': 8,0 min.

Tiempo de retención para el compuesto 4: 8,3 min.

Tiempo de retención para el compuesto 2: 13,3 min.

- 5 La proporción relativa de los regioisómeros 4 y 4' se puede evaluar por comparación de sus respectivos espectros de UV a 290 nm.

A. - Maleimida 2, agente reductor (NaBH₄) y agente de activación (MgCl₂·6H₂O) en relaciones estequiométricas**Ejemplo 1:**

Masa inicial (g)	Producto	Masa obtenida (g)
1,50	2,4 & 4'	2,25

- 10 En un matraz de tres fondos equipado con un agitador magnético y un termómetro, se llevaron a cabo las siguientes etapas:

1) preparación de una suspensión de maleimida 2 (1,50 g) en 7 vol de etanol absoluto,

2) refrigeración de la suspensión a una temperatura inferior o igual a -10 °C mediante un baño de agua con hielo / acetona,

3) adición de 1,05 equiv. de tetrahidruoborato sódico (NaBH₄) en una porción,

- 15 4) adición gota a gota de una solución acuosa de 1,05 equiv. de cloruro de magnesio en 2 ml de agua,

5) agitación de la mezcla de reacción a una temperatura inferior o igual a -5 °C en una primera vez y control del progreso de la reacción por HPLC: la cinética de la reacción fue lenta de forma que se añadió una porción complementaria (3,15 equiv.) de NaBH₄ durante 9 horas de agitación. La cinética de la reacción aún fue lenta como se muestra en la tabla a continuación (análisis por HPLC a $\lambda = 290$ nm después de 6 horas de reacción):

Tiempo de retención X-terra (min)	Correspondencia estructural	% Área ($\lambda = 290$ nm)	Proporción relativa
8,0	4'	8,1	18
8,3	4	38,0	82
13,3	2	45,1	

- 20 6) la mezcla de reacción se agitó después a temperatura ambiente (TA): después de 4 días de agitación, el análisis por HPLC a $\lambda = 290$ nm fue como sigue a continuación:

Tiempo de retención X-terra (min)	Correspondencia estructural	% Área ($\lambda = 290$ nm)	Proporción relativa
8,0	4'	13,8	20
8,3	4	55,0	80
13,3	2	30,5	

Se añadió una gran cantidad de agua, después la mezcla de reacción se filtró, se lavó, se secó y se analizó por HPLC (m obtenida = 2,25 g):

Tiempo de retención X-terra (min)	Correspondencia estructural	% Área ($\lambda = 290$ nm)	Proporción relativa
8,0	4'	7,2	10
8,3	4	67,8	90
13,3	2	23,9	

Ejemplo 2:

Masa inicial (g)	Producto	Masa obtenida (g)
1,50	2,4 & 4'	1,58

- 25 En un matraz de tres fondos equipado con un agitador magnético y un termómetro, se llevaron a cabo las siguientes etapas:

- 1) preparación de una suspensión de maleimida 2 (1,50 g) en 7 vol de etanol absoluto,
 2) refrigeración de la suspensión a una temperatura inferior o igual a -10 °C por medio de un baño de agua con hielo / acetona,
 3) adición de 1,05 eq de tetrahidruoborato sódico (NaBH₄) en una porción,
 5 4) adición gota a gota de una solución acuosa de 1,05 equiv. de cloruro de magnesio en 2 ml de agua,
 5) agitación de la mezcla de reacción a una temperatura inferior o igual a -5 °C y control del progreso de la reacción por HPLC a esa temperatura: la cinética de la reacción fue lenta de modo que se añadió una porción complementaria (4,20 eq.) de NaBH₄ durante 7 horas de agitación. La cinética de la reacción aún fue lenta como se muestra en la tabla a continuación (análisis por HPLC a $\lambda = 290$ nm después de 5 horas de reacción):

Tiempo de retención X-terra (min)	Correspondencia estructural	% Área ($\lambda = 290$ nm)	Proporción Relativa
8,1	4'	7,6	17,4
8,4	4	36,0	82,6
13,3	2	54,8	

- 10 Se añadió una gran cantidad de agua, después la mezcla de reacción se lavó, se filtró, se secó y se analizó por HPLC (m obtenida = 1,58 g):

Ejemplo 3:

Masa inicial (g)	Producto	Masa obtenida (g)
1,50	2, 4 & 4'	No aislado

En un matraz de tres fondos equipado con un agitador magnético y un termómetro, se llevaron a cabo las siguientes etapas:

- 15 1) preparación de una suspensión de maleimida 2 (1,50 g) en 7 vol de etanol absoluto,
 2) refrigeración de la suspensión a una temperatura inferior o igual a -10 °C por medio de un baño de agua con hielo / acetona,
 3) adición de 1,05 equiv. de tetrahidruoborato sódico (NaBH₄) en una porción,
 4) adición gota a gota de una solución acuosa de 1,05 equiv. de cloruro de magnesio en 2 ml de agua,
 20 5) agitación de la mezcla de reacción a una temperatura inferior o igual a -5 °C y control del progreso de la reacción por HPLC a esa temperatura: la cinética de la reacción fue lenta de modo que se añadió una porción complementaria (4,20 equiv.) de NaBH₄ durante 6 a 7 horas;
 6) la mezcla de reacción se agitó después a temperatura ambiente (TA): después de 20 días de agitación y adición de una cantidad complementaria de NaBH₄ (6,30 equiv.) en 10 vol de etanol, el análisis por HPLC a $\lambda = 290$ nm fue como sigue a continuación:

Tiempo de retención X-terra (min)	Correspondencia estructural	% Área ($\lambda = 290$ nm)	Proporción Relativa
8,0	4'	17,0	20
8,3	4	66,7	80
13,3	2	14,2	

La mezcla de reacción no se trató.

B. -Modificación del procedimiento general: agente de activación (MgCl₂.6H₂O) en cantidad catalítica

Ejemplo 4:

Masa inicial (g)	Producto	Masa obtenida (g)
1,50	2, 4 & 4'	1,26

- 30 En un matraz de tres fondos equipado con un agitador magnético y un termómetro, se llevaron a cabo las siguientes etapas:
 1) preparación de una suspensión de maleimida 2 (1,50 g) en 7 vol de etanol absoluto,
 2) refrigeración de la suspensión a una temperatura inferior o igual a -10 °C por medio de un baño de agua con hielo / acetona,
 3) adición de 1,05 equiv. de tetrahidruoborato sódico (NaBH₄) en una porción,
 35 4) adición gota a gota de una solución acuosa de 0,20 equiv. de cloruro de magnesio en 0,4 ml de agua,
 5) agitación de la mezcla de reacción a una temperatura inferior o igual a -5 °C y control del progreso de la reacción por HPLC a esa temperatura: la cinética de la reacción fue lenta de modo que se añadió una porción

complementaria (4,20 equiv.) de NaBH₄ durante 6 horas: el progreso de la reacción fue lento. El análisis por HPLC a λ = 290 nm se presenta en la tabla a continuación:

Tiempo de retención X-terra (min)	Correspondencia estructural	% Área (λ = 290 nm)	Proporción relativa
8,0	4'	3,0	14,2
8,3	4	18,4	85,8
13,3	2	73,1	

5

6) la mezcla de reacción se agitó después a temperatura ambiente (TA): después de 13 días de agitación con adición de una cantidad complementaria de NaBH₄ (10,5 equiv.) en 7 vol de etanol, el análisis por HPLC a λ = 290 nm fue como sigue a continuación:

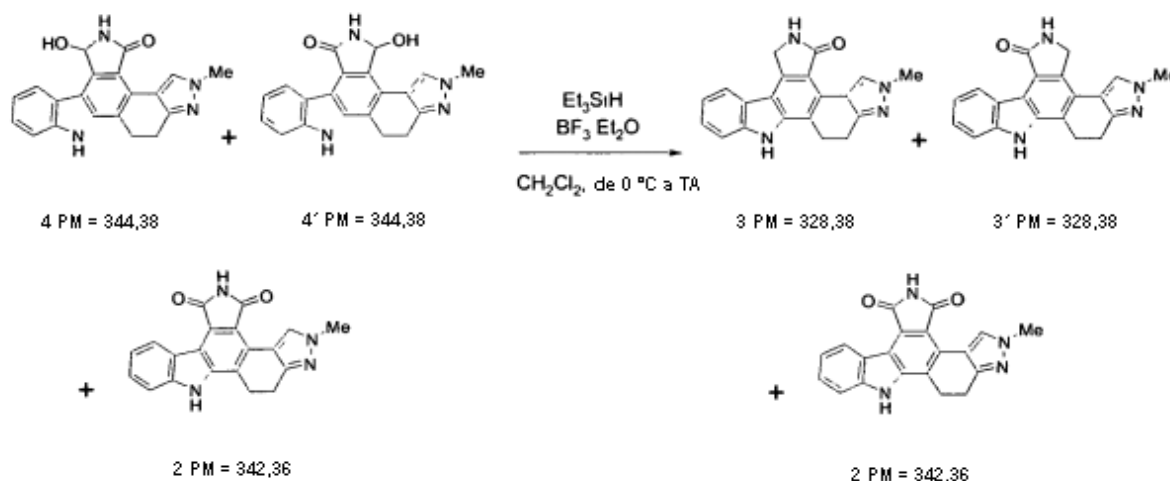
Tiempo de retención X-terra (min)	Correspondencia estructural	% Área (λ = 290 nm)	Proporción relativa
8,0	4'	9,3	10,6
8,3	4	78,0	89,4
13,3	2	9,8	

Se añadió una gran cantidad de agua, después la reacción se lavó, se filtró, se secó y se analizó por HPLC (m obtenida = 1,26 g):

Tiempo de retención X-terra (min)	Correspondencia estructural	% Área (λ = 290 nm)	Proporción relativa
8,1	4'	7,9	9
8,4	4	81,6	91
13,3	2	8,6	

II. - Reducción del regioisómero C₇ hidroxilactama a la lactama correspondiente

Esta etapa de reducción se ilustra mediante el siguiente esquema:



10

Nombre	Calidad	Eq/volumen	Propiedades	Moles
Mezcla compuesta de las Hidroxilactamas 4 & 4' y de Maleimida 2		1,00 eq	M = 344,38	1,09 10 ⁻³
Trietilsilano (Et ₃ SiH)	99%	2,00 eq	M = 116,28	2,18 10 ⁻³

(continuación)

Nombre	Calidad	Eq/volumen	Propiedades	Moles
Dietileterato de trifluoruro de boro (BF ₃ .Et ₂ O)		2,00 eq	M = 141,93	2,18 10 ⁻³
Diclorometano		32 vol	pe 39-40 °C	

Esquema 9

Procedimiento general

En un matraz de tres fondos, equipado con un agitador magnético y con un termómetro, se llevaron a cabo las siguientes etapas:

- 5 1. preparación de una solución de las hidroxilactamas 4 y 4' y de maleimida 2, preparadas de acuerdo con el par. I anteriormente en el presente documento, en diclorometano, en atmósfera de nitrógeno;
2. refrigeración de la solución por debajo de 0 °C por medio de un baño de agua con hielo;
3. adición gota a gota de 2,00 equiv. de trietilsilano (Et₃SiH) ;
4. adición gota a gota de 2,00 equiv. de dietileterato de trifluoruro de boro (BF₃.Et₂O);
- 10 5. agitación de la mezcla de reacción a 0 °C durante 5 minutos en una primera vez;
6. permitir el aumento de la temperatura y mantenerla a temperatura ambiente mientras que se controla el progreso de la reacción mediante análisis por HPLC.

Condiciones analíticas por HPLC para el control del progreso de la reacción y el control del producto aislado:

- 15 Columna: X-Terra MS C18 (150 x 4,6 mm, 5 μm)
- Detector: UV a 225 nm, 270 nm, 277 nm, 290 nm
- Temperatura del horno: 30 °C
- Flujo: 1,0 ml.min⁻¹
- Volumen inyectado: 10 μl

Eluyente y gradiente:

Tiempo (min)	CH ₃ COONH ₄ 10 mM en H ₂ O	CH ₃ COONH ₄ 10 mM en MeOH (50) / CH ₃ CN (50)
0	70	30
11	40	60
15	40	60
23	15	85
23,1	70	30
27	70	30

20 Resultados:

Tiempo de retención X-terra (min)	Correspondencia estructural LC-MS
8,0	4'
8,3	4
9,4	3'
11,0	3
13,3	2

Determinación de las relaciones relativas:

La comparación de los espectros de UV de los compuestos 3 (t_R = 11,0 mn) y 3' (t_R = 9,4 mn) y de la maleimida 2 no permitió la evaluación de forma exacta de la relación relativa de cada compuesto.

- 25 La relación relativa de las lactamas 3 y 3' (t_R = 11,0 & 9,4 mn) se estimó por comparación de los valores de HPLC medidos a λ = 277 nm, reduciendo al mínimo la relación relativa de la maleimida (t_R = 13,3 mn).

Ejemplo 5:

Masa inicial	Producto	Masa obtenida (g)
0,50	3, 3', 4, 4', 2 y productos secundarios	0,30

En un matraz seco de tres fondos, equipado con un agitador magnético y con un termómetro, se llevaron a cabo las siguientes etapas:

- 5 1) preparación de una solución de las hidroxilactamas 4 y 4' y de maleimida (0,50 g de mezcla en la que la relación de 4 y 4' es aproximadamente un 75%) en diclorometano (16 ml), en atmósfera de nitrógeno;
- 2) refrigeración de la solución por debajo de 0 °C por medio de un baño de agua con hielo;
- 3) adición gota a gota de 2,00 equiv. de trietilsilano (Et₃SiH),
- 4) adición gota a gota de 2,00 equiv. de dietileterato de trifluoruro de boro (BF₃.Et₂O),
- 10 5) agitación de la mezcla de reacción a 0 °C durante 15 minutos en una primera vez,
- 6) permitir el aumento de la temperatura y mantenerla a temperatura ambiente mientras que se controla el progreso de la reacción mediante análisis por HPLC.

Análisis por HPLC a $\lambda = 277$ nm después de 24 h de agitación:

Tiempo de retención X-terra (min)	Correspondencia estructural	% Área ($\lambda = 277$ nm)	Proporción relativa
8,1	4'	3,8	
8,4	4	4,9	
9,4	3'	1,4	2,9
11,1	3	46,9	97,1
13,3	2	36,6	

Análisis por HPLC a $\lambda = 277$ nm después de 45 h de agitación:

Tiempo de retención X-terra (min)	Correspondencia estructural	% Área ($\lambda = 277$ nm)	Proporción relativa
8,1	4'	-	
8,4	4	-	
9,4	3'	1,5	2,9
11,1	3	51,2	97,1
13,3	2	31,0	

La reacción fue completa.

- 15 La mezcla de reacción se neutralizó después por adición de 5 ml de una solución acuosa saturada de carbonato potásico (K₂CO₃), filtrado. El producto aislado de este modo se lavó, se secó y se analizó por HPLC: m obtenida = 0,30 g

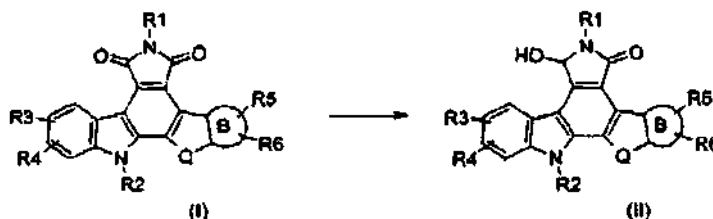
Tiempo de retención X-terra (min)	Correspondencia estructural	% Área ($\lambda = 277$ nm)	Proporción relativa
8,1	4'	2,4	
8,4	4	4,2	
9,4	3'	1,0	1,8
11,1	3	55,9	98,2
13,3	2	32,5	

Después de tratamiento y de secado, sólo cantidades menores de los regioisómeros de las hidroxilactamas 4' (2,4% a $\lambda = 277$ nm) y 4 (4,2% a $\lambda = 277$ nm).

- 20 La relación relativa de las lactamas 3'/3 a $\lambda = 277$ nm es de 1,8/98,2.

REVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la reducción de forma regioselectiva de un compuesto de fórmula (I) a un compuesto de fórmula (II):



5 en las que:

el anillo B, junto con el átomo de carbono al que está unido, está seleccionado entre:

- (a) un anillo de fenileno en el que de 1 a 3 átomos de carbono pueden estar sustituidos por átomos de nitrógeno; y
- (b) un anillo aromático de 5 miembros en el que

- 10 (1) un átomo de carbono está sustituido con un átomo de oxígeno, nitrógeno, o azufre;
- (2) dos átomos de carbono están sustituidos con un átomo de azufre y uno de nitrógeno, un átomo de oxígeno y uno de nitrógeno, o dos átomos de nitrógeno; o
- (3) tres átomos de carbono están sustituidos con tres átomos de nitrógeno, un átomo de oxígeno y dos átomos de nitrógeno;

15 R^1 y R^2 cada uno está seleccionado independientemente entre H, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, en la que dichos sustituyentes opcionales son de uno a tres grupos R^{10} ;

20 al menos uno de R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 está seleccionado entre H, (alquilenos) $_xOR^{13}$, $(CH_2)_pOR^{22}$, O-(alquilenos)- R^{27} , $OCH[(CH_2)_pOR^{20}]_2$, $NR^{11}R^{32}$, $NR^{11}R^{33}$, (alquilenos)- $NR^{18}R^{19}$, alquilo sustituido, en la que uno de los sustituyentes es un grupo espirocicloalquilo, (alquilenos) $_x$ -cicloalquilo opcionalmente sustituido, y - (alquilenos) $_x$ -heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, en la que el heterocicloalquilo no incluye N-morfolinilo, N-piperidilo, o N-tiomorfolinilo sin sustituir;

25 en la que cualquier grupo alquilenos mencionado puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^{10} ;

los otros restos R^3 , R^4 , R^5 , o R^6 pueden estar seleccionados independientemente entre H, halógeno, R^{10} , OR^{20} , alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, y alquinilo opcionalmente sustituido, en la que dichos sustituyentes opcionales son de uno a tres grupos R^{10} ;

30 Q está seleccionado entre un alquilenos C_{1-2} opcionalmente sustituido, en la que dichos sustituyentes opcionales son de uno a tres grupos R^{10} ;

R^{10} está seleccionado entre alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, espirocicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalcoxi, F, Cl, Br, I, CF_3 , $NR^{31A}R^{31B}$, OR^{30} , OCF_3 , O-Si(R^2) $_3$, O-tetrahidropiranilo, óxido de etileno, $(CH_2)_pOR^{30}$, OR^{28} , y un monosacárido en la que cada grupo hidroxilo del monosacárido está independientemente sin sustituir o está sustituido con H, alquilo, o alcoxi;

35 R^{11} está seleccionado entre H y alquilo opcionalmente sustituido, en los que dichos sustituyentes opcionales son de uno a tres grupos R^{10} ;

R^{13} está seleccionado independientemente entre cicloalquilo opcionalmente sustituido, y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, en la que dichos sustituyentes opcionales son de uno a tres grupos R^{10} ;

40 R^{18} y R^{19} cada uno está seleccionado independientemente entre H, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, en los que dichos sustituyentes opcionales son de uno a tres grupos R^{10} ;

R^{20} está seleccionado entre H, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, en los que dichos sustituyentes opcionales son de uno a tres grupos R^{10} ;

45 R^{22} es alquilo C_5-C_{10} opcionalmente sustituido, en el que dichos sustituyentes opcionales son de uno a tres grupos R^{10} ;

R^{27} está seleccionado entre cicloalquilo opcionalmente sustituido, en la que dichos sustituyentes opcionales son de uno a tres grupos R^{10} ;

50 R^{28} es el resto de un aminoácido después de la retirada del resto hidroxilo del grupo carboxilo del mismo;

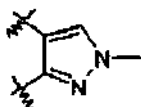
R^{29} es H o alquilo;

R^{30} es H, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo;
 R^{31A} y R^{31B} cada uno está seleccionado independientemente entre H, alquilo, y arilalquilo, o junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo;
 R^{32} es arilo opcionalmente sustituido, en el que dichos sustituyentes opcionales son de uno a tres grupos R^{10} ;
 R^{33} está seleccionado entre cicloalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, en los que dichos sustituyentes opcionales son de uno a tres grupos R^{10} ;
 p está seleccionado independientemente entre 1, 2, 3, y 4;
 x es 0 o 1; o un estereoisómero o una forma salina del mismo,

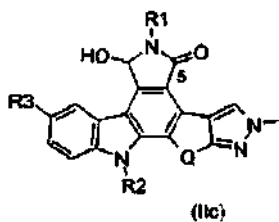
dicho procedimiento comprende las etapas de:

i) poner en contacto dicho compuesto de fórmula (I) con un hidruro metálico junto con un agente de activación seleccionado entre un ácido mineral, orgánico o de Lewis en un disolvente; y opcionalmente
 ii) recuperar del compuesto obtenido de fórmula (II).

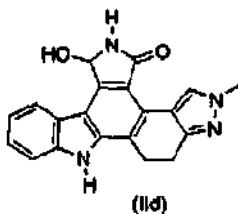
2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el hidruro metálico está seleccionado entre un hidruro de aluminio, o un borohidruro.
3. El procedimiento de la reivindicación 1 o 2, en el que el agente de activación es un ácido de Lewis.
4. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el anillo B es un anillo aromático de 5 miembros en el que uno o dos átomos de carbono están sustituidos con un átomo de nitrógeno.
5. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R^1 es H.
6. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R^2 es H.
7. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el anillo B es



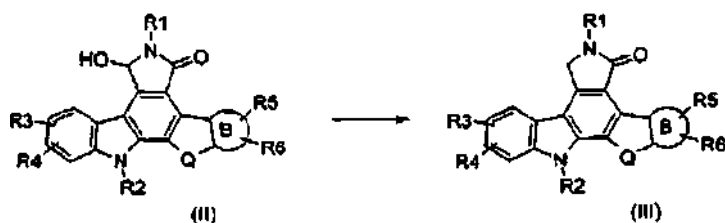
8. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el compuesto de fórmula (II) tiene la fórmula general (IIc):



9. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que compuesto de fórmula (II) es



10. Un procedimiento para la reducción de un compuesto de fórmula (II) a un compuesto de fórmula (III):

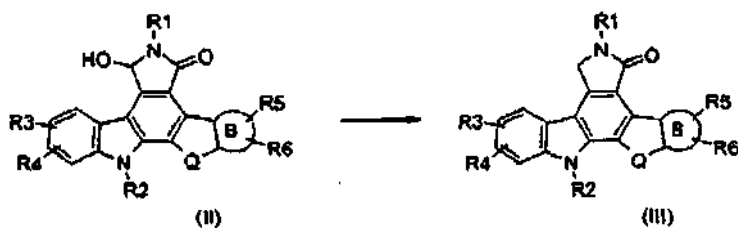


en las que el anillo B, Q, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ son como se han definido en las reivindicaciones 1 a 9; dicho procedimiento comprende las etapas de:

- 5 i) reducción de la función alcohol de dicho compuesto de fórmula (II); y opcionalmente
 ii) recuperación del compuesto obtenido de fórmula (III).

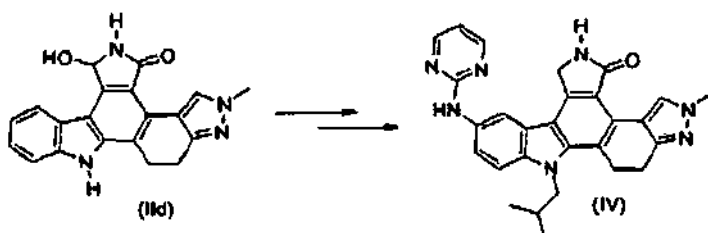
11. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que la reducción se lleva a cabo poniendo en contacto el compuesto de fórmula (II) con un agente reductor seleccionado entre R₃SiH o RSeH junto con un agente de activación seleccionado entre un ácido mineral, orgánico o de Lewis, en las que R es un grupo alquilo C₁-C₆ o un arilo C₆-C₁₀.

- 10 12. Uso de un compuesto de fórmula (II) para la preparación de un compuesto de fórmula (III):

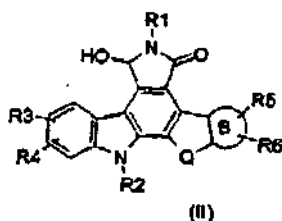


en las que el anillo B, Q, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ son como se han definido la reivindicación 1 a 9.

13. Uso de un compuesto de fórmula (II) para la preparación de un compuesto de fórmula (IV) o una sal de adición ácida del mismo:



- 15 14. Un compuesto de fórmula (II):



en la que el anillo B, Q y R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ son como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.