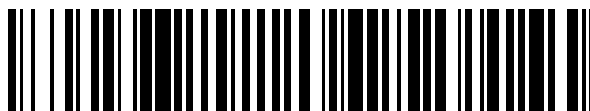


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 564**

51 Int. Cl.:

C07D 233/38 (2006.01)

C07D 403/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.10.2009** **E 09783644 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.01.2013** **EP 2342183**

54 Título: **Derivados de 1,3-imidazolidina y su utilización en la producción de carbapenem**

30 Prioridad:

28.10.2008 IT MI20081901

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

22.04.2013

73 Titular/es:

ACS DOBFAR S.P.A. (100.0%)
Viale Addetta 6/8/10
20067 Tribiano (Milano), IT

72 Inventor/es:

FRECCERO, MAURO;
FOGLIATO, GIOVANNI;
MANCA, ANTONIO y
BASSANINI, MICHELE

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 401 564 T3

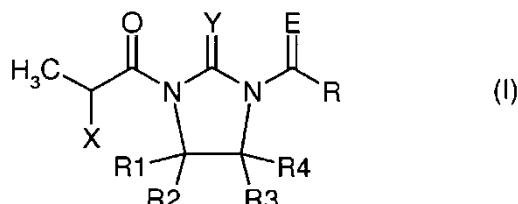
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Derivados de 1,3-imidazolidina y su utilización en la producción de carbapenem.

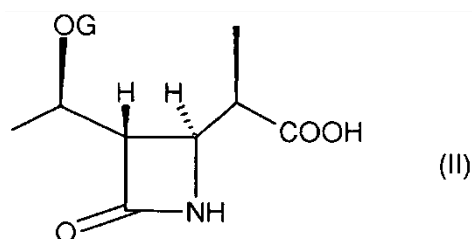
- 5 La presente invención se refiere a compuestos intermedios de 1,3-imidazolidina útiles en la síntesis estereoselectiva de carbapenem, en particular de 1 β -metilcarbapenem.

Los compuestos heterocíclicos de esta invención están representados en la fórmula (I),



10 en la que X es un halógeno seleccionado de entre cloro, bromo y yodo, Y se selecciona de entre el grupo que consiste en oxígeno, azufre y NR₅, en el que R₅ es (C₁-C₉) alifático, (C₃-C₉) alicíclico, (C₃-C₉) heterocíclico, fenilo, arilo o heteroarilo que lleva hasta tres sustituyentes seleccionados de entre halógeno, un grupo nitro, alcoxi (C₁-C₃),
 15 E se selecciona de entre el grupo que consiste en oxígeno y azufre, R se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, alquilo (C₄-C₉) alifático, alquilo (C₃-C₉) alicíclico, 1-haloetilo (-CHX-CH₃) sólo cuando E es oxígeno, arilo, heteroarilo, arilo alquilo (C₁-C₃), heteroarilalquilo (C₁-C₃), alquiloxi (C₁-C₉) alifático, alquiloxi (C₃-C₉) alicíclico, ariloxi, heteroariloxi, arilalquiloxi (C₁-C₃), heteroariloxi, heteroarilalquiloxi (C₁-C₃), alquiltio (C₁-C₉) alifático, alquiltio (C₃-C₉) alicíclico, alquiltio, ariltio, heteroariltio, arilalquiltio (C₁-C₃), heteroariltio, heteroarilalquiltio (C₁-C₃), mientras que R₁, R₂, R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de entre el grupo que
 20 consiste en hidrógeno, metilo, etilo, alquilo (C₃-C₉) alifático, alquilo (C₃-C₉) alicíclico, heteroarilo, heteroarilalquilo (C₁-C₃), arilo, arilalquilo (C₁-C₃), posiblemente mutuamente combinados para formar una estructura de o-fenileno con el anillo de 1,3-imidazolidina, tal como una estructura de benzo[d]-2,3-dihidro-1H-imidazol, y, cuando R₁ está acoplado a R₂ y R₃ está acoplado a R₄, se combinan mutuamente para formar un grupo alquileo o una estructura espiro
 25 cíclica, tales como los ligandos de heterociclo 1,3-imidazolidina.

En cuanto que derivan de un ácido 2-halopropiónico (CH₃-CHX-COOH en el que X tiene el significado definido anteriormente), los compuestos de fórmula (I) se utilizan para la síntesis estereoselectiva del compuesto intermedio
 30 avanzado de fórmula (II),

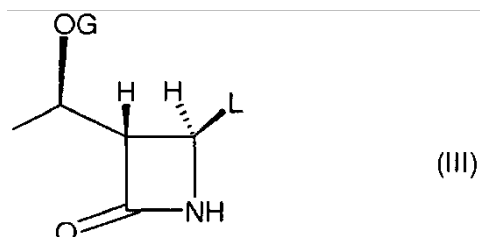


35 un compuesto intermedio quiral clave para la síntesis de varios 1 β -metilcarbapenems, en el que G se selecciona de entre el grupo que consiste en grupos protectores de hidrógeno y hidroxilo [de los descritos en varios textos, tales como "Protective Groups in Organic Synthesis" (1981) (publicado por John Wiley & Sons, New York, EE.UU.), "New Experimental Chemistry" (Shin-Jikken Kagaku Koza" en japonés), vol. 14 (1978) (publicado por Maruzen, Tokyo, Japón), "Chimica Organica Applicata" (autor Umberto Valcavi), publicado por CLUED, Milan, Italia, ISBN 88-7059-041-0) y en las referencias mencionadas en estos tres textos], es decir, alquilo (C₁-C₄), metoximetilo, metiltiometilo, alilo, propargilo, metoxietoximetilo, dialquil(C₁-C₉)borilo, 9-borabicyclonon-9-ilo, 2,2,2-tricloroetoximetilo, tetrahidropiranilo, etilos sustituidos seleccionados de entre 1-etoxietilo, 1-metil-1-metoxietilo, tricloroetilo, por lo tanto
 40 metilos sustituidos con arilos seleccionados de entre fenilmetilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, p-metoxifenilmetilo, o-nitrofenilmetilo, p-nitro-fenilmetilo, p-clorofenilmetilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, y además sililos sustituidos seleccionados de entre el grupo trimetilsililo, trietilsililo, t-butildimetilsililo o t-butildifenilsililo, y además formiloilo, alcanoilo (C₁-C₅), alcanoilos (C₁-C₃) halogenados, ariloilos seleccionados de entre benzoilo, p-metilbenzoilo, naftoilo, y además alcoxi (C₁-C₄)carbonilo [preferentemente seleccionado de entre metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, isobutoxycarbonilo], etoxycarbonilo halogenado [seleccionado preferiblemente de entre 2-yodo-etoxycarbonilo y 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo], alquenil (C₃-C₅)carbonilo [seleccionado preferentemente de entre aliloxycarbonilo, 3-metilaliloxycarbonilo], y arilmetoxycarbonilo [seleccionado preferentemente de entre fenilmetoxycarbonilo, p-metoxifenilmetoxycarbonilo, 2,4-dimetoxifenilmetoxycarbonilo, o-nitrofenilmetoxi-carbonilo, p-nitrofenilmetoxycarbonilo].

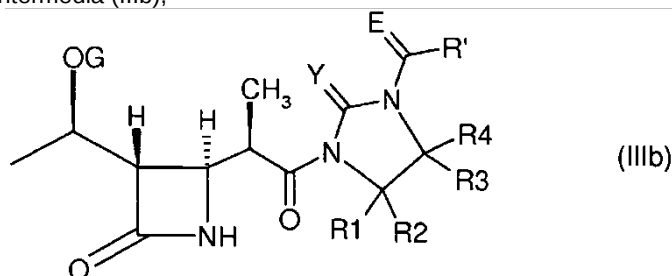
Los compuestos de fórmula (II) son compuestos intermediarios quirales clave conocidos en la síntesis de β -1 metilcarbapenem con actividad antimicrobiana.

- 5 Los compuestos de fórmula (II) son conocidos por haber sido sintetizados por diferentes estrategias, en particular, como se describe y reivindica en la el documento EP232786B1, por derivados de un ácido 2-halopropiónico que unen heterociclos diferentes de los descritos en la presente invención.

10 Del mismo modo al descrito en el documento EP232786B1, los compuestos de fórmula (I) también reaccionan como enolatos de un derivado de ácido 2-halopropiónico con compuestos intermedios de azetidinona de fórmula (III),



15 en la que G tiene el significado descrito para los compuestos de fórmula (II), mientras que L es un ligando nucleófilo seleccionado de entre el grupo que consiste en halógeno, formiloilo, acetoxi, alquil (C_2-C_5)carbonilo, cicloalquil (C_3-C_9)carbonilo, acilo (C_1-C_5) seleccionado de entre insaturados y halogenados en posición adyacente al carbonilo, arilcarbonilo [preferentemente seleccionado de entre benzoilo, p-metilbenzoilo, p-metoxibenzoilo, p-clorobenzoilo, p-nitrobenzoilo], alquil (C_1-C_7)sulfonilo, arilsulfonilo [preferentemente seleccionado de entre fenilsulfonilo, p-clorofenilsulfonilo, p-metilfenilsulfonilo], alquil (C_1-C_7)sulfonilo, arilsulfonilo [preferentemente seleccionado entre fenilsulfonilo, p-clorofenilsulfonilo, p-metilsulfonilo], alquil (C_1-C_7)sulfinilo, arilsulfinilo [preferentemente seleccionado de entre fenilsulfinilo, p-clorofenilsulfinilo, p-metilfenilsulfinilo], y por último, alquil (C_1-C_7)sulfenilo y arilsulfenilo [preferentemente seleccionado de entre fenilsulfenilo y p-clorofenilsulfenilo]: la naturaleza del nucleófilo L es funcional en la condensación entre la especie (I), activada como enolato y la especie (III), para obtener la nueva especie intermedia (IIIb),

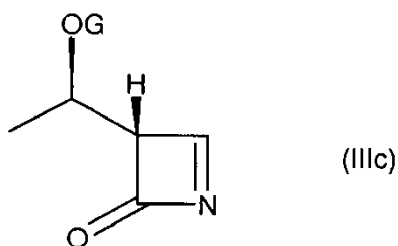


25 en la que G, Y, E, R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen los significados descritos para los compuestos (I) y (II), mientras que R' se selecciona de entre el grupo constituido por hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, alquilo (C_4-C_9) alifático, alquilo (C_3-C_9) alicíclico, heteroarilo, arilalquilo (C_1-C_3), heteroarilalquilo (C_1-C_3), alquilo (C_1-C_9) alifático, alquilo (C_3-C_9) alicíclico, arilo, heteroarilo, alquilo (C_1-C_3)arilo, heteroarilo, alquilo (C_1-C_3)heteroarilo, alquilo (C_1-C_9) alifático, alquilo (C_3-C_9) alicíclico, aril, heteroaril, alquilo (C_1-C_3)arilo, heteroaril, alquilo (C_1-C_3)heteroarilo.

35 Sorprendentemente se ha verificado que la especie intermedia (IIIb) se aísla estereoisoméricamente pura, es decir, la adición formal de la especie enolato derivada de (I) a la especie (III) ha producido la especie (IIIb) por reactividad estereoespecífica y estereoselectiva.

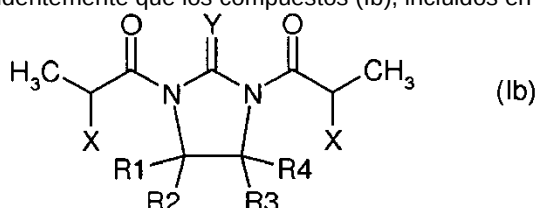
La especie (IIIb) presenta cuatro estereocentros contiguos identificables por los descriptores comunes de ligando gráficos utilizados en las fórmulas estructurales relativas, caracterizado cada uno por una configuración absoluta inequívoca gráficamente explícita.

40 La adición estereoespecífica formal comprende la eliminación inicial de la especie L nucleófila, como HL, procedente de la especie azetidinona (III), por la formación del correspondiente intermedio azetidinona (IIIc) temporal,



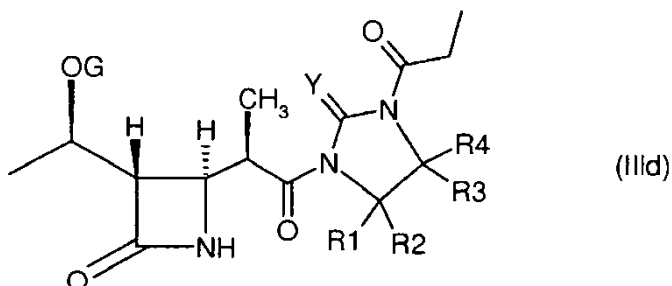
en el que el enolato derivado de la especie (I) se añade estereoespecíficamente por el mecanismo descrito en el estudio de Andrew H. Berks "Preparation of Two Pivotal Intermediates for the Synthesis of 1 β -Methyl Carbapenem Antibiotics", *Tetrahedron*, (1996) 52 (2) páginas 331-375: por lo tanto, de esto se establece, la formación de la especie (IIIb) resultante de la adición de enolato derivado de la especie (I) a la especie (III), con eliminación de la especie HL, tiene lugar por un mecanismo de eliminación-adición.

Se ha verificado también sorprendentemente que los compuestos (Ib), incluidos en los compuestos de fórmula (I),



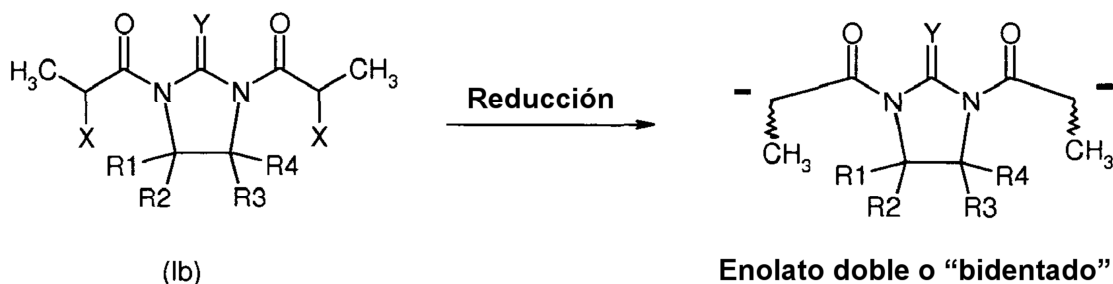
en la que E es igual a oxígeno y R es igual a 1-haloetilo, tienen la peculiar característica estructural de que comprenden dos ligandos iguales, cada uno de los cuales es capaz de localizar un carbanión de tipo enolato en el carbono adyacente al carbonilo.

La especie (Ib) es por lo tanto una estructura heterocíclica capaz de generar dos carbaniones, por lo tanto, se comporta como un reactivo bidentado; en particular, esta característica ha demostrado ser sorprendentemente ventajosa cuando se ha descubierto que el primer carbanión formado en uno de los ligandos funciona como base en la especie (III) para formar el compuesto intermedio reactivo (IIIc), y luego sucesivamente el segundo carbanión formado en el otro ligando es capaz de agregarse como nucleófilo a la especie (IIIc) recién formada, para obtener de la especie (IIId),

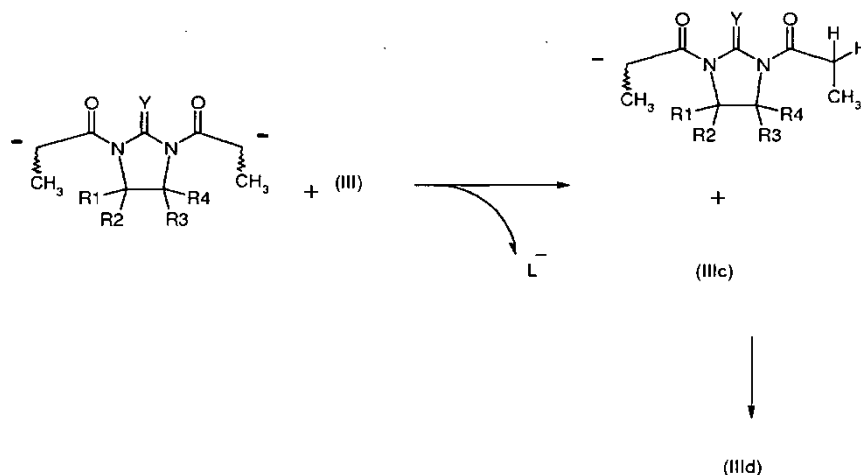


incluida en los productos de fórmula (IIIb).

Por consiguiente, para obtener la especie estereoisómera pura (IIId), los compuestos (Ib) se pueden utilizar con ventaja en cantidades molares incluso menos del 50% en comparación con otros derivados heterocíclicos de un ácido 2-halopropiónico conocido hasta el momento actual en el estado de la técnica, precisamente porque presentan características de enolato doble, es decir, bifuncionales o "bidentados", como se esquematiza a continuación,



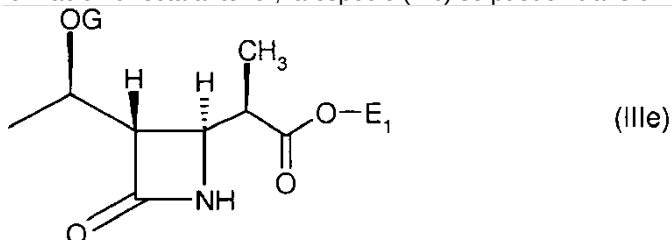
capaz de actuar tanto como una base en el nitrógeno de la amida de la especie (III) y como un nucleófilo en el compuesto intermedio (IIIc) reactivo temporal formado de este modo, según el siguiente esquema.



5 Cualquier otro enolato monofuncional ("monodentado"), tal como los conocidos hasta el momento en el estado de la técnica, se utiliza en gran exceso, porque inicialmente tiene que actuar como una base para obtener la especie (IIIc), a continuación, como un nucleófilo para obtener el producto de adición; en este sentido, como se desprende de los ejemplos experimentales del documento EP232786B1, los rendimientos mayores se consiguen utilizando al menos dos equivalentes molares del derivado heterocíclico seleccionado de ácido 2-halopropiónico con respecto a la especie (III) reaccionante.

La especie (IIIb) se transforma directamente en la especie (II) por tratamiento con peróxido de hidrógeno en presencia de un hidróxido de metal alcalino y con la adición final de una especie reductora, preferentemente sulfito de sodio.

15 Como alternativa a la transformación directa anterior, la especie (IIIb) se pueden transformar en la especie (IIIe),

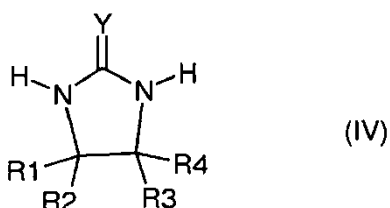


20 en la que G tiene el significado definido para los compuestos de fórmula (IIIb), mientras que E₁ se selecciona de entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), alilo, arilmetilo, diarilmetilo, triarilmetilo, en la que cada sustituyente arilo opcionalmente puede presentar, ligandos de anillo aromático, hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo que consiste en nitro, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), flúor, cloro, bromo y yodo.

25 Por lo tanto, los compuestos de fórmula (II) se obtienen a partir de la especie (IIIe) por el procedimiento descrito en el documento EP232786B1, o por otros procedimientos conocidos para la desprotección de ésteres, por medio por ejemplo de la utilización de complejos de paladio en el caso en el que E₁ sea un grupo alilo.

La especie (II) se obtiene tanto estereoisoméricamente pura a partir de compuestos de fórmula (IIIb) como de los derivados de fórmula (IIIe).

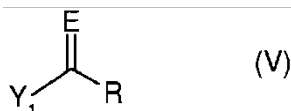
Los compuestos de fórmula (I) se sintetizan a partir de los compuestos (IV),



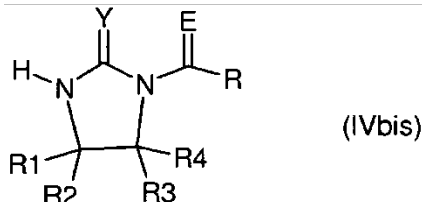
35 en la que Y, R₁, R₂, R₃ y R₄ tienen el significado descrito para los compuestos de fórmula (I), preparados como se

describe en los documentos US4681948, EP232786B1 y EP573667B1 y, para una orientación general para la síntesis de heterociclos de 2-imino-1,3-imidazolidina, en "Best Practice & Research Clinical de Anaesthesiology", 14 (2), 237-246 (2000), considerando también las referencias citadas en dichos cuatro documentos.

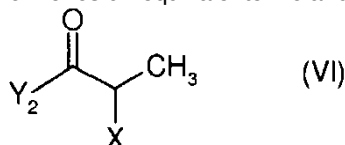
- 5 En primer lugar, un compuesto incluido en los descritos en la fórmula (IV) se hace reaccionar en presencia de una base seleccionada de entre hidruros de metal alcalino, derivados alquil (C_1-C_4)litio, derivados de aril-litio, derivados de heteroaril-litio y metales alcalinos con hasta a uno o menos de un equivalente molar de un derivado activado de fórmula (V),



10 en la que E y R tienen el significado descrito para los compuestos de fórmula (I), mientras que Y_1 es un grupo nucleófilo típico de reacciones de acilación [seleccionado preferentemente del grupo que consiste en cloro, bromo y yodo, con independencia de X], en un disolvente aprótico inerte por lo menos, preferentemente seleccionado de entre tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, hidrocarburos C_6 alicíclicos, hidrocarburos (C_6-C_{10}) alifáticos, benceno, benceno alquil (C_1-C_3) sustituido, benceno dialquil (C_1-C_3) sustituido, benceno trialquil (C_1-C_3) sustituido, hidrocarburos (C_1-C_3) alifáticos halogenados, glima, diglima, dialquil (C_1-C_4) éteres, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona y hexametilfosforamida, a temperaturas entre $-80^\circ C$ y $+50^\circ C$, para obtener el compuesto intermedio (intervalo bis)

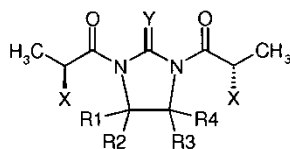


20 que, incluso sin aislamiento, se hace reaccionar con un equivalente adicional de una base seleccionada de entre las mencionadas en un disolvente aprótico inerte por lo menos, posiblemente en mezcla con otros disolventes del mismo tipo, añadiendo a continuación por lo menos un equivalente molar de derivado de 2-halopropionilo (VI)

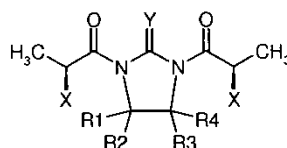


25 en el que X tiene el mismo significado que para los compuestos de fórmula (I) e Y_2 es un grupo nucleófilo típico de reacciones de acilación [seleccionado preferentemente del grupo que consiste en cloro, bromo y yodo, independientemente de X], a temperaturas entre $-80^\circ C$ y $+50^\circ C$, para aislar el compuesto (I).

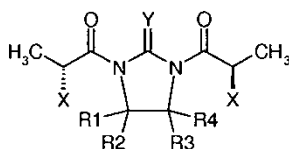
30 Si se sintetiza el compuesto (Ib), es decir, cuando el reactivo (V) coincide con el reactivo (VI), se pueden obtener los correspondientes diastereoisómeros (Ic), (Id), (Ie) y (If)



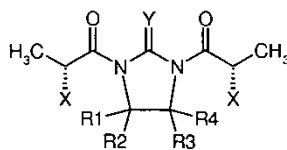
(Ic)



(Id)



(Ie)



(If)

Si R_1 , R_2 , R_3 y R_4 se encuentran en forma de pares idénticos, con R_2 igual a R_3 y R_1 igual a R_4 , y los sustituyentes iguales de dichos pares son mutuamente correlacionables por estereoquímica trans, (Ic) y (Ie) son diastereoisómeros mientras que (Id) y (If) coinciden, mientras que cuando los sustituyentes iguales de dichos pares son mutuamente correlacionables por estereoquímica cis, (Ic) y (Ie) son enantiómeros, por lo tanto aislados juntos como racemato, mientras que (Id) y (If) son diastereoisómeros, mientras que por el contrario, si R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son idénticos, (Ic) y (Ie) son enantiómeros y están aislados juntos como racemato, mientras que (Id) y (If) coinciden en una sola forma intermedia.

Posteriormente, los compuestos de fórmula (I) reaccionan con los compuestos (III) para obtener los compuestos intermedios (IIIb) en forma de estereoisómero puro, de acuerdo con la reactividad de tipo Reformatsky, en presencia de cinc en polvo u otros reductores descritos en el artículo *Tetrahedron* 60 (2004), 9325-9374 (Informe 692).

También se ha comprobado que la reacción de adición de la especie (Ib) apropiada a la especie (IIIc) que derivan de la especie (III) permite obtener la especie intermedia (IIId), con G igual a t-butildimetilsililo, Y igual a oxígeno, $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 =$ metilo, como diastereoisómero puro con altos rendimientos reproducibles cuando, de las posibles opciones para la especie (Ib), se prefiere el racemato (Ic) + (Ie) a la forma intermedia (Id); además la forma intermedia (Id) se puede transformar ventajosamente en el racemato (Ic) + (Ie) más eficiente mediante reequilibrio ácido catalizado en solución en la que los átomos de carbono sp^3 están invertidos como estereocentros que se unen al grupo X de modo que la relación de racemato/forma intermedia diastereoisomérica, desde el punto de vista de equilibrio, es de aproximadamente 65/35, para presentar por lo tanto un enriquecimiento general en el racemato buscado de la solución resultante, que se aísla a continuación en forma sólida por métodos cromatográficos conocidos.

El compuesto (I) y el cinc en polvo se puede utilizar en un exceso molar para aumentar el rendimiento de condensación para obtener el compuesto intermedio (IIIb): el cinc se utiliza en una cantidad de 1 a 5 equivalentes molares, preferentemente de 2 a 5 equivalentes molares, con respecto al sustrato (III), mientras que el compuesto (I) se utilizan 0,5 a 3 equivalentes molares, preferentemente de 1 a 3 equivalentes molares, con respecto al sustrato (III). Si el compuesto (I) utilizado es el compuesto (Id) diastereoisoméricamente puro, la reacción presenta altos rendimientos del compuesto intermedio (IIId) estereoisoméricamente puro incluso con 1 equivalente molar de cinc y 0,5 equivalentes molares, con respecto al sustrato (III), de (Id) que, en este caso, es el agente limitativo de la reacción. La reacción de condensación entre los compuestos de fórmula (I) y (III), para la formación del compuesto intermedio (IIIb), se lleva a cabo a temperaturas entre -50°C y $+150^\circ\text{C}$, preferentemente entre 0°C y 100°C .

La especie (IIIb) se transforma directamente en la especie (II) por tratamiento con peróxido de hidrógeno, utilizado desde 1 a 20 equivalentes molares con respecto al sustrato (IIIb), en presencia de un hidróxido de metal alcalino (preferentemente hidróxido de litio) que se utiliza desde 1 a 10 equivalentes molares con respecto al sustrato (IIIb), en disolventes orgánicos acuosos seleccionados de entre dioxano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, alcoholes (C_1 - C_4) alifáticos, N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidona a una temperatura de reacción entre -10°C y $+30^\circ\text{C}$, y añadiendo una especie reductora, preferentemente sulfito de sodio, a la terminación de la reacción.

Alternativamente, el compuesto intermedio (IIIb) se añade en un alcohol (C_1 - C_4) alifático en presencia de un carbonato o alcoholato de metal alcalino del alcohol (C_1 - C_4) alifático seleccionado como disolvente, o añadiendo la especie (IIIb) en un disolvente aprótico inerte seleccionado de entre éteres de alquilo (C_1 - C_4), tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, glima, diglima, hidrocarburos (C_6 - C_{10}) alifáticos, hidrocarburos (C_7 - C_9) alicíclicos, ciclohexano, ciclohexeno, benceno, tolueno y otros hidrocarburos aromáticos, disolventes apróticos polares seleccionados de entre N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, hexametildisfosforamida, en presencia de un alcoholato (C_1 - C_4) alifático o un arilmetoxilato, un diarilmetoxilato o un triarilmetoxilato de un metal alcalino, en el que cada sustituyente arilo opcionalmente puede presentar, como ligandos aromáticos, hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en nitro, alquilo (C_1 - C_4), alcoxi (C_1 - C_4), dejando reaccionar la mezcla durante aproximadamente 1 hora a una temperatura entre -20°C y $+50^\circ\text{C}$ para obtener la especie (IIIe), que luego se transforma en el compuesto intermedio (II) ópticamente puro clave, como se ilustra en el documento EP232786B1.

Los ejemplos experimentales no limitativos de la invención se describen a continuación.

Ejemplos 1-a y 1-b

Preparación y aislamiento de los diastereoisómeros (Ic) y (Id), con X = bromo, Y = oxígeno, $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 =$ metilo.

Ejemplo 1-a

Se ponen 200 mg del compuesto (IV), con $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 =$ metilo e Y = oxígeno en suspensión en 10 ml de tetrahidrofurano anhidro en un matraz de 50 ml de 4 bocas en una atmósfera inerte de argón. La suspensión se enfría durante 5 minutos a 0°C en un baño de hielo. Se añaden en dos porciones 1,8 ml de n-butil-litio 1,6 M en

hexano bajo agitación fuerte, resultando transparente la solución después de unos pocos minutos. Se agita durante 10 minutos a 0°C. A continuación se vierte (bajo una atmósfera inerte de argón) gota a gota a través de un tubo estrecho en una solución de bromuro de 2-bromopropionilo (317 µl; 3,0 mmoles) en 5 ml de tetrahidrofurano, bajo agitación enérgica, se mantiene a 0°C en un baño de hielo. La adición dura aproximadamente 20 minutos. Se deja bajo agitación a 0°C durante 10 minutos, y después a temperatura ambiente durante 30 min.

La reacción se enfría a continuación añadiendo 20 ml de tampón fosfato a pH 6,5. El tetrahidrofurano se evaporó en un evaporador rotativo. La solución acuosa que contiene cristales de color blanco en suspensión se extrae 3 veces con acetato de etilo, y se seca sobre sulfato de sodio durante 30 min a 0°C. Se filtra y se evapora para obtener 560 mg de residuo en bruto que consta de los diastereoisómeros (Ic) y (Id).

Los diastereoisómeros obtenidos se separan por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una solución de ciclohexano/acetato de etilo 9/1 v/v, para obtener 302 mg del compuesto (Ic) como racemato (Ic) + (Ie), y 255 mg del compuesto (Id) como forma intermedia única.

¹HRMN-CDCl₃ - 300 MHz: (Ic) + (Ie) (racemato) 1,45 ppm (singlete, 12H), ppm 1,85 ppm (doblete, J = 6,6 Hz, 6H), 5,84 ppm (cuarteto, 4H), (Id) 1,44 ppm (singlete, 6H), 1,46 ppm (singlete, 6H), 1,84 ppm (doblete, J = 6,6 Hz, 6H), 5,75 ppm (cuarteto, 4H). La estructura y la configuración absoluta de los compuestos obtenidos se definieron analizando los valores de los desplazamientos químicos de los dos productos y por análisis computerizado PM3.

Ejemplo 1-b

Se repitió la reacción del ejemplo 1-a partiendo de 1,0 g del compuesto (IV), para obtener 2,8 mg del residuo en bruto que consta de los diastereoisómeros (Ic) y (Id). Los diastereoisómeros obtenidos se separan por cromatografía en una columna MPLC, eluyendo con una solución de ciclohexano/acetato de etilo 95/5 v/v, mediante una columna Biotage 50 g KP-SIL Snap Flash con cartucho, caudal 30 ml/min, para obtener 1,5 g de compuesto (Ic) como racemato (Ic) + (Ie) (producto mínimo retenido en la columna con R_f = 0,71) y 1,2 g de compuesto (Id) (la mayor parte del producto retenido en la columna con R_f = 0,40), como forma intermedia única.

¹HRMN-CDCl₃ - 300 MHz: las caracterizaciones por ¹HRMN para el compuesto (Ic) + (Ie) (racemato) y el compuesto (Id) (forma intermedia) son superponibles sobre las descritas en el ejemplo 1-a. La estructura y la configuración absoluta de los compuestos obtenidos se confirmaron analizando los valores de los desplazamientos químicos de los dos productos y por análisis computerizado PM3.

Ejemplo 2

Conversión de la forma intermedia (Id) en el correspondiente racemato (Ic) + (Ie), con R₁ = R₂ = R₃ = R₄ = metilo, Y = oxígeno y X = bromo.

Se introducen 200 mg del producto (Id) en 50 ml de acetonitrilo al que se le añaden 0,5 ml de ácido bromhídrico acuoso al 65% p/p y la mezcla se agita durante aproximadamente 4 horas hasta que se alcanza el equilibrio en el que la relación racemato/forma intermedia es de aproximadamente 65/35. La solución se evapora en un evaporador rotativo para obtener 200 mg de un producto en bruto que consta de 32,5% de (Ic), 32,5% de (Ie) y 35% de (Id), por lo tanto, purificable por cromatografía, sobre la base de lo indicado anteriormente para el ejemplo 1-a y el ejemplo 1-b, para aislar el producto racémico (Ic) + (Ie) en forma pura.

Ejemplos 3-a, 3-b y 3-c

Preparación del compuesto intermedio (IIId), con Y = oxígeno, G = t-butildimetilsililo, R₁ = R₂ = R₃ = R₄ = metilo.

Ejemplo 3-a

Se disuelven 431 mg del compuesto (III), con G = t-butildimetilsililo y L = acetoxi, en 3 ml de tetrahidrofurano anhidro, en presencia de 121,4 mg de polvo de cinc activado bajo una atmósfera inerte de argón. Se añaden 6 ml de una solución en tetrahidrofurano anhidro de 306 mg del compuesto (Ic) (como racemato) gota a gota durante un tiempo de 50 minutos a la suspensión, se agitan magnéticamente y se calienta a reflujo en un baño a +90°C. Después la mezcla se calienta a reflujo durante 30 minutos más. Se deja enfriar a temperatura ambiente en agitación durante 15 minutos. La mezcla se enfría a continuación a 0°C, después se añaden 20 ml de un tampón de fosfato a pH 6,5, para precipitar un sólido cristalino blanco. El tetrahidrofurano se elimina de la mezcla por evaporación a presión reducida. La solución acuosa obtenida se extrae tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lava una vez con agua y se secó con sulfato de sodio durante 12 horas a -10°C. El producto de reacción en bruto se purifica por cromatografía en una columna de gel de sílice, eluyendo con una solución de ciclohexano/acetato de etilo a un gradiente a partir de 9/1 v/v de ciclohexano/acetato de etilo, hasta que la relación ciclohexano/acetato de etilo = 7/3 v/v: se obtienen 13 mg de producto (IIId).

¹HRMN-CDCl₃ - 300 MHz: (IIId) 0,09 ppm (singlete, 6H), 0,89 ppm (singlete, 9H), 1,13-1,24 ppm (9H), 1,39-1,44 ppm (12H), ppm 2,87 (multiplete, 1H), 2,94 ppm (multiplete, 1H), 3,06 (multiplete, 1H), 3,96 ppm (multiplete, 1H), 4,12 ppm (multiplete, 1H), 4,22 ppm (multiplete, 1H), 5,91 (singlete, 1H).

5 Ejemplo 3-b

Se disuelven 582 mg del compuesto (III), con G = t-butildimetilsililo y L = acetoxi, en 3 ml de tetrahidrofurano anhidro en presencia de 219 mg de polvo de cinc activado bajo una atmósfera inerte de argón. Se añaden 14 ml de una solución de 700 mg del compuesto (Ic) (como racemato) gota a gota durante un tiempo de 50 minutos a la suspensión, se agitan magnéticamente y se calientan a reflujo en un baño a +90°C. Después la mezcla se calienta a reflujo durante 30 minutos más. Se deja enfriar a temperatura ambiente bajo agitación durante 15 minutos. La mezcla se enfría a 0°C, a continuación, se añaden 40 ml de un tampón de fosfato a pH 6,5, para precipitar un sólido cristalino blanco. El tetrahidrofurano se elimina de la mezcla por evaporación a presión reducida. La solución acuosa obtenida se extrae tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lava una vez con agua y se seca con sulfato de sodio durante 12 horas a -10°C.

La solución seca se evapora a continuación y el producto de reacción en bruto se purifica por cromatografía en una columna MPLC con gel de sílice (columna: Biotage cartucho 50 g KP-SIL Snap Flash, caudal de 30 ml/min) eluyendo con una solución de ciclohexano/acetato de etilo 8/2 v/v, se obtienen 746 mg de producto (IIId).

¹HRMN-CDCl₃ - 300 MHz: la caracterización del compuesto (IIId) por ¹HRMN se puede superponer a la descrita en el ejemplo 2-a.

25 Ejemplo 3-c

Se sigue el procedimiento del ejemplo 3-a pero utilizando 102 mg del compuesto (III), con G = t-butildimetilsililo y L = acetoxi, en presencia de 29 mg de cinc en polvo activado y 73 mg de compuesto (Id) (forma intermedia) en lugar de (Ic).

Después de la purificación cromatográfica descrita en el ejemplo 2, se obtienen 70 mg de producto (IIId).

¹HRMN-CDCl₃ - 300 MHz: la caracterización del compuesto (IIId) ¹HRMN se puede superponer a la descrita en el ejemplo 2-a.

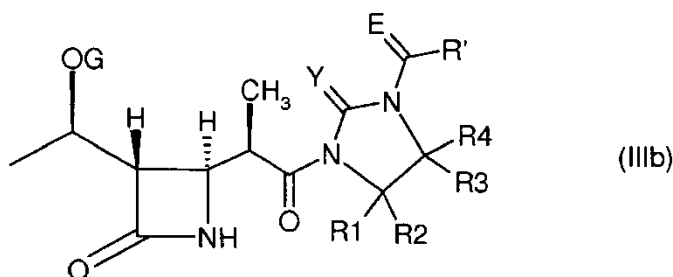
35 Ejemplo 4

Preparación del compuesto de fórmula (II), con G = t-butildimetilsililo

Se añaden en agitación 355 mg de peróxido de hidrógeno al 37% (3,12 mmol) seguido de 71 mg de hidróxido de litio monohidratado (1,8 mmol) a una solución 0,05 M que consiste en 300 mg (0,65 mmol) del compuesto (IIb), con G = t-butildimetilsililo, Y y E iguales a oxígeno, R' = etilo, R₁ = R₂ = R₃ = R₄ = metilo, se disuelven en una solución que consiste en tetrahidrofurano/agua = 3/1 v/v enfriada a 0°C. La mezcla se agita durante 1 hora a 0°C, controlando la desaparición del sustrato (IIb) por TLC (eluyente ciclohexano/acetato de etilo = 8/2 v/v). Al final de la reacción se añade suficiente sulfato de sodio para eliminar los peróxidos, evaluado con papel de almidón-yodo. El tetrahidrofurano se evapora a continuación en un evaporador rotativo y la fase acuosa se acidifica con ácido clorhídrico acuoso al 10% p/p hasta un precipitado blanco que se extrae con tres porciones de 10 ml de acetato de etilo. La solución orgánica obtenida se seca sobre sulfato de sodio y se evapora en un evaporador rotativo para obtener 190 mg del compuesto de fórmula (II) en forma sólida.

$$\begin{array}{c}
 \text{O} \\
 || \\
 \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{C}-\text{N} \\
 | \\
 \text{X} \\
 \text{R}_1 \quad \text{R}_2 \quad \text{Y} \quad \text{E} \\
 \diagdown \quad \diagup \quad || \quad || \\
 \text{N} \quad \text{N} \\
 / \quad \backslash \quad \backslash \quad / \\
 \text{R}_4 \quad \text{R}_3 \quad \text{R}
 \end{array}
 \quad (I)$$
CC(=O)N1C(=Y)N(C(=O)C)C1(C)CCC(=O)N1C(=Y)N(C(=O)C)C1(C)CCC(=O)N1C(=Y)N(C(=O)C)C1(R1)(R2)C(R3)(R4)C(X)CC[C@H](X)C(=O)N1C(=Y)N(C(=O)[C@H](X)C)C1(R2)C(R3)C(R1)C(R4)C1

10



en la que Y, E, R₁, R₂, R₃ y R₄ tienen los significados descritos para los compuestos (I) según la reivindicación 1, G se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), metoximetilo, metiltimetilo, alilo, propargilo, metoxietoximetilo, dialquil(C₁-C₉)borilo, 9-borabicyclonon-9-ilo, 2,2,2-tricloroetoximetilo, tetrahidropirano, etilos sustituidos seleccionados de entre 1-etoxietilo, 1-metil-1-metoxietilo, tricloroetilo, por lo tanto metilos sustituidos con arilos seleccionados de entre fenilmetilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, p-metoxifenilmetilo, o-nitrofenilmetilo, p-nitrofenilmetilo, p-clorofenilmetilo, y además sililos sustituidos seleccionados de entre el grupo trimetilsililo, trietilsililo, t-butildimetilsililo o t-butildifenilsililo, y además formilo, alcanoilo (C₁-C₅), alcanoilo (C₁-C₃) halogenado, ariloilo seleccionado de entre benzoilo, p-metilbenzoilo, naftoilo, y además alcoxi (C₁-C₄)carbonilo, etoxycarbonilo halogenado, alqueniil (C₃-C₅) carbonilo y arilmetoxycarbonilo, mientras que R' se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, alquilo (C₄-C₉) alifático, alquilo (C₃-C₉) alicíclico, arilo, heteroarilo, alquil (C₁-C₃)arilo, alquil (C₁-C₃)heteroarilo, alquiloxi (C₁-C₉) alifático, alquiloxi (C₃-C₉) alicíclico, ariloxi, heteroariloxi, alquiloxi (C₁-C₃)arilo, heteroariloxi, alquiloxi (C₁-C₃) heteroarilo, alquiltio (C₁-C₉) alifático, alquiltio (C₃-C₉) alicíclico, ariltio, heteroariltio, alquiltio (C₁-C₃)arilo, heteroariltio, alquiltio (C₁-C₃) heteroarilo.

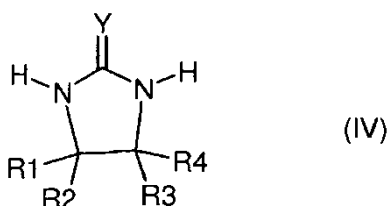
6. Compuestos según la reivindicación 5, en los que Y y E se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste en oxígeno y azufre.

7. Compuestos según la reivindicación 5, en los que E es igual a oxígeno, R' es etilo y G se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, trimetilsililo, trietilsililo, t-butildimetilsililo y t-butildifenilsililo.

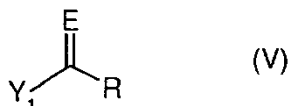
8. Compuestos según la reivindicación 5, en los que Y y E son iguales a oxígeno, R' es etilo y G es hidrógeno.

9. Compuestos según la reivindicación 5, en los que Y y E son iguales a oxígeno, R₁, R₂, R₃ y R₄ son iguales a metilo, R' es etilo y G es t-butildimetilsililo.

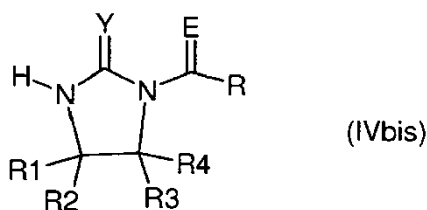
10. Procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 partiendo de un compuesto de fórmula (IV),



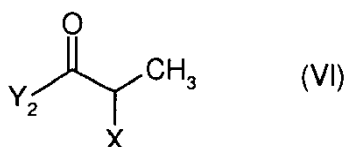
en la que Y, R₁, R₂, R₃ y R₄ tienen el significado descrito para los compuestos de fórmula (I), que se hace reaccionar con hasta uno o menos de un equivalente molar de un derivado activado de fórmula (V),



en la que E y R tienen el significado descrito para los compuestos de fórmula (I), mientras que Y₁ es un grupo nucleófilo típico de reacciones de acilación, en presencia de una base seleccionada de entre hidruros de metal alcalino, derivados de alquil (C₁-C₄)litio, derivados de aril-litio, derivados de heteroaril-litio y metales alcalinos, en por lo menos un disolvente aprótico inerte, preferentemente seleccionado de entre tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, hidrocarburos C₆ alicíclicos, hidrocarburos (C₆-C₁₀) alifáticos, benceno, alquil (C₁-C₃)benceno sustituido, dialquil (C₁-C₃)benceno sustituido, trialquil (C₁-C₃) benceno sustituido, hidrocarburos (C₁-C₃) halogenados alifáticos, glima, diglima, dialquil (C₁-C₄) éteres, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona y hexametilfosforamida, a temperaturas entre -80°C y +50°C, para obtener el compuesto intermedio (IV bis)



que, incluso no aislado, se hace reaccionar con un equivalente adicional de una base seleccionada entre los mencionados en un disolvente aprótico inerte, posiblemente en mezcla con otros disolventes del mismo tipo añadiendo a continuación al menos un equivalente molar de un derivado de 2-halopropionilo (VI)



en el que X tiene el mismo significado que para los compuestos de fórmula (I) y Y₂ es un grupo nucleófilo típico de reacciones de acilación, a temperaturas entre -80°C y +50°C, para aislar el compuesto (I).

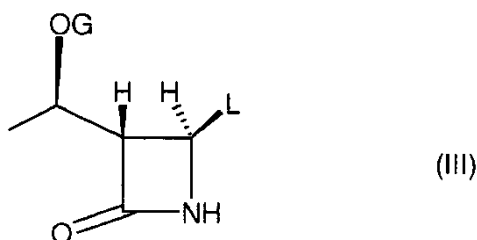
11. Procedimiento según la reivindicación 10 para la preparación de los compuestos (Ic), (Id), (Ie) y (If) de la reivindicación 4, cuando el reactivo (V) coincide con el reactivo (VI).

12. Procedimiento según la reivindicación 10 para la preparación de los compuestos (Ic), (Id), (Ie) y (If) de la reivindicación 4, en el que cuando el reactivo (V) coincide con el reactivo (VI) y ambos son racémicos u ópticamente puros pero son enantiómeros mutuos, los estereoisómeros formados se separan por cromatografía y se obtienen como racematos o como estereoisómeros puros.

13. Procedimiento para invertir la configuración de los estereocentros que unen el sustituyente X en los compuestos (Ic), (Id), (Ie) y (If) según la reivindicación 4, mediante reequilibrio ácido catalizado seguido de aislamiento, por métodos cromatográficos conocidos, de los productos diastereoisoméricos resultantes.

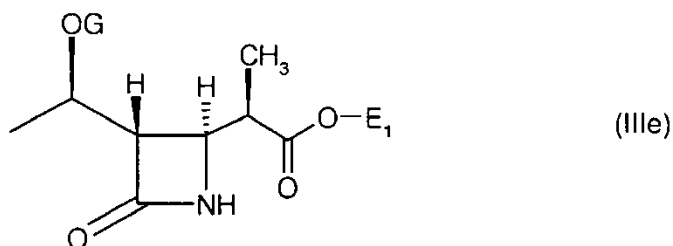
14. Procedimiento según la reivindicación 13 en el que los compuestos (Ic), (Id), (Ie) y (If) presentan sustituyentes R₁, R₂, R₃ y R₄ idénticos, coincidiendo la forma intermedia resultante (d), con (If), que se transforma en el racemato (Ic) + (Ie) correspondiente.

15. Procedimiento para preparar los compuestos (IIIb) según la reivindicación 5, en el que un compuesto de fórmula (I) de la reivindicación 1 reacciona, según la reactividad de tipo Reformatsky, en presencia de un agente reductor, con un compuesto de fórmula (III),



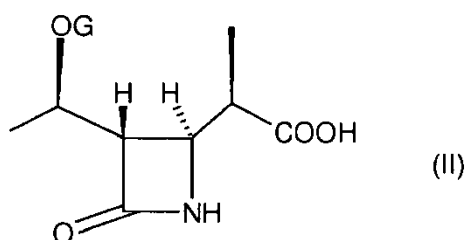
en la que G tiene el significado descrito para los compuestos de fórmula (IIIb), mientras que L es un ligando nucleófilo seleccionado de entre el grupo que consiste en halógeno, formiloilo, acetoxi, alquil (C₂-C₅)carbonilo, cicloalquil (C₃-C₉)carbonilo, aciloxi (C₁-C₅) seleccionado de entre insaturados y halogenados en posición adyacente al carbonilo, arilcarbonilo, alquil (C₁-C₇)sulfonilo, arilsulfonilo, alquil (C₁-C₇)sulfonilo, arilsulfonilo, alquil (C₁-C₇)sulfenilo y arilsulfenilo, alquil (C₁-C₇)sulfenilo y arilsulfenilo en los que se utiliza el cinc en polvo de 1 a 5 equivalentes molares con respecto al sustrato (III), y el compuesto (I) de 0,5 a 3 equivalentes molares con respecto al sustrato (III), a temperaturas entre -50°C y +150°C, preferentemente entre 0°C y +100°C.

16. Procedimiento para preparar los compuestos intermedios de fórmula (IIIe),



5 en la que G tiene el significado definido para los compuestos de fórmula (IIIb) según la reivindicación 5, mientras que E₁ se selecciona de entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), alilo, arilmetilo, diarilmetilo, triarilmetilo, en el que el compuesto intermedio (IIIb) según la reivindicación 5 se hace reaccionar con un alcoholato seleccionado de entre el grupo que consiste en alcoholatos (C₁-C₄) alifáticos, arilmetoxilatos, diarilmetoxilatos, triarilmetoxilatos de un metal alcalino, y se deja reaccionar durante aproximadamente 1 hora a una temperatura entre -20°C y +50°C.

17. Procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (II),



10 en la que G tiene el significado definido para los compuestos de fórmula (IIIb) según la reivindicación 5, en el que un compuesto incluido en dicha fórmula (IIIb) se transforma en el compuesto de fórmula (II) haciendo reaccionar el peróxido de hidrógeno, de 1 a 20 equivalentes molares con respecto al sustrato (IIIb), en presencia de un hidróxido de metal alcalino, de 1 a 10 equivalentes molares con respecto al sustrato (IIIb), en disolventes orgánicos acuosos
 15 seleccionados de entre dioxano, tetrahydrofurano, N,N-dimetilformamida, alcohol (C₁-C₄) alifático, N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidona, a una temperatura de reacción entre -10°C y +30°C, añadiendo un agente reductor a la terminación de la reacción.