

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 412 981**

51 Int. Cl.:

C07F 9/58 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.01.2006 E 10001846 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2013 EP 2196468**

54 Título: **Síntesis exo- y diastereo-selectiva de análogos de himbacina**

30 Prioridad:

14.01.2005 US 644464 P

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

15.07.2013

73 Titular/es:

**MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)
126 East Lincoln Avenue
Rahway, NJ 07065-0907 , US**

72 Inventor/es:

**WU, GEORGE G.;
SUDHAKAR, ANANTHA;
WANG, TAO;
XIE, JI;
CHEN, FRANK XING;
POIRIER, MARC;
HUANG, MINGSHENG;
SABESEN, VIJAY;
KWOK, DAW-LONG;
CUI, JIAN;
YANG, XIAOJING;
THIRUVENGADAM, TIRUVETTIPURAM K. y
LIAO, JING**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 412 981 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

Síntesis exo- y diastereo-selectiva de análogos de himbacina

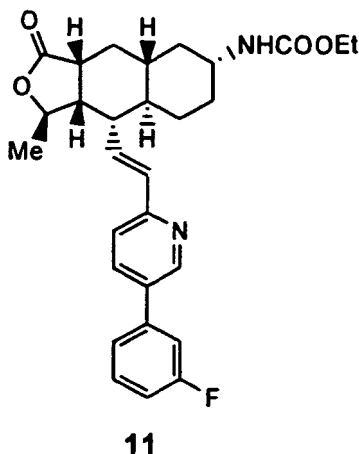
Campo de la invención

5 La presente solicitud divulga un procedimiento de preparación de intermedios para la preparación de análogos de himbacina útiles como antagonistas del receptor de trombina. La invención divulgada en el presente documento está relacionada con lo que se divulga en las solicitudes de patente en trámite, junto con la presente, que corresponden a las siguientes solicitudes de patente provisionales: nº de serie 60/643.932; nº de serie 60/643.927; y nº de serie 60/644.428, habiéndose presentado las cuatro solicitudes en la misma fecha.

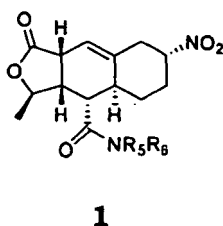
Antecedentes de la invención

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

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



Este compuesto es un antagonista del receptor de trombina biodisponible por vía oral, derivado de himbacina. El Compuesto **11** se puede sintetizar a partir del Compuesto **1**:



20

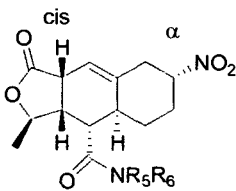
en el que cada uno de R_5 y R_6 está seleccionado de forma independiente del grupo que consiste en H, grupos alquilo, alquenoilo, alquínilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo y heteroarilo.

25 Los procedimientos para la síntesis de antagonistas del receptor de trombina análogos de himbacina similares se divulgan en la patente de Estados Unidos nº 6.063.847, y en la publicación de Estados Unidos nº 2003/0216437, los procedimientos de utilización de los antagonistas del receptor de trombina se divulgan en la publicación de Estados Unidos nº 2004/0192753, y la síntesis de la sal bisulfato de un análogo de himbacina particular se divulga en la publicación de Estados Unidos nº 2004/0176418. Un procedimiento de preparación del Compuesto **11** a partir del Compuesto **1** proporciona un rendimiento mejorado y la eliminación de la necesidad de un intermedio quiral.

30 En los documentos US 2004/0157236 y EP 1036 072 se han divulgado Compuestos Intermedios útiles para la síntesis de análogos de himbacina.

Sumario de la invención

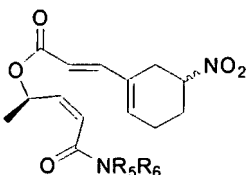
Se describe un procedimiento a ejemplar de preparación del Compuesto 1:



1

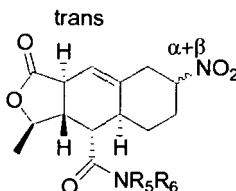
comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

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



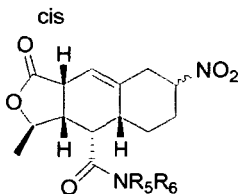
2

10 en el que cada R₅ y R₆ está seleccionado de forma independiente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenoilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo, grupos heterocíclicos y heteroarilo, o R₅ y R₆, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un compuesto heterocíclico de 3 a 6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos, para producir una primera mezcla de exo isómeros



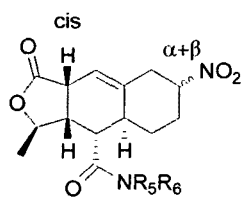
29,

teniendo dichos isómeros una unión de anillo trans-[5,6] y endo isómeros:



29A;

- 15 (b) epimerizar dicha unión de anillo trans-[5,6] en el Compuesto 29 mediante el tratamiento de dicha primera mezcla con una primera base para producir una segunda mezcla que comprende unión de anillo cis-[5,6]-nitro-isómero α y unión de anillo cis-[5,6]-nitro-isómero β del Compuesto 30:

**30;**

y

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

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

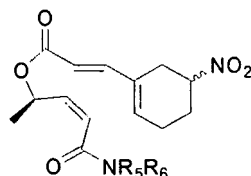
En otra realización descrita, dicho primer disolvente está seleccionado del grupo que consiste en xileno, N-metilpirrolidinona, dimetilsulfóxido, difeniléter, dimetilacetamida y mezclas de 2 o más de los mismos.

- 10 En otra realización descrita, dicha temperatura está comprendida entre aproximadamente 70 y aproximadamente 190 °C, preferentemente está comprendida entre aproximadamente 80 y aproximadamente 170 °C, más preferentemente está comprendida entre aproximadamente 100 y aproximadamente 160 °C, aun más preferentemente está comprendida entre aproximadamente 120 y aproximadamente 150 °C.

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

En otra realización descrita, dicho segundo disolvente está seleccionado del grupo que consiste en alcoholes, éteres, cetonas, ésteres, xileno, N-metilpirrolidinona, y mezclas de 2 o más de los mismos.

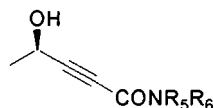
Se describe un procedimiento a ejemplar de preparación del Compuesto **2**:

**2**

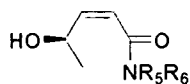
20

en el que cada R_5 y R_6 está seleccionado de forma independiente del grupo que consiste en H, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo, grupos heterocíclicos y heteroarilo, o R_5 y R_6 , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un compuesto heterocíclico de 3 a 6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos, comprendiendo dicho procedimiento:

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

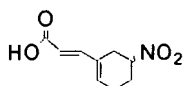
**3;**

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



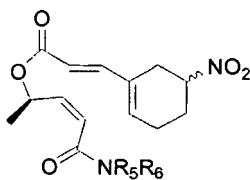
4; y

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



5 para proporcionar el Compuesto **2**.

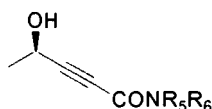
Se describe un procedimiento ejemplar de preparación del Compuesto **2**:



2,

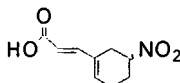
10 en el que cada R_5 y R_6 está seleccionado de forma independiente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenoilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heterocíclico y grupos heteroarilo, o R_5 y R_6 , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un compuesto heterocíclico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

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



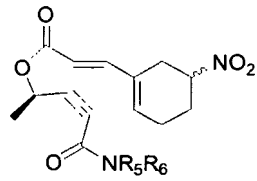
3;

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



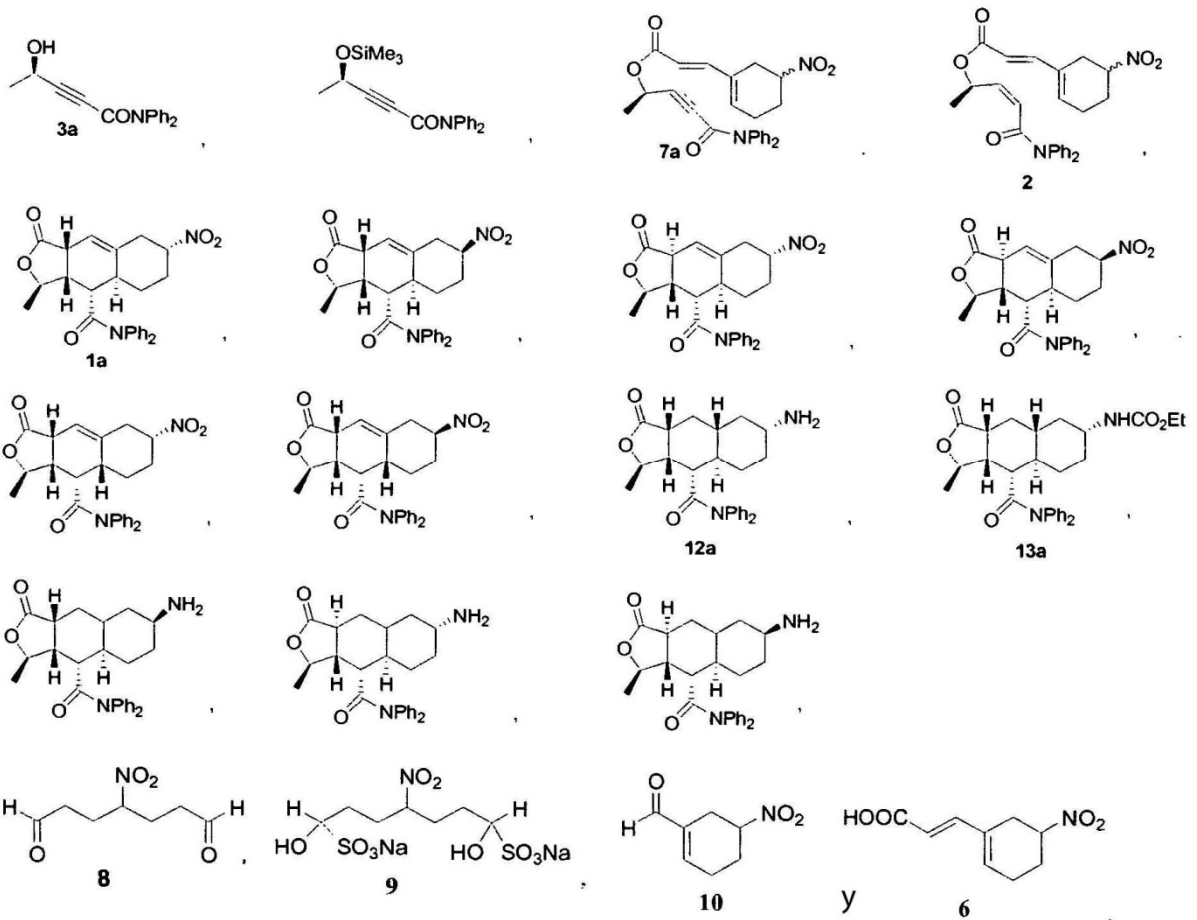
6;

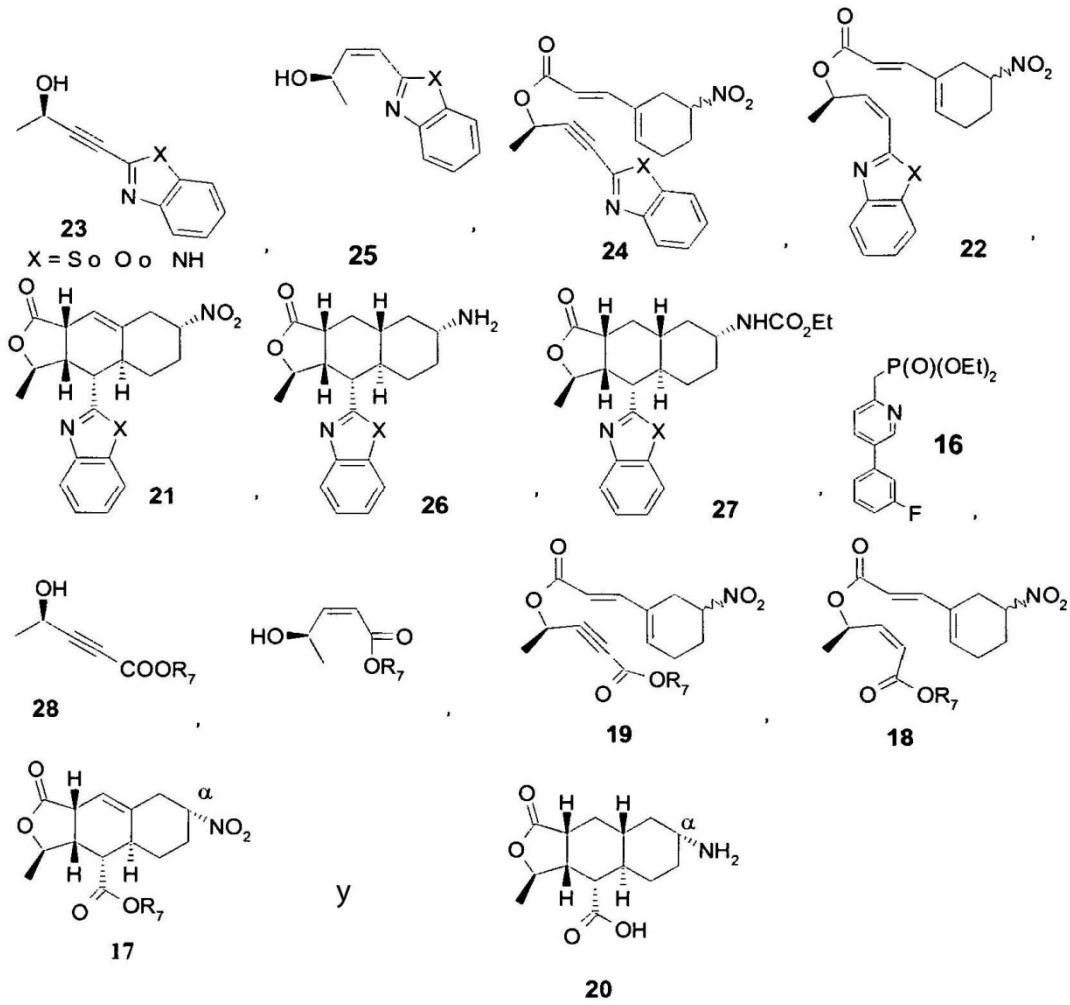
(c) reducir el Compuesto **7** para producir el Compuesto **2**:



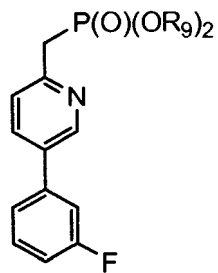
7.

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





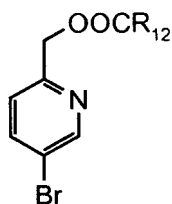
La presente invención proporciona un procedimiento de preparación del Compuesto 16:



16,

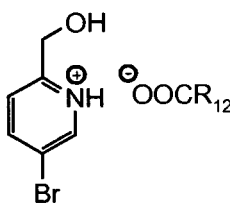
comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

- 5 (a) tratar N-óxido de 5-bromo-2-metilpiridina con un anhídrido para producir el Compuesto **35**:



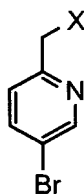
35;

(b) tratar el Compuesto **35** con un alcohol a temperatura elevada para producir el Compuesto **36**:



36;

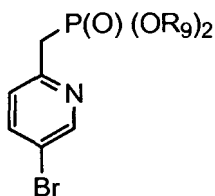
(c) tratar el Compuesto **36** con un reactivo con grupo saliente para producir el Compuesto **37**:



37;

5

(d) tratar el Compuesto **37** con un reactivo con fosfito para producir el Compuesto **38** o una sal del mismo:



38;

y

(e) tratar el Compuesto **38** con $3\text{-FC}_6\text{H}_4\text{B}(\text{OR}_{11})_2$ para producir el Compuesto **16** usando PdL_n o Pd/C :

en el que

- 10 R_9 está seleccionado del grupo que consiste en alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, arilo, heteroarilo y arilalquilo;
 R_{11} está seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, arilo y heteroarilo;
 R_{12} es grupo aromático, metilo o metilo trihalogenado;
X es un grupo saliente seleccionado del grupo que consiste en halógenos, ésteres, sulfonatos y fosfatos;
- 15 L es PR'_3 o NR''_3 , donde R' está seleccionado de alquilo, arilo y alquilarilo, y R'' está seleccionado del grupo que consiste en alquilo, arilo y alquilarilo; y

n está comprendida entre 0 y 8.

Se tendrá una comprensión más detallada de la invención a partir de la siguiente descripción detallada de la invención.

Descripción de la invención

5 Las siguientes definiciones y términos se usan en el presente documento o, de otra forma, son conocidos por el experto. Salvo cuando se indique lo contrario, las definiciones son aplicables a lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones. Para describir la misma estructura pueden utilizarse de manera indistinta nombres químicos, nombres comunes y estructuras químicas. Estas definiciones son de aplicación independientemente de si un término se usa por sí mismo o en combinación con otros términos, a menos que se indique lo contrario. Por ello, la definición de "alquilo" es aplicable a "alquilo" así como también a las porciones "alquilo" de "hidroxialquilo", "haloalquilo", "alcoxi" y similares.

10 A menos que se conozca, se indique o se muestre de otro modo que es lo contrario, el punto de unión para un sustituyente de múltiples términos (dos o más términos que se combinan para identificar un solo resto) a una estructura en cuestión es a través del último término citado del sustituyente de múltiples términos. Por ejemplo, un sustituyente cicloalquilalquilo se une a una estructura deseada a través de la última porción "alquilo" del sustituyente (por ejemplo, estructura-alquil-cicloalquilo).

La identidad de cada variable que aparece más de una vez en una fórmula se puede seleccionar de forma independiente de la definición para esa variable, a menos que se indique lo contrario.

20 A menos que se indique, se muestre, o se sepa de otro modo que es lo contrario, todos los átomos ilustrados en las fórmulas químicas para compuestos covalentes poseen valencias normales. Así, los átomos de hidrógeno, enlaces dobles, enlaces triples y estructuras de anillo no deben ser ilustrados expresamente en una fórmula química general.

25 Cuando sea apropiado, los enlaces dobles pueden representarse mediante la presencia de paréntesis alrededor de un átomo en una fórmula química. Por ejemplo, una funcionalidad carbonilo, $-CO-$, también pueden representarse en una fórmula química mediante $-C(O)-$, o $-C(=O)-$. Un experto en la técnica será capaz de determinar la presencia o ausencia de enlaces dobles (y triples) en una molécula unida covalentemente. Por ejemplo, se reconoce fácilmente que una funcionalidad carboxilo pueden representarse mediante $-COOH$, $-C(O)OH$, $-C(=O)OH$ o $-CO_2H$.

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

30 Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" significa un grupo hidrocarbonado alifático que puede ser lineal o ramificado y que comprende de 1 a aproximadamente 24 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo preferentes comprenden de 1 a aproximadamente 15 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo más preferentes comprenden de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. "Alquilo inferior" significa grupos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono en la cadena. "Ramificado" significa que uno o más grupos alquilo inferior tales como metilo, etilo o propilo están unidos a una cadena alquilo lineal. El alquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halo, arilo, cicloalquilo, ciano, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, amino, $-NH(\text{alquilo})$, $-NH(\text{cicloalquilo})$, $-N(\text{alquilo})_2$ (cuyos alquilos pueden ser iguales o diferentes), carboxi y $-C(O)O\text{-alquilo}$. Ejemplos no limitantes de grupos alquilo adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, heptilo, nonilo, decilo, fluorometilo, trifluorometilo y ciclopropilmetilo.

40 "Alqueno" significa un grupo hidrocarbonado alifático (cadena de carbonos lineal o ramificada) que comprende uno o más enlaces dobles en la cadena y que puede estar conjugado o no conjugado. Grupos alqueno útiles pueden comprender de 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono en la cadena, preferentemente de 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena, y más preferentemente de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. El grupo alqueno puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, cicloalquilo, ciano y alcoxi. Ejemplos no limitantes de grupos alqueno adecuados incluyen etenilo, propenilo, n-butenilo, 3-metilbutenilo y n-pentenilo.

Cuando una cadena alquilo o alqueno una otras dos variables y, por tanto, sea bivalente, se utilizan los términos alquileno y alquenileno, respectivamente.

50 "Alcoxi" significa un grupo alquil-O- en el cual el grupo alquilo es como se ha descrito anteriormente. Grupos alcoxi útiles pueden comprender de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono, preferentemente de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono. Ejemplos no limitantes de grupos alcoxi adecuados incluyen metoxi, etoxi e isopropoxi. El grupo alquilo del alcoxi está unido a un resto adyacente a través del oxígeno del éter.

55 El término "cicloalquilo", tal como se usa en el presente documento, significa un anillo carbocíclico no sustituido o sustituido, saturado, estable, no aromático y químicamente factible que tiene preferentemente de tres a quince átomos de carbono, más preferentemente, de tres a ocho átomos de carbono. El radical del anillo de carbono del cicloalquilo está saturado y puede condensarse, por ejemplo, benzocondensarse, con uno a dos anillos cicloalquilo,

aromáticos, heterocíclicos o heteroaromáticos. El cicloalquilo puede estar unido en cualquier átomo de carbono endocíclico que dé como resultado una estructura estable. Los anillos carbocíclicos preferentes tienen de cinco a seis carbonos. Ejemplos de radicales cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o similares.

- 5 "Alquinilo" significa un grupo hidrocarbonado alifático que comprende al menos un triple enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado y que comprende aproximadamente 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono en la cadena. Grupos alquinilo preferentes tienen aproximadamente 2 a aproximadamente 10 átomos de carbono en la cadena; y más preferentemente aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior tales como metilo, etilo o propilo están unidos a una
- 10 cadena alquinilo lineal. Ejemplos no limitantes de grupos alquinilo adecuados incluyen etinilo, propinilo, 2-butinilo, 3-metilbutinilo, n-pentinilo y decinilo. El grupo alquinilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada sustituyente de forma independiente del grupo que consiste en alquilo, arilo y cicloalquilo.

- 15 El término "arilo", tal como se usa en el presente documento, significa un sistema de anillos sustituidos o no sustituidos, aromáticos, mono- o bicíclicos, carbocíclicos químicamente factibles que tiene de uno a dos anillos aromáticos. El resto arilo generalmente tendrá de 6 a 14 átomos de carbono, siendo todos los átomos de carbono sustituidos disponibles del resto arilo posibles puntos de unión. Ejemplos representativos incluyen fenilo, tolilo, xililo, cumenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, indenilo o similares. Si se desea, el resto carbocíclico puede estar sustituido con uno a cinco, preferentemente, uno a tres, restos, tales como mono- a pentahalo, alquilo, trifluorometilo, fenilo, hidroxilo, alcoxi, fenoxi, amino, monoalquilamino, dialquilamino, o similares.
- 20

- "Heteroarilo" significa un sistema de anillos aromáticos monocíclico o multicíclico de aproximadamente 5 a aproximadamente 14 átomos de anillo, preferentemente aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de anillo, en los que uno o más de los átomos en el sistema de anillos es/son átomos que no son carbono, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre. Los grupos heteroarilo mono- y policíclicos (por ejemplo, bicíclicos) pueden estar no
- 25 sustituidos o sustituidos con una pluralidad de sustituyentes, preferentemente uno a cinco sustituyentes, más preferentemente, uno, dos o tres sustituyentes (por ejemplo, mono- a pentahalo, alquilo, trifluorometilo, fenilo, hidroxilo, alcoxi, fenoxi, amino, monoalquilamino, dialquilamino o similares). De forma típica, un grupo heteroarilo representa un grupo cíclico químicamente factible de cinco o seis átomos, o un grupo bicíclico químicamente factible de nueve o diez átomos, al menos uno de los cuales es carbono, y que tiene al menos un átomo de oxígeno, azufre o nitrógeno que interrumpe un anillo carbocíclico que tiene una cantidad suficiente de electrones π (π) para proporcionar carácter aromático. Grupos heteroarilo (heteroaromáticos) representativos son grupos piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, furanilo, benzofuranilo, tienilo, benzotienilo, tiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, isotiazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, oxazolilo, pirrolilo, isoxazolilo, 1,3,5-triazinilo e indolilo.
- 30

- El término "anillo heterocíclico" o "heterociclo", tal como se usa en el presente documento, significa un anillo no
- 35 sustituido o sustituido, saturado, insaturado o aromático, químicamente factible, que comprende átomos de carbono y uno o más heteroátomos en el anillo. Los anillos heterocíclicos pueden ser monocíclicos o policíclicos. Los anillos monocíclicos preferentemente contienen de tres a ocho átomos en la estructura del anillo, más preferentemente, cinco a siete átomos. Los sistemas del anillo policíclicos que consisten en dos anillos preferentemente contienen de seis a dieciséis átomos, más preferentemente, diez a doce átomos. Los sistemas del anillo policíclicos que consisten
- 40 en tres anillos contienen preferentemente de trece a diecisiete átomos, más preferentemente, catorce o quince átomos. Cada anillo heterocíclico tiene al menos un heteroátomo. A menos que se indique lo contrario, cada uno de los heteroátomos pueden estar seleccionados, de forma independiente, del grupo que consiste en átomos de nitrógeno, azufre y oxígeno.

- Los términos "Hal", "halo", "halógeno" y "haluro", tal como se usan en el presente documento, significan un radical
- 45 átomo de cloro, bromo, flúor o yodo. Los cloruros, bromuros y fluoruros son haluros preferentes.

El término "carbonato", tal como se usa en el presente documento, se entiende que incluye bicarbonatos.

El término "isómero", tal como se usa en el presente documento, se entiende que significa uno de dos o más moléculas que tienen la misma cantidad y tipo de átomos y, por ello el mismo peso molecular, aunque difieren con respecto a la disposición o configuración de los átomos.

- 50 El término "epimerizar", tal como se usa en el presente documento se entiende que significa convertir un isómero en otro, donde lo que difiere entre los dos isómeros es la posición relativa de un H unido.

El término "precipitar", tal como se usa en el presente documento, se entiende que significa salir de una solución como un sólido.

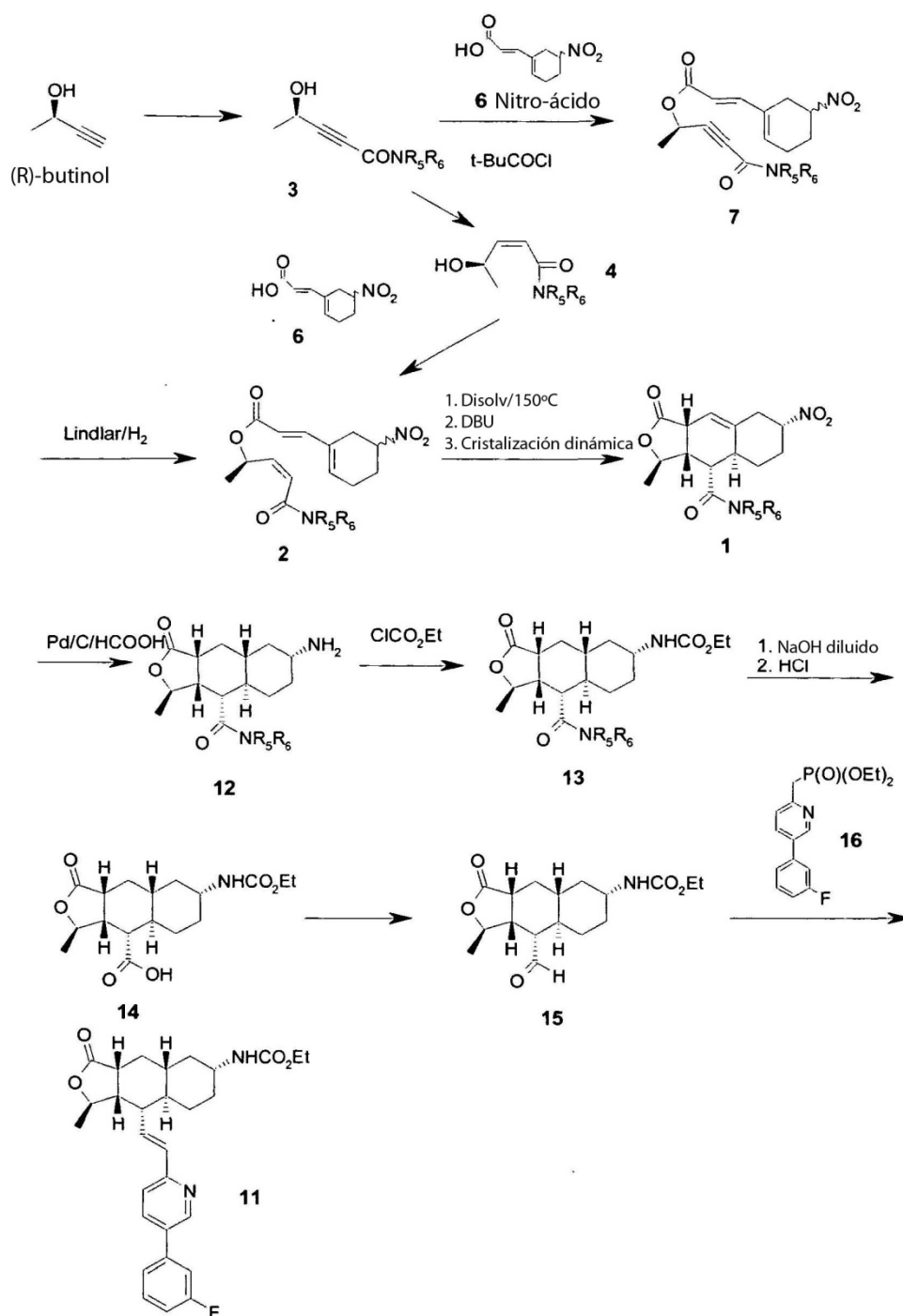
- El término "resolución dinámica", tal como se usa en el presente documento, se entiende que significa un
- 55 procedimiento en el que una conversión de un primer isómero en un segundo isómero del mismo compuesto en una solución es favorecida termodinámicamente por la reducción del segundo isómero de la solución por precipitación del segundo isómero.

Se definen las siguientes abreviaturas: EtOH es etanol; Me es metilo; Et es etilo; Bu es butilo; *n*-Bu es butilo *normal*, *t*-Bu es *terc*-butilo, OAc es acetato; KO*t*-Bu es *terc*-butóxido de potasio; NBS es *N*-bromosuccinimida; NMP es 1-metil-2-pirrolidiona; DMAP es 4-dimetilaminopiridina; THF es tetrahidrofurano; DBU es 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno; DMA es *N,N*-dimetilacetamida; *n*-Bu₄NBr es bromuro de tetrabutilamonio; *n*-Bu₄NOH es hidróxido de tetrabutilamonio; *n*-Bu₄NH₂SO₄ es sulfato hidrogenado de tetrabutilamonio; y "equiv." o "eq." significa equivalentes.

"n", tal como se usa en el presente documento, se entiende que es un número entero que tiene un valor que es inclusivo del intervalo mencionado a continuación del mismo. Así "n" está comprendida entre 0 y 4" y "n varía 0-4" ambos significan que n puede tener cualquiera de los valores 0, 1, 2, 3 o 4.

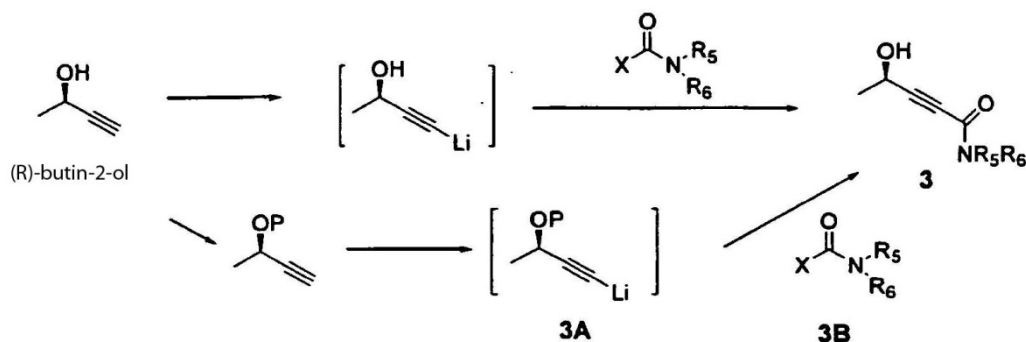
Síntesis generales

10 El siguiente esquema resume el enfoque basado en la resolución dinámica para sintetizar el Compuesto **11** a partir de (R)-butinol:



se puede convertir (R)-butinol en la amida **3** mediante cualquiera de los dos Procedimientos **A** o **B**:

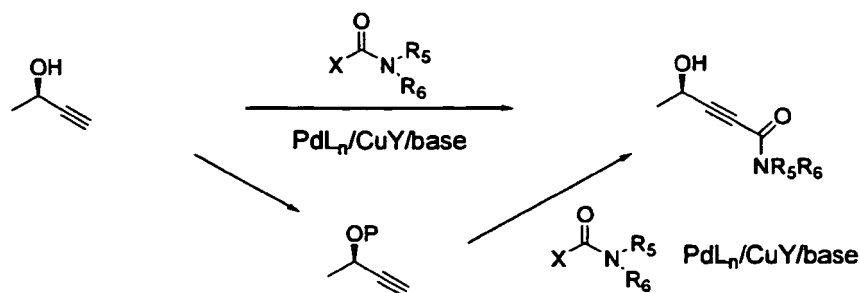
Preparación de Amida-Procedimiento A:



5

P = grupo protector tal como THP, SiR¹R²R³

Preparación de Amida-Procedimiento B:



10

En cada uno de los procedimientos **A** y **B**, P es un grupo protector, por ejemplo THP o SiR¹R²R³, en el que R¹-R³ puede ser H, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, grupos heterocíclicos y grupos heteroarilo, Y está seleccionado del grupo que consiste en Cl, Br, I, y R^{'''}COO, donde R^{'''} está seleccionado del grupo que consiste en alquilo, arilo, alquilarilo y arilalquilo, y X es un grupo saliente. A modo de ejemplo, X puede ser halógeno, por ejemplo Cl, Br o I. Como otro ejemplo, X se puede seleccionar de anillos heterocíclicos, tales como imidazoles. I es un ligando y está seleccionado de PR³, donde R['] está seleccionado de alquilo, arilo, alquilarilo y grupos NR³, y R^{''} está seleccionado de grupos alquilo, arilo y alquilarilo. n puede variar de 0-8, y preferentemente varía de 0 a 4.

15

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

20

A continuación, la amida puede convertirse en el Compuesto **2** por medio de cualquiera de dos rutas: a través de alcohol vinílico **4**, o a través de la amida **7**. Por ejemplo, la amida **3** puede combinarse con nitro ácido **6**. En una realización, la amida **3** reacciona con un anhídrido mixto del nitro ácido **6** (preparado a partir de **6** y cloruro de pivaloilo en presencia de una base de terc-amina), en presencia de DMAP para formar el Compuesto **7**. La amida se somete posteriormente a condiciones de hidrogenación para proporcionar el Compuesto **2**. Las condiciones de hidrogenación preferentes incluyen hidrógeno presurizado en presencia de un catalizador de hidrogenación. La presión de hidrógeno puede variar de 136 a 3400 kPa (20 y 500 psi), y se prefiere una presión de 680 kPa (100 psi). El catalizador de hidrogenación puede ser un catalizador de metal noble, por ejemplo catalizador de Lindlar. La hidrogenación se lleva a cabo de forma adecuada en presencia de un disolvente, preferentemente un disolvente aromático tal como tolueno.

30

Los rendimientos en las síntesis descritas anteriormente del Compuesto **3** se pueden mejorar suprimiendo reacciones secundarias o en exceso que pueden producirse a medida que el producto (Compuesto **3**) entra en contacto con sus precursores. Estas reacciones secundarias o en exceso se pueden suprimir disminuyendo el

35

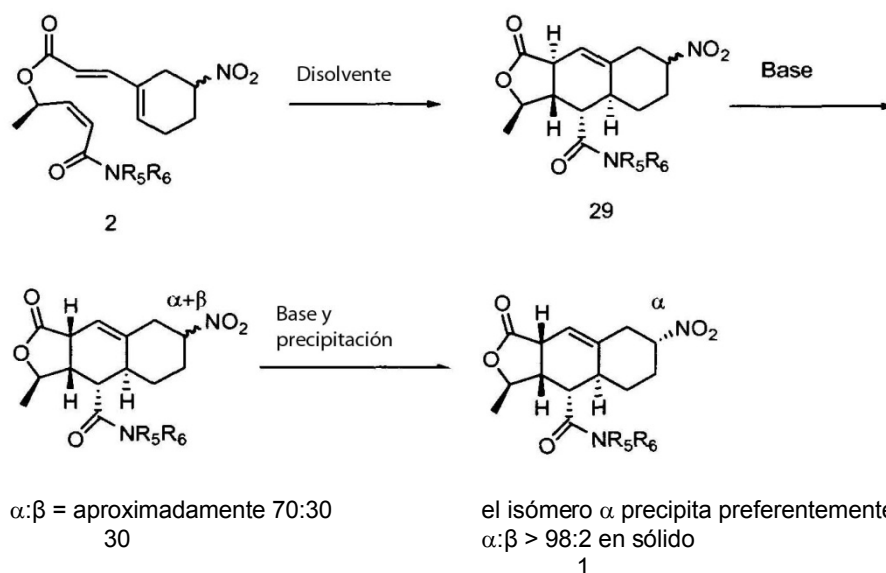
tiempo de residencia de la etapa final del procedimiento (la etapa que da como resultado el Compuesto **3**). Esta reducción del tiempo de residencia se puede conseguir utilizando una operación de flujo adecuada en lugar de una operación discontinua en esta etapa. Los reactantes son introducidos en corrientes de reactantes individuales que se combinan y se mezclan inmediatamente en una etapa de flujo directo. Esto se puede conseguir combinando las corrientes de flujo individuales en un punto cercano a la entrada de una bomba, y bombeando la corriente de reactantes combinada a través de un mezclador estático, seguido de una inactivación inmediata.

De forma alternativa, la amida **3** se puede reducir al alcohol vinílico **4** correspondiente, y, a continuación, se hace reaccionar el alcohol con nitro ácido **6** para proporcionar el Compuesto **2**.

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

La mezcla resultante se resuelve dinámicamente por tratamiento con una base adecuada y cristalización preferente del isómero α deseado utilizando un disolvente adecuado. Las concentraciones de equilibrio de los isómeros α y β en solución son una función del pH de la solución, que se puede modificar mediante la adición de una base adecuada. Por tanto, el isómero β se puede convertir en los isómeros α deseados mediante la adición de una base adecuada. De forma simultánea, en presencia de un disolvente adecuado, el isómero α precipita en la solución como un sólido. En el procedimiento de resolución dinámica, esta precipitación tiende a agotar al isómero α de la solución, llevando el equilibrio del procedimiento de conversión de β en α del isómero β hacia el isómero α en la solución.

Las bases adecuadas para las etapas incluyen, por ejemplo, trietilamina, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno, o mezclas de 2 o más de los mismos. El disolvente adecuado para la cristalización incluye compuestos hidrocarbonados, alcoholes, éteres, cetonas, ésteres, xileno, N-metilpirrolidinona. En algunas realizaciones, el disolvente está seleccionado de etanol, alcohol isopropílico, alcoholes de alcohol arílico, éteres, cetonas, ésteres, xileno, N-metilpirrolidinona y las mezclas de 2 o más de los mismos. De forma ventajosa, la relación exo-endo para el Compuesto **1** puede superar 90:10, y también puede superar 95:5. La relación α : β en la posición nitro puede superar 95:5, y por ejemplo puede ser 98,1:1,5.



El doble enlace carbono-carbono y el grupo nitro del Compuesto **1** se pueden reducir seguidamente en condiciones de reducción adecuadas para proporcionar la amina **12**. Condiciones de reducción adecuadas pueden incluir contacto con un catalizador de hidrogenación, tal como el seleccionado de catalizadores de metales nobles convencionales (por ejemplo, paladio sobre carbón, platino sobre carbón y rodio sobre carbón, o una mezcla de los mismos). La fuente de hidrógeno puede ser gas hidrógeno, ácido fórmico, formiatos y combinaciones de los mismos. También se pueden usar catalizadores múltiples. La amina **12** se puede convertir seguidamente en el carbamato **13** mediante reacción con un haloformiato de alquilo (por ejemplo, cloroformiato de etilo, bromoformiato de etilo o

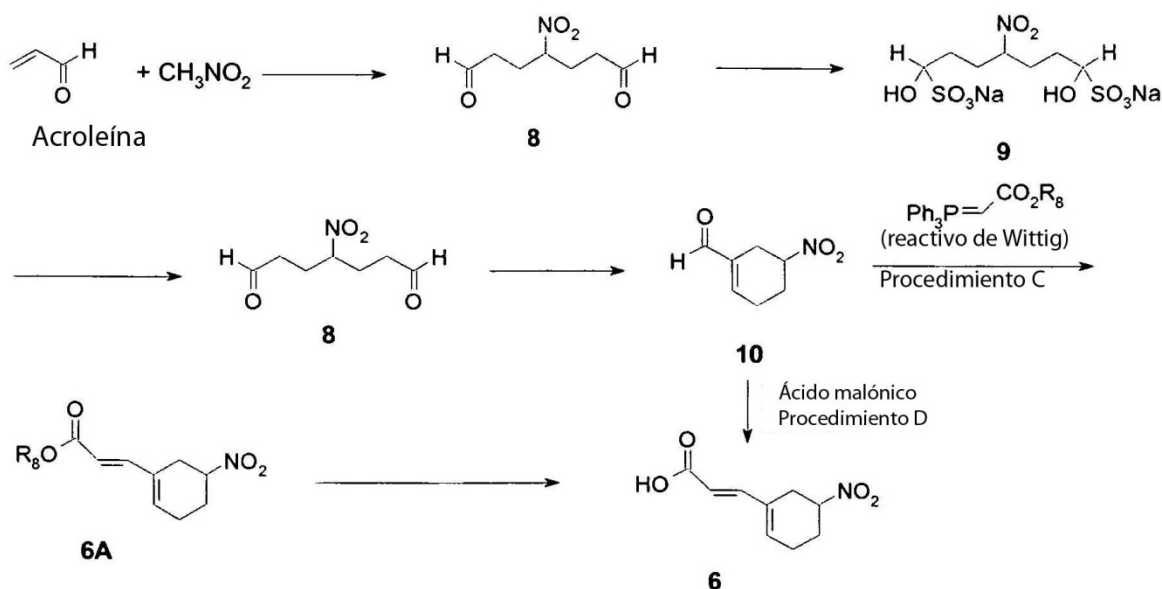
yodoformiato de etilo). El carbamato **13** se puede convertir seguidamente en el ácido de carbamato **14** mediante reacción con una base tal como, por ejemplo, un óxido o hidróxido de metal, carbonato y bicarbonato, donde el metal está seleccionado del grupo que consiste en litio, sodio, potasio y magnesio, seguido por reacción con un ácido mineral. El hidróxido de sodio es una base preferente. El ácido **14** se convierte posteriormente en el aldehído correspondiente **15**, que se hace reaccionar con éster de fósforo **16** para proporcionar el Compuesto **1**.

El Compuesto **6** se puede preparar a partir de acroleína y nitrometano siguiendo el esquema siguiente. El nitrometano se trata con una base inorgánica tal como hidróxido metálico (por ejemplo, LiOH, KOH, NaOH, Ca(OH)₂), carbonato metálico (por ejemplo, Li₂CO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃) y acroleína en un alcohol C₁ a C₈ (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, sec-butanol, t-butanol, pentanoles y octanoles) o una mezcla de alcoholes para proporcionar el Compuesto **8** bruto. Para purificar el Compuesto **8**, el Compuesto **8** bruto se aísla como su sal bisulfito de metal **9** por tratamiento con un reactivo de bisulfito metálico seleccionado de NaHSO₃, KHSO₃, Na₂S₂O₅ y K₂S₂O₅. El compuesto **9** de bisulfito se convierte en el **8** purificado por tratamiento con un compuesto carbonilo alquilo inferior (por ejemplo, acetaldehído, acetona, ácido glioxílico, o una sal de glioxilato), y una base de carbonato (por ejemplo, LiHCO₃, NaHCO₃, KHCO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃) en un sistema bifásico que contiene agua y un disolvente no miscible en agua.

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

Existen dos procedimientos para convertir el Compuesto **10** en el Compuesto **6**, designados en el presente documento como Procedimiento C y Procedimiento D. En el Procedimiento C, el Compuesto **10** se convierte en primer lugar en el Compuesto **6A** haciendo reaccionar **10** con un reactivo de Wittig. El R₈ en el reactivo de Wittig proporcionado en el esquema siguiente, está seleccionado de grupos alquilo o arilalquilo C₁ a C₁₀. A continuación, el Compuesto **6A** se convierte en el Compuesto **6** por medio de una hidrólisis catalizada por bases o ácidos inorgánicos. Las bases inorgánicas aplicables incluyen, aunque sin quedar limitadas a, hidróxido alcalino, carbonato alcalino y bases de fosfato. Los ácidos aplicables incluyen, aunque sin quedar limitados a, ácidos minerales y orgánicos.

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



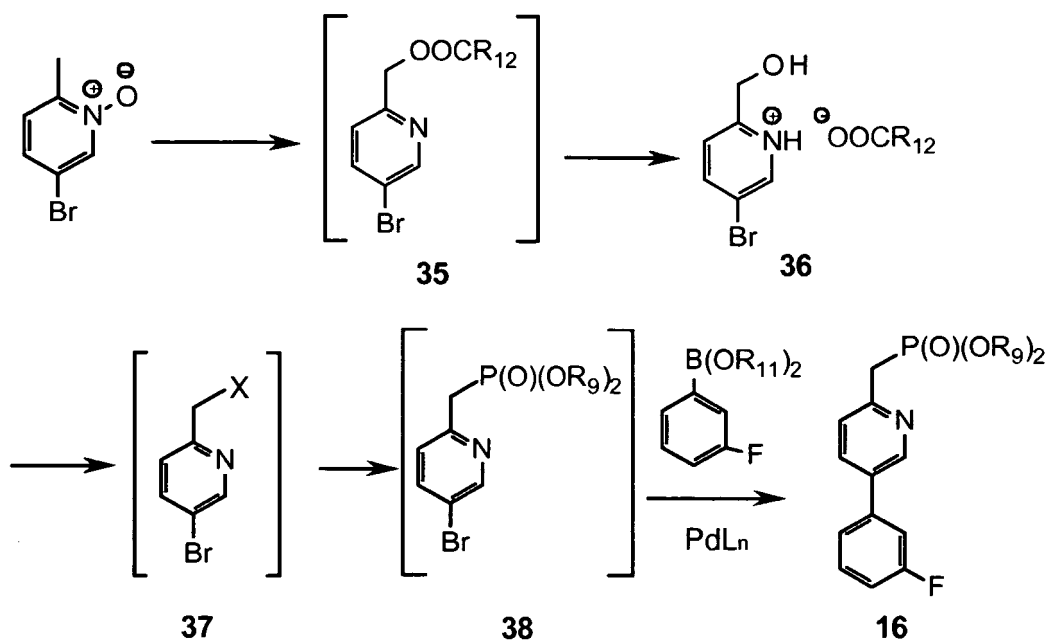
El Compuesto **16** se puede preparar siguiendo el esquema siguiente partiendo de N-óxido de 5-bromo-2-metilpiridina. El N-óxido de 5-bromo-2-metilpiridina se convierte primero en el Compuesto **35** por tratamiento con un anhídrido (por ejemplo, anhídrido de ácido aromático, anhídrido acético o anhídrido acético trihalogenado) en un disolvente aplicable (por ejemplo, ésteres, disolvente hidrocarbonado C₁ a C₁₀ o disolventes aromáticos, o una mezcla de los mismos). El Compuesto **35** se convierte en el Compuesto **36** por tratamiento con un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanoles y pentanoles) a una temperatura elevada de

aproximadamente 20 a aproximadamente 80 °C, preferentemente, aproximadamente 30 a aproximadamente 70 °C, más preferentemente aproximadamente 45 a aproximadamente 55 °C.

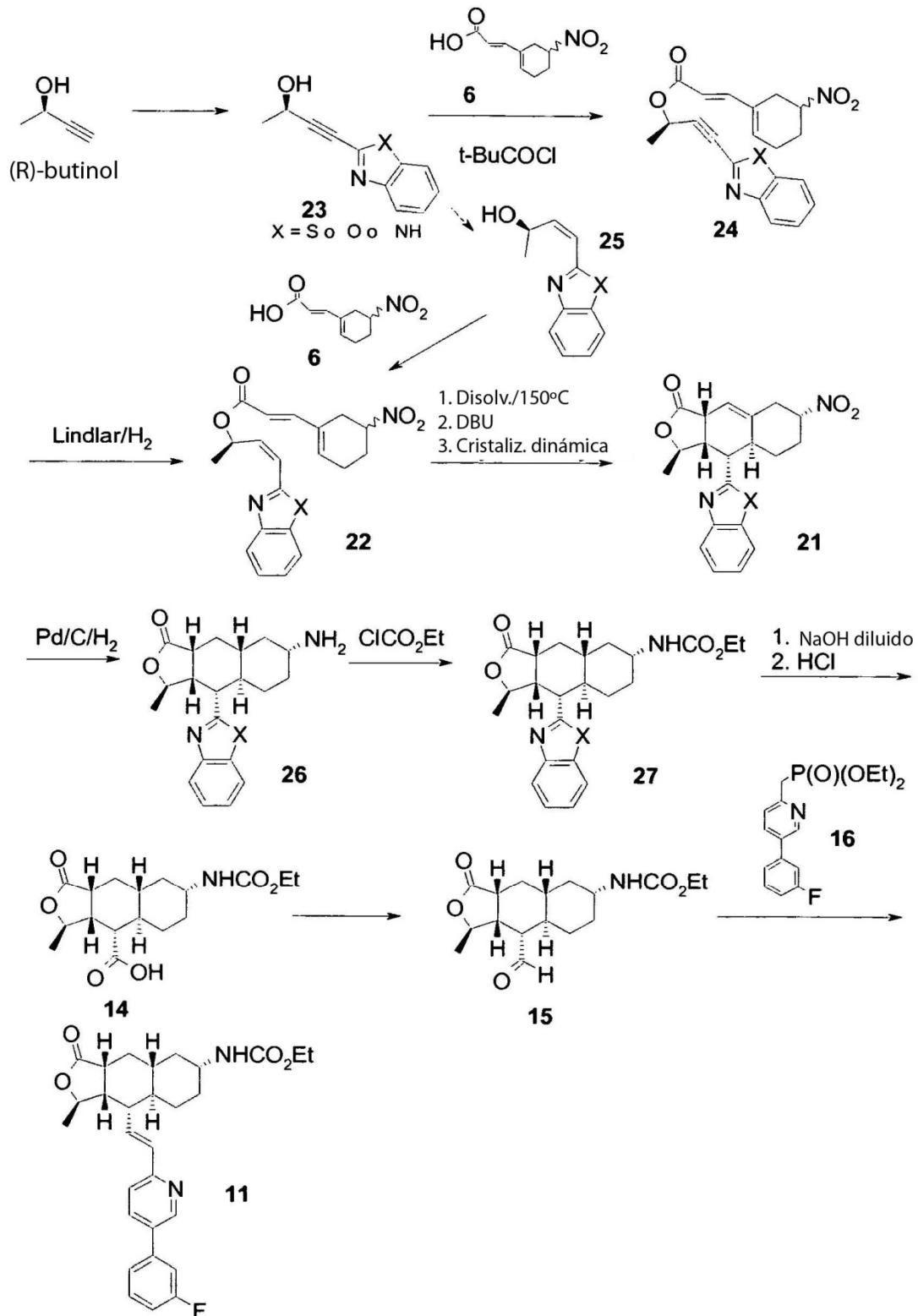
5 La síntesis del Compuesto **37** (donde X es Cl) se divulga en van den Heuvel, Marco *et al*, J. Org. Chem, 69, 250-262 (2004). De acuerdo con la presente invención, el Compuesto **36** se convierte en el Compuesto **37** de acuerdo con el esquema siguiente, haciendo reaccionar con un grupo saliente que incluye un reactivo halogenante (por ejemplo, SOCl₂, SOBr₂, PCl₃, PBr₃, PCl₅ o PBr₅) u otro reactivo con grupo saliente apropiado. En el esquema siguiente, X es un grupo saliente seleccionado de halógenos, ésteres, sulfonatos y fosfatos.

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

15 El Compuesto **38** se convierte en el Compuesto **16** haciendo reaccionar con un reactivo de borato fluoraromático, 3-FC₆H₄B(OR₁₁)₂, en el que R₁₁ está seleccionado de un grupo que consiste en alquilos C₁ a C₁₀, arilos, heteroarilos e hidrógeno. La reacción se cataliza utilizando un catalizador de paladio, PdL_n, en el que L es un ligando seleccionado de PR'₃ en el que R' está seleccionado de alquilo, arilo, alquilarilo, y NR''₃ en el que R'' está seleccionado de alquilo, arilo y alquilarilo. De forma alternativa, se puede utilizar paladio sobre carbón ("Pd/C") como catalizador. Los ligandos preferentes son PPh₃, P(o-Tol)₃ y bipyridina.

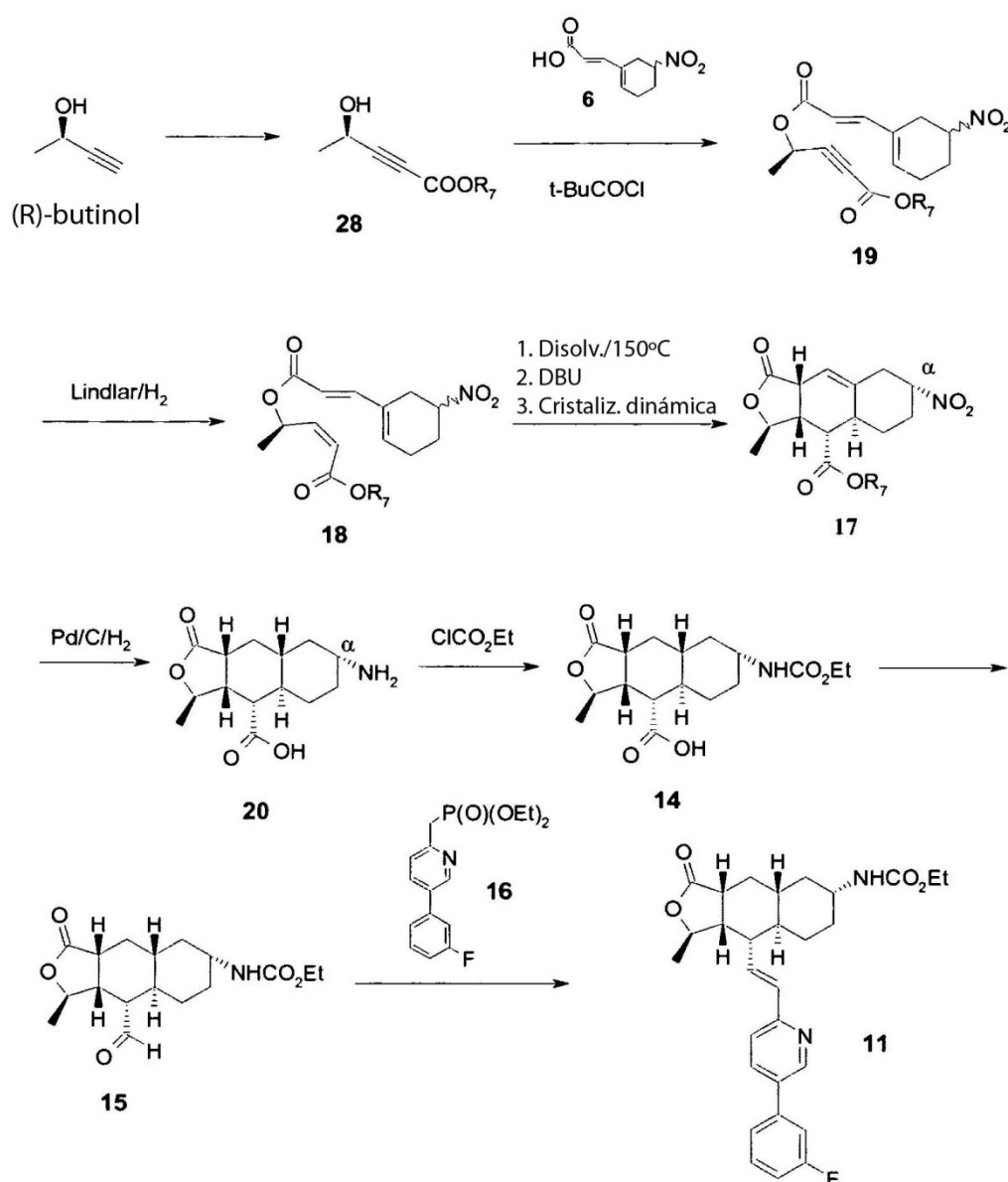


A continuación se ilustra un esquema general para la síntesis del Compuesto **11** por medio de la ruta de nitro-oxazol:



5 El (R)-butinol se puede proteger ventajosamente, por ejemplo, con THP. A continuación, se deja que el alcohol protegido con THP reaccione con un benzotiazol sustituido, por ejemplo 2-clorobenzotiazol, para producir el Compuesto **23** (donde X es S). La reacción puede conducirse en un disolvente, por ejemplo un disolvente orgánico tal como DMF, y en presencia de una base, por ejemplo trietilamina. El Compuesto **23** se puede convertir

- seguidamente en el Compuesto **22** mediante cualquiera de dos rutas: a través de alcohol vinílico **25**, o a través del Compuesto **24**. Esta última ruta se puede llevar a cabo haciendo reaccionar el Compuesto **23** con nitro ácido **6** en presencia de un disolvente aromático tal como, por ejemplo, tolueno, para producir el Compuesto **24**. El
- 5 Seguidamente, el compuesto **24** se reduce en condiciones de hidrogenación, por ejemplo en presencia de hidrógeno y un catalizador de Lindlar, para proporcionar el Compuesto **22**. A continuación, se cicla el Compuesto **22** mediante reacción de Diels Alder seguido por tratamiento con una base para proporcionar el Compuesto **21**. La ciclación de **22** se realiza en un disolvente adecuado (por ejemplo, hidrocarburos tales como xileno, N-metilpirrolidiona, dimetilsulfóxido, difeniléter, dimetilacetamida y similares así como también mezclas de 2 o más de los mismos), a temperatura elevada (por ejemplo, desde aproximadamente 70 a aproximadamente 190 °C, preferentemente de
- 10 aproximadamente 80 a aproximadamente 170°C, más preferentemente de aproximadamente 100 a aproximadamente 160 °C, aún más preferentemente de aproximadamente 120 a aproximadamente 150 °C), para producir una mezcla de exo- y endo-isómeros. Esta mezcla se trata con una base adecuada para completar la epimerización para producir el isómero cis (**21**). Bases adecuadas incluyen, por ejemplo, trietilamina, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno, 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno.
- 15 A continuación se ilustra un esquema general para la síntesis del Compuesto **11** por medio de la ruta nitro-éster:



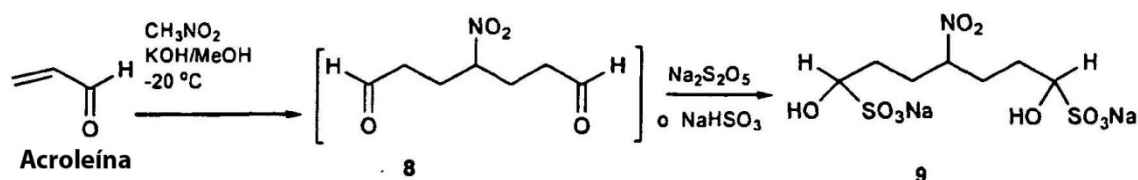
Se convierte (R)-butinol en un éster bencílico **28** (en el que R₇ es bencilo). El Compuesto **28** reacciona con el anhídrido mixto del nitro ácido **6** (preparado a partir de **6** y cloruro de pivaloilo en presencia de una base de terciamina), en presencia de DMAP, para formar el Compuesto **19**. El Compuesto **19** se reduce en condiciones de

- hidrogenación, por ejemplo, en presencia de hidrógeno y un catalizador de Lindlar, para proporcionar el éster **18**. A continuación, el éster **18** se cicla para proporcionar el Compuesto **17** de la siguiente manera. La ciclación de **18** se lleva a cabo en un disolvente adecuado (por ejemplo, hidrocarburos tales como xileno, N-metilpirrolidiona, dimetilsulfóxido, difeniléter, dimetilacetamida y similares, así como mezclas de 2 o más de los mismos), a temperatura elevada (por ejemplo, de aproximadamente 70 a aproximadamente 230 °C, preferentemente, de aproximadamente 80 a aproximadamente 170°C, más preferentemente, de aproximadamente 130 a aproximadamente 160 °C, aun más preferentemente, de aproximadamente 140 a aproximadamente 150 °C), para producir una mezcla de exo- y endo-isómeros. Esta mezcla se trata con una base adecuada para completar la epimerización al isómero cis **17** como se ha descrito previamente. El doble enlace carbono-carbono y el grupo nitro del Compuesto **17** se puede reducir seguidamente en condiciones de reducción adecuadas para proporcionar la amina **20**. Las condiciones de reducción adecuadas pueden incluir el contacto con un catalizador de hidrogenación, tal como el seleccionado de catalizadores de metales nobles convencionales. También se pueden utilizar múltiples catalizadores. Un catalizador de reducción preferente es paladio sobre carbón. La fuente de hidrógeno puede ser gas hidrógeno, ácido fórmico, formiatos, y combinaciones de los mismos.
- Las condiciones experimentales divulgadas en el presente documento son condiciones preferentes, y un experto en la técnica puede modificarlas según sea necesario para obtener los mismos productos.

Ejemplos

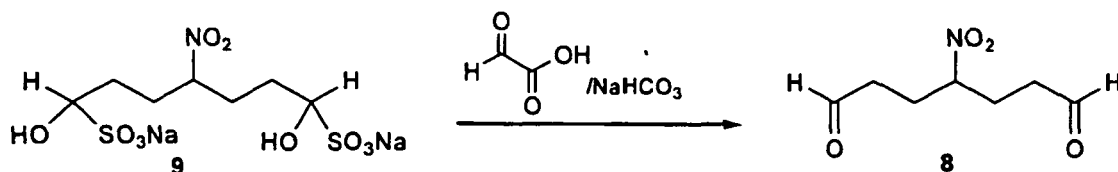
Ejemplo de referencia 1 - Preparación de ácido 3-(5-nitro-ciclohex-1-enil)-acrílico (Compuesto 6) y su sal

A. Preparación del Compuesto 9 a partir de Acroleína



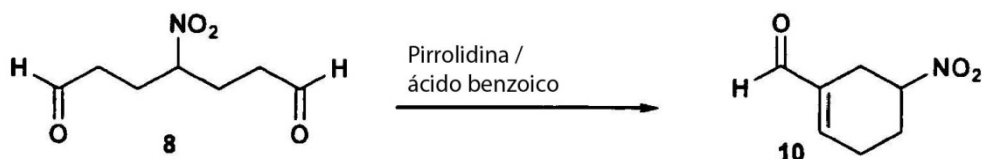
- A una solución de hidróxido potásico (3,1 g, 0,05 mol) en metanol (450 ml) se añadieron nitrometano (39 ml, 0,69 mol) e isopropanol (450 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se enfrió hasta una temperatura de -20 °C a -25 °C. A continuación, se añadió lentamente acroleína (120 ml,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

B. Preparación de 4-Nitro-heptanodial



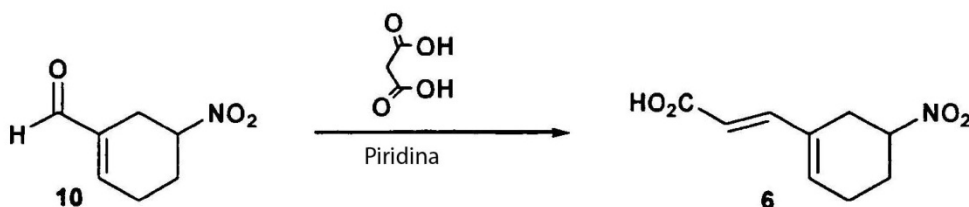
- A una suspensión de 1,7-dihidroxi-4-nitro-heptan-1,7-disulfonato sódico, **9**, (219 g, 0,57 mol) en cloruro de metileno (1,6 l) se añadió una solución de ácido glioxílico (160 g, 1,7 mol) y bicarbonato sódico (150 g, 1,78 mol) en agua (2 l). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante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

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



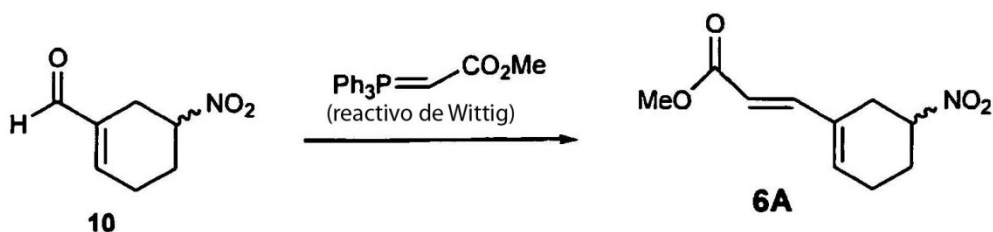
5 A una soluci3n de 4-nitro-heptandial (35,2 g, 0,2 mol) en cloruro de metileno (0,7 l) se a~nadi3ron pirrolidina (2 ml, 0,024 mol) y \acute{a}cido benzoico (1,46 g, 0,012 mol) y la mezcla resultante se calent3 a reflujo durante 10 a 15 horas. La mezcla de reacci3n se enfri3 hasta temperatura ambiente, se lav3 con HCl 1N (170 ml), se satur3 con NaHCO₃ (170 ml) y agua (170 ml) y se concentr3 proporcionando aceite pardusco con una pureza de aproximadamente 80%. El producto se llev3 a la etapa siguiente sin purificaci3n posterior. Rendimiento: 32,2 g, 75%. RMN de ¹H (400 M Hz, CDCl₃) δ 2,29 - 2,34 (m, 2H), 2,46 - 2,64 (m, 2H), 2,85 - 2,88 (m, 2H), 4,74 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 9,50 (s, 1H).

D. Preparaci3n de \acute{a}cido 3-(5-nitro-ciclohex-1-enil)-acrílico

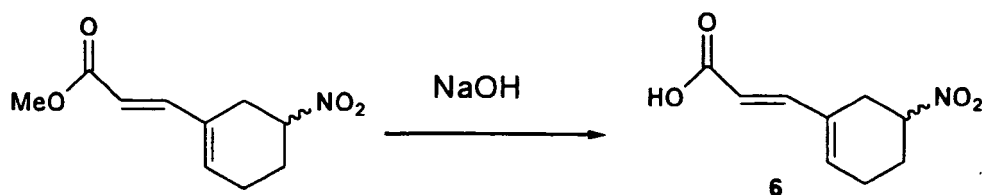


10
15 A una soluci3n de 5-nitro-ciclohex-1-encarbaldehido (18 g, 0,116 mol) en piridina (36 ml) se a~nadi3 \acute{a}cido mal3nico (41 g, 0,394 mol). La suspensi3n resultante se calent3 hasta 60 °C durante aproximadamente 7 horas. Despu3s de enfriar hasta una temperatura de 15 °C a 20 °C, se a~nadi3 lentamente HCl 6 N (72 ml) a la mezcla de reacci3n para ajustar el pH hasta 1,5 a 2, manteniendo la temperatura de 20 °C a 25 °C. A continuaci3n, la mezcla se extrajo con cloruro de metileno tres veces (1 x 180 ml, 2 x 90 ml). Los extractos reunidos se lavaron con HCl 1N (48 ml), agua (48 ml) y se concentraron hasta un volumen de 36 ml. La suspensi3n concentrada se enfri3 hasta 0 °C a 5 °C durante 1 hora. Se obtuvo un s3lido amarillo claro despu3s de la filtraci3n y secado a vaci3o. Rendimiento: 10 g, 60%. P.f. 158-160 °C. RMN de ¹H (400 M Hz, DMSO-d₆): δ 2,10 - 2,33 (m, 4H), 2,73 (m, 2H), 4,96 (m, 1H), 5,83 (d, J = 20 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 7,27 (d, J = 20 Hz, 1H), 12,3 (s, 1H).

20 **Ejemplo de referencia 2** - Procedimiento alternativo para preparar \acute{a}cido 3-(5-nitro-ciclohex-1-enil)-acrílico (Compuesto 5) mediante Reactivo Wittig:

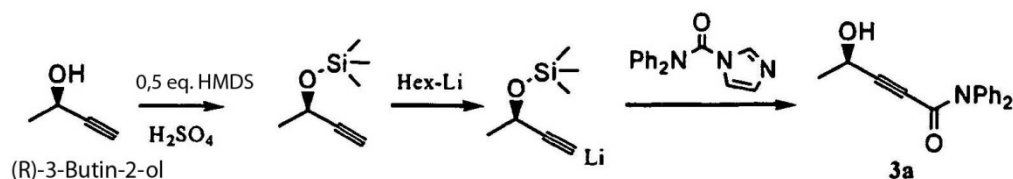


25 A una soluci3n de **10** (67 g, 432 mmol) en 1 l de metanol a 0 °C se a~nadi3ron 144,4 g (432 mmol) del reactivo de Wittig. La mezcla resultante se agit3 a 0 °C durante 3 horas. El disolvente se elimin3 a presi3n reducida. El residuo se extrajo con MeOBu-t dos veces. El extracto se filtr3 para eliminar cualquier s3lido, se lav3 con salmuera y se concentr3. El residuo se sometió a cromatografía sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con hexano / acetato de etilo (10/1) proporcionando 9,2 g de producto cis y 55,1 g (60,4%) de trans. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,31 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 6,18 (m, 1H), 5,84 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,74 - 4,68 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,81 - 2,74 (m, 2H), 2,50 - 2,04 (m, 4H).



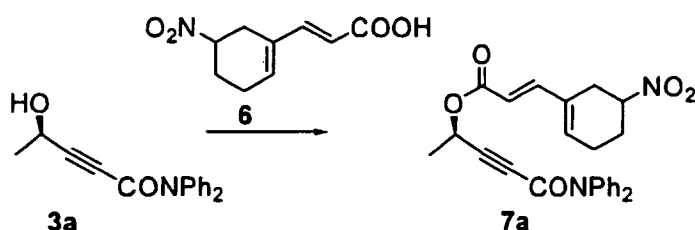
5 A continuación, se añadieron a un matraz 2,1 g del éster metílico, 9,6 ml de MeOH y 2,4 ml de agua. A la mezcla a aproximadamente 5 °C se añadieron, gota a gota, 0,96 ml de NaOH al 50%. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante aproximadamente 24 horas.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

Ejemplo de referencia 3 - Preparación del Compuesto 3a:



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

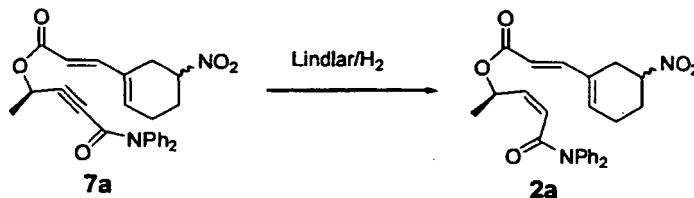
25 Ejemplo de referencia 4 - Preparación del Compuesto 7a:



30 En un matraz se cargaron secuencialmente el Compuesto **6** (90 g, 0,46 mol) y tolueno (500 ml). La suspensión se enfrió hasta aproximadamente 0 °C, y se añadieron lentamente N-metilmorfolina (91 ml, 0,83 mol) y cloruro de trimetilacetilo (56 ml, 0,46 mol) manteniendo la temperatura de la reacción por debajo de 5 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0 °C y se ensayó para completar la formación de anhídrido mixto (< 10% de restos de UB). Se añadió una solución de **3a** (100 g, 0,38 mol) en tolueno (400 ml) y THF (220 ml) manteniendo la temperatura de la reacción por debajo de 5 °C. Esto estuvo seguido de la adición de una solución de 4-dimetilaminopiridina (5,5 g, 0,046 mol) en THF (45 ml). La mezcla se agitó a aproximadamente 0 °C durante 8-12 horas hasta completarse la reacción (<0,2% de EB restante). La reacción se inactivó añadiendo una solución de H₂SO₄ 2,0 N (400 ml), se calentó hasta 25 °C y se filtró a través de una almohadilla de Celite. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con solución de K₂CO₃ al 5% (3 x 300 ml) para eliminar exceso de **6** (<1% de **6** restante). La mezcla se lavó con solución de NaCl al 5% (300 ml), se filtró a través de una almohadilla de Celite, y se concentró hasta aproximadamente 500 ml de volumen final. Rendimiento de la solución 90-95%. RMN de ¹H (CDCl₃,

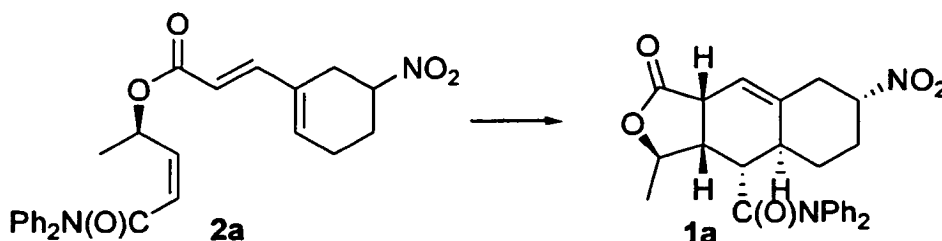
400 M Hz) δ 7,05 - 7,35 (m, 11H), 6,13 (a, 1H), 5,62 (dd, J = 16, 4 Hz, 1H), 5,31 (c, J = 7 Hz, 1H), 4,67 (m, 1H), 2,62-2,78 (m, 2H), 2,58 (a, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,22 (d, J = 7 Hz, 3H).

Ejemplo de referencia 5 - Preparación del Compuesto 2a:



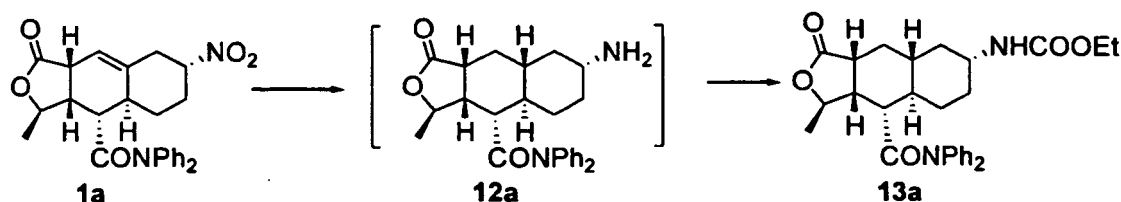
- 5 A una solución de **7a** en tolueno (200 ml, 50,0 g de activo, 112,5 mmol) se cargó catalizador de Lindlar (2,5 g de 5% Pd/CaCO₃ con Pb al 5% envenenado, 1,2 mmol) y quinolina (1,5 ml, 11,6 mmol). La mezcla se sometió a hidrogenación usando 680 kPa (100 psi) de hidrógeno a 25-30 °C hasta completarse la reacción según lo juzgado por HPLC. Después de separar del catalizador por filtración, se reemplazó el tolueno con alcohol etílico mediante destilación de mezcla regulada de aproximadamente 40 °C. El producto se cristalizó dinámicamente en alcohol etílico
- 10 (180 ml) a 40 °C en presencia de trietilamina (8,5 ml). La mezcla de reacción se enfrió lentamente hasta 5 °C durante un período de 4 horas. Después de agitar a 5 °C durante 3 horas, el producto se filtró y se lavó con alcohol etílico frío. El producto se secó a 60 °C en un horno de vacío con purga de nitrógeno durante una noche proporcionando **2a** en forma de un sólido cristalino amarillo. Rendimiento: 73,7%. P.f. 113 - 115 °C. RMN de ¹H (400 M Hz, CDCl₃) δ 1,48 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 2,21 - 2,46 (m, 4H), 2,80 (m, 2H), 4,71 (m, 1H), 5,81 - 5,91 (m, 3H), 6,19 (m, 1H), 6,29 (c, J = 6,4 Hz, 1H), 7,28 - 7,37 (m, 11H).
- 15

Ejemplo de referencia 6 - Preparación del Compuesto 1a:



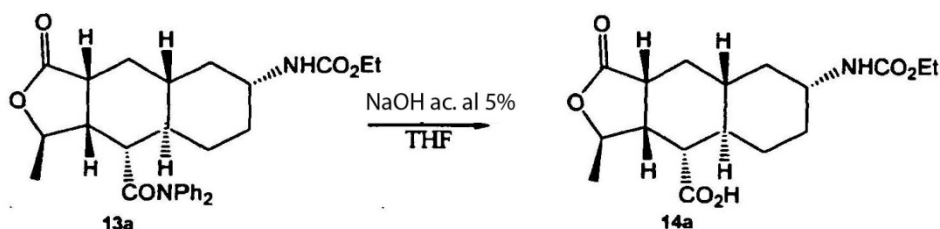
- En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 2 l se colocó **2a** (25 g, 0,056 mol) y acetato de etilo (210 ml). El contenido se agitó hasta disolverse completamente el Compuesto **2a**. La solución se lavó con H₂SO₄ 0,25 M (75 ml) y con agua (3 x 75 ml). La fase orgánica se concentró a presión reducida hasta aproximadamente 200 ml, y se
- 20 añadió 1-metil-2-pirrolidinona (50 ml). La solución se calentó bajo modo de destilación hasta alcanzar una temperatura de 145 °C. La solución se mantuvo a esta temperatura durante 3,5 h. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió DBU (0,57 ml, 6,8% mol). La solución se agitó durante 1 h y se inactivó con H₂SO₄ 0,1 M (125 ml) y el producto se extrajo en acetato de etilo (125 ml). La fase orgánica se lavó con agua (125 ml) y se trató con DARCO-G60 (2,5 g) a 65 °C durante 1 h. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de Celite mientras que la solución permanecía caliente. La solución se concentró por destilación atmosférica hasta 38 ml. El acetato de etilo restante se reemplazó con alcohol isopropílico por destilación azeotrópica. El volumen de la solución se ajustó hasta 225 ml. La solución se diluyó con alcohol etílico (desnaturalizado con tolueno al 0,5%, 100 ml). La solución se enfrió lentamente hasta aproximadamente 65 °C, y se añadió DBU (0,29 ml, 3,4% mol). La suspensión se enfrió lentamente hasta 15 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 5 h. El producto se filtró y se lavó con una mezcla 2:1 de alcohol isopropílico y alcohol etílico (50 ml). Se obtuvieron 19,3 g después de secado durante 24 h a 50 °C (90,2% en peso de pureza, 17,4 g de activo, rendimiento 72,5%). P.f. 151,8 °C. RMN de ¹H (400 M Hz, CDCl₃): δ 0,99 (m, 1H), 1,56 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 2,03 (m, 1H), 2,25 - 2,31 (m, 1H), 2,42 - 2,53 (m, 2H), 2,62 - 2,76 (m, 3H), 2,86 - 2,91 (m, 1H), 2,96 - 3,00 (m, 1H), 4,28 - 4,36 (m, 1H), 4,67 - 4,74 (m, 1H), 5,42 (s a, 1H), 7,22 - 7,53 (m, 10H).
- 35

Ejemplo de referencia 7 - Preparación del Compuesto 13a:



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

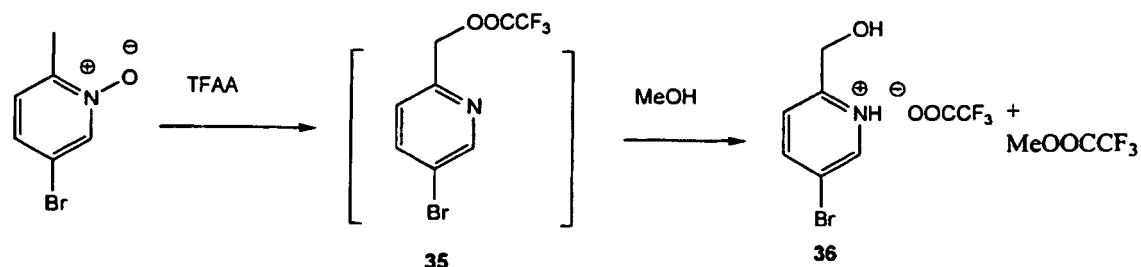
Ejemplo de referencia 8 - Preparación del Compuesto **14a**:



A un matraz de 3 bocas de 250 ml equipado con un agitador, termómetro y un condensador de reflujo, se añadieron 10 g de **13a** (20,4 mmol) y THF (50 ml). A esta solución se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio al 5% (p/p) (50 ml). La mezcla de reacción se calentó después hasta, y se agitó a 40 °C durante aproximadamente 4 horas. Cuando la reacción de hidrólisis se juzgó completa, se añadió tolueno (50 ml) y la mezcla se agitó a una mayor velocidad durante aproximadamente 10 minutos. La fase orgánica que contiene el subproducto se separó del producto que contiene la fase acuosa. La fase orgánica se volvió a extraer con solución de NaOH acuosa al 5% (50 ml). Las soluciones acuosas reunidas se extrajeron dos veces con tolueno (2 x 50 ml) y los extractos orgánicos se descartaron. A la solución acuosa se añadió una mezcla disolvente de tolueno (25 ml) y THF (50 ml). La mezcla resultante se enfrió hasta 0 a 5 °C. Se añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico 2 N (aproximadamente 59 ml) para ajustar el pH de la mezcla de ~ 13 a 2,5 a 0 hasta 5 °C. A continuación, se separó la fase acuosa de la fase orgánica y se extrajo con una mezcla disolvente de tolueno (25 ml) y THF (50 ml). La fase orgánica y el lavado orgánico se reunieron y se diluyeron con THF (50 ml). A continuación, la mezcla se concentró atmosféricamente hasta un contenido de humedad final de < 0,05% mediante destilaciones repetidas, en caso de ser necesario. El producto crudo se utilizó en la siguiente etapa sin posterior aislamiento y purificación (conteniendo 6,80 g, 99% de rendimiento). RMN de ¹H (CD₃CN) δ 9,72 (s a, 1H), 7,17 - 7,41 (Ph en tolueno), 5,45 (s a, 1H), 4,68 (dt, J = 5,90, 16,0, 1H), 4,03 (c, J = 7,10, 2H), 3,45 - 3,50 (m, 1H), 2,50 - 2,65 (m, 2H), 2,45 (dd, J = 5,64, 11,5, 1H), 2,36 (metilo en tolueno), 1,83 (m, 4 protones), 1,34 - 1,50 (ct, J = 2,91, 11,0, 1H), 1,32 (d, J = 5,91, 3H), 1,15 - 1,25 (m, 6H), 0,95

- 1,05 (m, 2H).

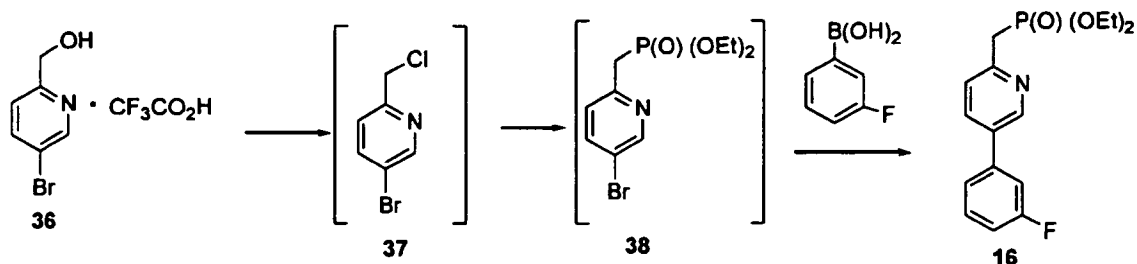
Ejemplo de referencia 9 - Preparación del Compuesto 36:



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

10 Después de completarse, la mezcla se enfrió por debajo de 50 °C y se añadió MeOH (10,0 ml). La mezcla se calentó durante al menos 1 h a 50 °C. La solución se concentró a vacío y se eliminó el MeOH por desplazamiento con EtOAc (40,0 ml) y se concentró hasta un volumen de 30 ml. Al concentrado se añadió tolueno (20,0 ml) y la solución se enfrió hasta -10 °C durante más de 2 h. El sólido cristalino se filtró y se lavó con tolueno frío y se secó durante una noche a vacío a 35 °C proporcionando 10,1 g (63%) de **36**. P.f. 89 - 92 °C. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 4,56 (s, 2 H), 7,49 (d, 1 H), 8,1 (dd, J = 2,3, 2,3 Hz, 1 H), 8,64 (d, J = 2,1 Hz, 1 H).

Ejemplo de referencia 10 - Preparación del Compuesto 16:



15

A. Preparación de **37**:

Se trató una suspensión de **36** (10,0 g, 33,1 mmol) en TBME (100 ml) con solución de carbonato potásico al 20% (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua. Se eliminaron el TBME y el agua por destilación atmosférica y destilación azeotrópica con acetonitrilo (100 ml) y se concentraron adicionalmente a vacío hasta un volumen de 40 ml. Se realizó un análisis de Karl Fischer para confirmar la eliminación del agua (KF ≤ 0,2). Al concentrado de acetonitrilo se añadió gota a gota cloruro de tionilo (3,2 ml, 43,7 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de 45 °C. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 45 °C durante 2 h cuando el ensayo de HPLC indicó una reacción completa. La mezcla de reacción se enfrió hasta 25 °C y se inactivó con agua (20 ml) manteniendo la temperatura por debajo de 40 °C. La mezcla de reacción se vertió lentamente en una mezcla de carbonato sódico al 20% (40 ml) y tolueno (100 ml), se agitó durante 10 min y se repartieron las fases. El extracto de tolueno se concentró a presión reducida hasta un volumen de aproximadamente 20 ml. Se realizó el análisis de KF para confirmar la eliminación de agua (KF ≤ 0,2).

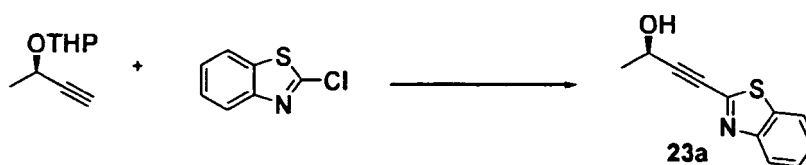
B. Preparación de **38**:

30 En un recipiente de reacción seco se cargó una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio 1,3 M en THF (51 ml, 66,2 mmol) y fosfito de dietilo (13 ml, 101,6 mmol) manteniendo la temperatura debajo de 25 °C. La solución se agitó a 25 °C durante al menos 1 h. La solución de tolueno que contenía **37** del paso anterior se añadió durante más de 1 h y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante al menos 2 h, tiempo en el cual un ensayo de HPLC indicó una reacción completa. Después de completarse la reacción, la solución se inactivó en cloruro sódico al 5% (50 ml). La fase acuosa se extrajo con tolueno (50 ml). La fase orgánica reunida se concentró a presión reducida hasta un volumen de aproximadamente 20 ml. A continuación, se añadió tolueno (80 ml) y la solución se lavó con una solución al 20% de carbonato potásico para eliminar el fosfato de dietilo, confirmado por RMN de ¹H (< 20% mol). La solución de tolueno se lavó con agua y se concentró a presión reducida hasta un volumen de aproximadamente 40 ml de la solución del Compuesto **38**.

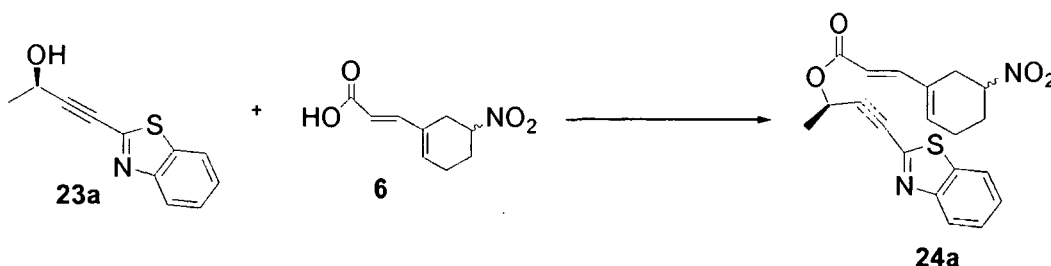
35

C. Preparación de **16**:

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

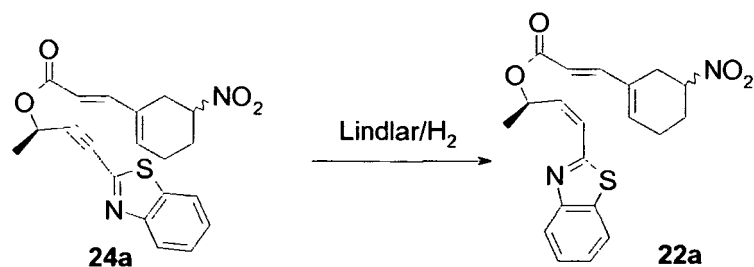
Ejemplo de referencia 11 - Preparación del Compuesto **23a**:15 **THP-(R)-Butinol**

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

25 **Ejemplo de referencia 12 - Preparación del Compuesto 24a:**

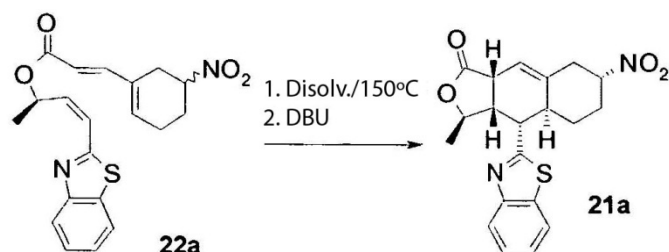
Se siguió el mismo procedimiento para la preparación de **7a** descrito anteriormente en el Ejemplo 4 comenzando con 15 g de **23a** proporcionando, después de la purificación en columna, 17 g de **24a**. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,99 - 7,97 (m, 1H), 7,79 - 7,77 (m, 1H), 7,48 - 7,35 (m, 2H), 7,31 (d, J =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

Ejemplo de referencia 13 - Preparación del Compuesto 22a:



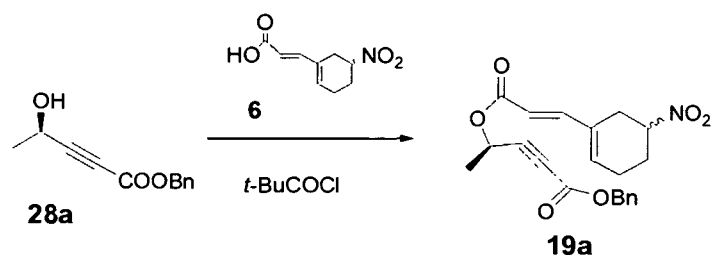
Se siguió el mismo procedimiento para la conversión de **7** en **2** (Ejemplo 5) comenzando con 15 g de **24a** proporcionando, después de purificación en columna, 17 g de producto. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,45 - 7,37 (m, 1H), 7,32 - 7,28 (m, 1H), 7,24 (d, 15,8 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 11,8, 1,3 Hz, 1H), 6,55 - 6,40 (m, 1H), 6,15 - 6,08 (m, 1H), 6,00 (dd, J = 11,8, 8,2 Hz, 1H), 5,76 (d, J = 15,8 Hz, 1H), (m, 1H), 2,80 - 2,65 (m, 2H), 2,46 - 2,05 (m, 4H), 1,50 (m, 3H).

Ejemplo de referencia 14 - Preparación del Compuesto **21a** mediante la reacción de Diels-Alder



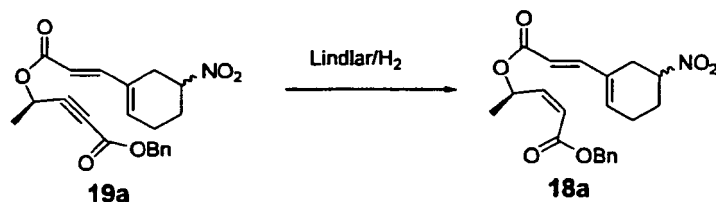
10 Se siguió el mismo procedimiento para la conversión de **2a** en **1a** (Ejemplo 6) comenzando con 0,34 g de **22a**. Se determinó la relación de exo:endo por HPLC y RMN y se encontró que era de 60:40.

Ejemplo 15 - Preparación del Compuesto **19a**:



15 En un matraz bajo nitrógeno se añadieron 1,48 g de nitro ácido **6** y 9 ml de tolueno. A esta mezcla se añadió gota a gota 2,4 ml de Et₃N para disolver todo el sólido. A la mezcla enfriada hasta 0 a 5 °C se añadieron 0,9 ml de cloruro de pivaloilo y 30 mg de 4-dimetilaminopiridina (DMAP). La mezcla resultante se agitó hasta 0 a 5 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en 10 ml de agua. Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con NaHCO₃ y agua y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con Hexano/EtOAc proporcionando 1,56 g de **19a** (81%). RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,45 - 7,31 (m, 6H), 6,28 - 6,18 (m, 1H), 5,81 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 5,62 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,78 - 4,68 (m, 1H), 3,88 - 3,70 (m, 2H), 2,52 - 2,15 (m, 4H), 1,57 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

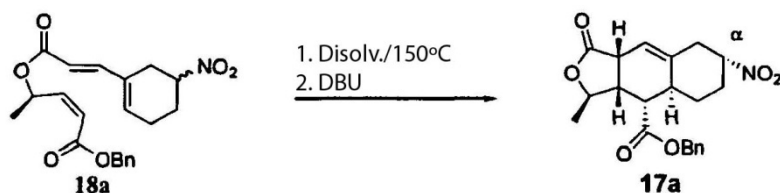
Ejemplo de referencia 15 - Preparación del Compuesto **18a**:



5 En un matraz Parr de 100 ml se añadieron 1,4 g de **19a**, 25 ml de tolueno, 0,14 g de catalizador de Lindlar (Alfa Chem) y 0,1 ml de quinolina. El matraz se evacuó 3 veces con nitrógeno y vacío y se cargó con hidrógeno a 136 kPa (20 psi). Se agitó el matraz a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con tolueno. El filtrado se lavó con solución de HCl 1 N de 3 x 30 ml y 30 ml de salmuera. Se separaron las capas y se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ y se concentró proporcionando 1,36 g (97%) de aceite amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,45 - 7,10 (m, 7H), 6,41 - 6,31 (m, 1H), 6,28 - 6,15 (m, 2H), 5,90 - 5,78 (m, 2H), 5,18 (s, 2H), (m, 1H), 2,88 - 2,70 (m, 2H), 2,50 - 2,15 (m, 6H), 1,41 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

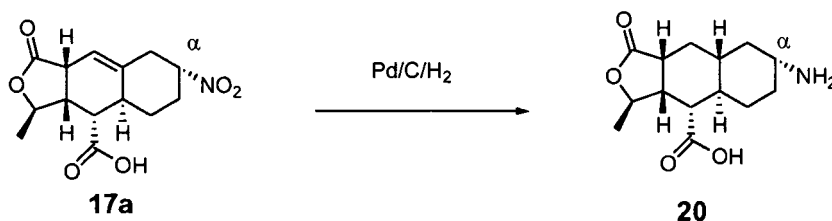
Ejemplo de referencia 16 - Preparación del Compuesto **17a**:

10



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

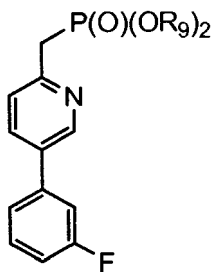
Ejemplo de referencia 17 - Preparación del Compuesto **20**:



30 En un matraz Parr se añadieron 0,47 g de **17a**, 35 ml de EtOAc y 0,51 g de Pt/C. El matraz se evacuó con nitrógeno y vacío 3 veces, se cargó con hidrógeno a 680 kPa (100 psi) y se agitó durante aproximadamente 24 horas según se controlaba por RMN. La mezcla se filtró y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró proporcionando 0,29 g de un sólido gris. RMN de ¹H (ácido acético-d₄) δ (α:β = 78:22) 4,80 - 4,68 (m, 1H), 3,78 (s a, 1H, isómero β), 3,41 - 3,28 (m, 1H, isómero α), (m, 3H), 2,20 - 1,00 (m, 10H), 1,33 (d, J = 5,8 Hz, 3H).

REIVINDICACIONES

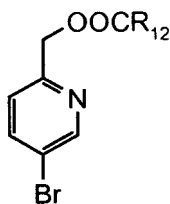
1. Un procedimiento de preparación del Compuesto **16**:



16,

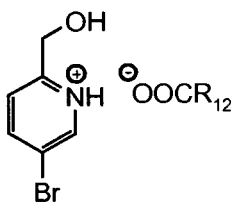
5 comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

(a) tratar N-óxido de 5-bromo-2-metilpiridina con un anhídrido para producir el Compuesto **35**:



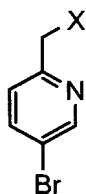
35;

(b) tratar el Compuesto **35** con un alcohol a temperatura elevada para producir el Compuesto **36**:



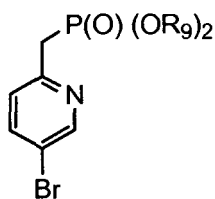
36;

10 (c) tratar el Compuesto **36** con un reactivo con grupo saliente para producir el Compuesto **37**:



37;

(d) tratar el Compuesto **37** con un reactivo fosfito para producir el Compuesto **38** o una sal del mismo:

**38;**

y

(e) tratar el Compuesto **38** con 3-FC₆H₄B(OR₁₁)₂ para producir el Compuesto **16** usando PdL_n o Pd/C;

en el que

- 5 R₉ está seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₁₀, arilo, heteroarilo y arilalquilo;
 R₁₁ está seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₁₀, arilo y heteroarilo;
 R₁₂ es grupo aromático, metilo o metilo trihalogenado;
 X es un grupo saliente seleccionado del grupo que consiste en halógenos, ésteres, sulfonatos y fosfatos;
- 10 L es PR'₃ o NR''₃, en las que R' está seleccionado de alquilo, arilo y alquilarilo, y R'' está seleccionado del grupo que consiste en alquilo, arilo y alquilarilo; y
 n está comprendida entre 0 y 8.
2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que dicho anhídrido está seleccionado del grupo que consiste en anhídrido de ácido aromático, anhídrido acético y anhídrido acético trihalogenado.
3. El procedimiento de la reivindicación 1 o 2, en el que R₁₂ es CF₃.
- 15 4. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que dicho alcohol está seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, sec-butanol, t-butanol, pentanol y octanol, y mezclas de 2 o más de los mismos.
- 20 5. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que dicha temperatura elevada es de aproximadamente 20 a aproximadamente 80 °C, preferentemente de aproximadamente 30 a aproximadamente 70 °C, más preferentemente de aproximadamente 45 a aproximadamente 55 °C.
6. El procedimiento de la reivindicación 5, en el que dicha temperatura varía de aproximadamente 45 a aproximadamente 55 °C.
- 25 7. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que dicho reactivo con grupo saliente está seleccionado del grupo que consiste en SOCl₂, SOBr₂, PCl₃, PBr₃, PCl₅, PBr₅, R₈COCl y R₈SO₂Cl, y en el que R₈ está seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁ a C₁₀, arilo y arilalquilo.
8. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que dicho reactivo con fosfito se prepara a partir de una base fuerte y (R₉O)₂P(O)H.
9. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que dicha base fuerte está seleccionado del grupo que consiste en hidruros metálicos, R₁₀Li y ((R₁₀)₃Si)₂Li, en el que R₁₀ está seleccionado de grupos alquilo C₁ a C₁₀ y arilo.
- 30 10. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que R₁₁ es H.
11. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que L es PPh₃.
12. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que n está comprendida entre 0 y 4.