

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 424 246**

51 Int. Cl.:

C07C 231/02 (2006.01)

C07C 233/68 (2006.01)

C07C 231/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.03.2010 E 10707335 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2013 EP 2403824**

54 Título: **Procedimiento para preparar amidas de ácido carboxílico útiles en el tratamiento de trastornos musculares**

30 Prioridad:

06.03.2009 GB 0903956

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

30.09.2013

73 Titular/es:

**UCL BUSINESS PLC. (100.0%)
The Network Building 97 Tottenham Court Road
London W1T 4TP, GB**

72 Inventor/es:

SELWOOD, DAVID

74 Agente/Representante:

ES 2 424 246 T3

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

DESCRIPCIÓN

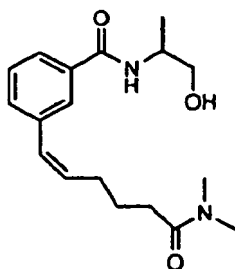
Procedimiento para preparar amidas de ácido carboxílico útiles en el tratamiento de trastornos musculares

- 5 La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar compuestos terapéuticamente útiles en el tratamiento de trastornos musculares, trastornos gastrointestinales, o para controlar la espasticidad o los temblores.

Antecedentes de la invención

10

El documento WO2005/080316 (a nombre de University College London) da a conocer compuestos que pueden modular receptores de cannabinoides o similares a cannabinoides, incluyendo VSN-16, cuya estructura se muestra a continuación.

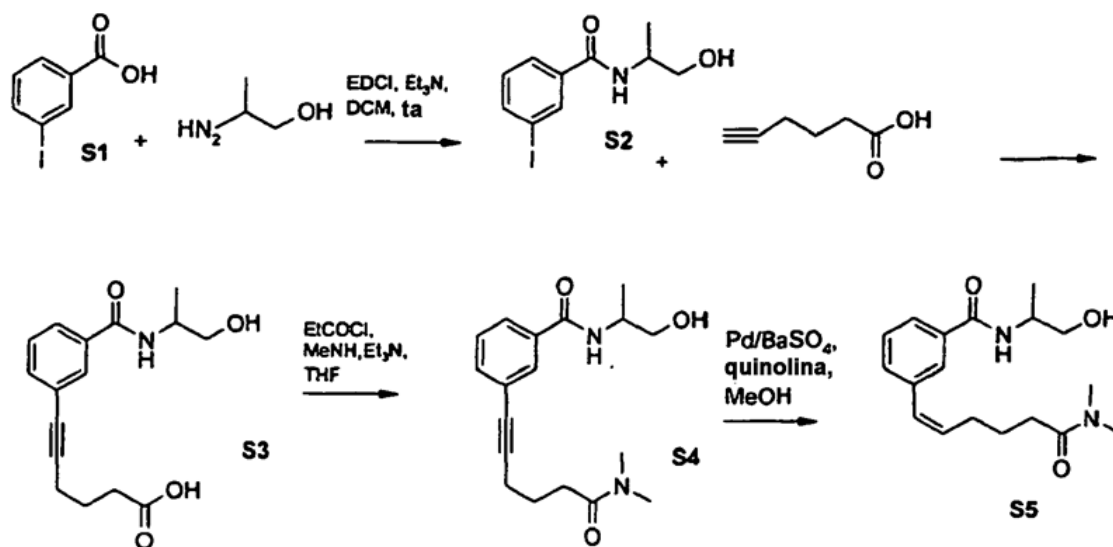


15

VSN-16

- Estudios iniciales demostraron que VSN-16 y compuestos relacionados presentaban un efecto marcado sobre la espasticidad en ratones CREAE, proporcionando una fuerte evidencia de que se lograba una inhibición selectiva de la espasticidad sin producir efectos adversos significativos sobre el SNC. Estudios demostraron también que los compuestos inhibían la motilidad gastrointestinal, tal como se mide usando una prueba de propulsión colónica. Estudios farmacológicos más recientes han establecido que VSN-16 y compuestos relacionados parecen actuar sobre un supuesto receptor de cannabinoides novedoso de la vasculatura (P. M. Hoi, C. Visintin, M. Okuyama, S. M. Gardiner, T. Bennett, D. Baker, D. L. Selwood y C. R. Hiley; British Journal de Pharmacology, 2007, 1-14). Se entiende que VSN-16 actúa sobre el endotelio liberando óxido nítrico y activando K_{Ca} y TRPV₁. Se cree que su solubilidad desempeña un papel significativo para provocar efectos similares a cannabinoides periféricos sin respuestas cardiovasculares graves o centrales acompañantes.
- 20
- 25

- El documento WO2005/080316 da a conocer la preparación de VSN-16 tal como se muestra en el esquema 1 a continuación.
- 30



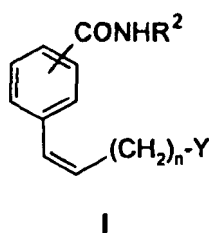
Esquema 1

En resumen, se usó una reacción de acoplamiento de Songashira catalizada por paladio para insertar una variedad de cadenas laterales de alquilo en benzoato de 3-yodometilo. Se sintetizaron los compuestos objetivo (S5) y análogos relacionados mediante una ruta de cuatro etapas sencilla. En primer lugar, se hizo reaccionar el ácido (S1) con DL alaninol en presencia de una diimida (EDCI) para dar la amida (S2) con buen rendimiento. El acoplamiento catalizado por paladio [Hoye, R. C. *et al*, J. Org. Chem. 1999, 64, 2450-2453; Hopper, A. T. *et al*, J. Med. Chem. 1998, 41, 420-427] de la amida con el ácido de alquino en presencia de Cu^I y pirrolidina avanzó suavemente para dar el alquino (S3). Se transformó el ácido (S3) cuantitativamente en (S4) usando cloroformiato de etilo y dimetilamina HCl. La reducción catalizada de Lindlar proporcionó el alqueno objetivo (S5). Alternativamente, (S4) puede reducirse con borohidruro (soportado en polímero), (CH₃COO)₂Ni.4H₂O, MeOH y H₂ a presión atmosférica (P. M. Hoi, C. Visintin, M. Okuyama, S. M. Gardiner, T. Bennett, D. Baker, D. L. Selwood y C. R. Hiley; British Journal of Pharmacology, 2007, 1-14). La flexibilidad de este método permite la síntesis de un gran número de compuestos diferentes usando una gama de alquinos para el acoplamiento de Sonogashira, o comenzando con una amina diferente para la formación de la amida en la primera etapa. Sin embargo, el principal inconveniente de esta ruta sintética es que la reducción catalítica de Lindlar del producto intermedio (S4) produce una mezcla de isómeros E y Z de los compuestos de alqueno resultantes, requiriendo separación mediante HPLC de fase inversa. Esta técnica tanto es costosa como requiere mucho tiempo, haciendo de ese modo que el método sea inadecuado para síntesis a gran escala.

La presente invención busca proporcionar un procedimiento alternativo para preparar VSN-16 y compuestos relacionados. Más específicamente, aunque no exclusivamente, la invención busca proporcionar un procedimiento mejorado con respecto a los descritos anteriormente en la técnica, y/o un procedimiento que sea adecuado para ampliación a escala.

Descripción de la invención

Un primer aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I,



I

en la que:

R² es cicloalquilo o alquilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

Y es -CONR³R⁴, -CN o CO₂R⁵;

5

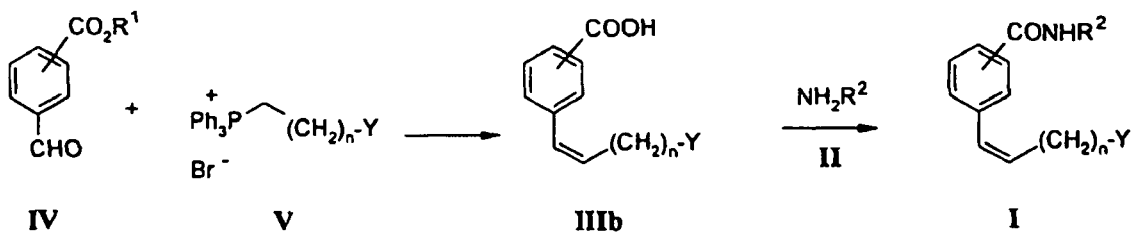
R³, R⁴ y R⁵ cada uno independientemente H o alquilo;

n es de 1 a 6;

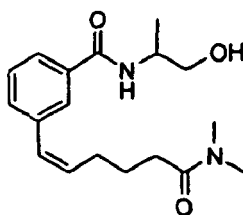
10 comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

(i) tratar un compuesto de fórmula IV, en la que R¹ es alquilo, con un compuesto de fórmula V para formar un compuesto de fórmula IIIb;

15 (ii) tratar dicho compuesto de fórmula IIIb con un compuesto de fórmula II para formar un compuesto de fórmula I;



20 Un segundo aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para preparar VSN-16



VSN-16

comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

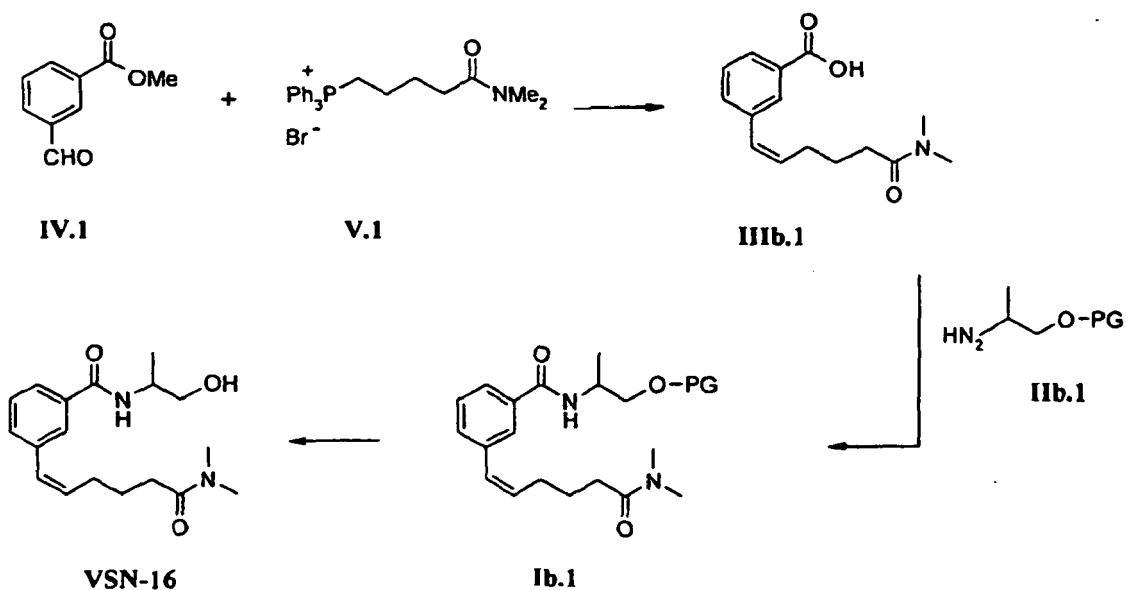
25

- tratar un compuesto de fórmula IV.1 con un compuesto de fórmula V.1 para formar un compuesto de fórmula IIIb.1;

30

- tratar dicho compuesto de fórmula IIIb.1 con un compuesto de fórmula IIb.1, en la que PG es un grupo protector, para formar un compuesto de fórmula Ib.1; y

- eliminar el grupo protector PG de dicho compuesto de fórmula Ib.1 para formar VSN-16



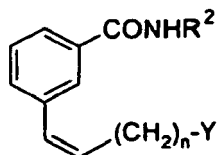
Descripción detallada

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar compuestos de fórmula I, tal como se definen en el presente documento.

10 Tal como se usa en el presente documento, el término "alquilo" incluye grupos alquilo saturados tanto de cadena lineal como ramificados que pueden estar sustituidos (mono o poli) o no sustituidos. Preferiblemente, el grupo alquilo es un grupo alquilo C₁₋₂₀, más preferiblemente uno C₁₋₁₅, todavía más preferiblemente un grupo alquilo C₁₋₁₀, todavía más preferiblemente un grupo alquilo C₁₋₆. Los grupos alquilo particularmente preferidos incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo y hexilo. Los sustituyentes adecuados incluyen, por ejemplo, alquilo, hidroxilo, halo, alcoxilo, nitro, COOH, CO₂-alquilo, alquenilo, CN, NH₂, CF₃ o un grupo cíclico.

15 Tal como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo" se refiere a un grupo alquilo cíclico que puede estar sustituido (mono o poli) o no sustituido. Preferiblemente, el grupo cicloalquilo es un grupo cicloalquilo C₃₋₁₂, más preferiblemente un grupo cicloalquilo C₃₋₆. Los sustituyentes adecuados incluyen, por ejemplo, alquilo, hidroxilo, halo, alcoxilo, nitro, COOH, CO₂-alquilo, alquenilo, CN, NH₂, CF₃ o un grupo cíclico.

En una realización preferida, la invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de la



Ia

25 en la que R², n e Y son tal como se definen en la reivindicación 1.

En una realización preferida, n es 2, 3 ó 4. Incluso más preferiblemente, n es 3.

30 En una realización preferida, Y es -CONR³R⁴ o -CN. Más preferiblemente, Y es -CONR³R⁴. En una realización preferida, R³ y R⁴ son cada uno independientemente H o metilo. En una realización particularmente preferida, Y es -CONMe₂ o CN. Incluso más preferiblemente, Y es -CONMe₂.

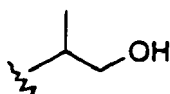
En una realización preferida, R² es alquilo o cicloalquilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con OH o un halógeno.

5 Cuando R² es cicloalquilo, preferiblemente el cicloalquilo es un cicloalquilo C₃, es decir, un grupo ciclopropilo.

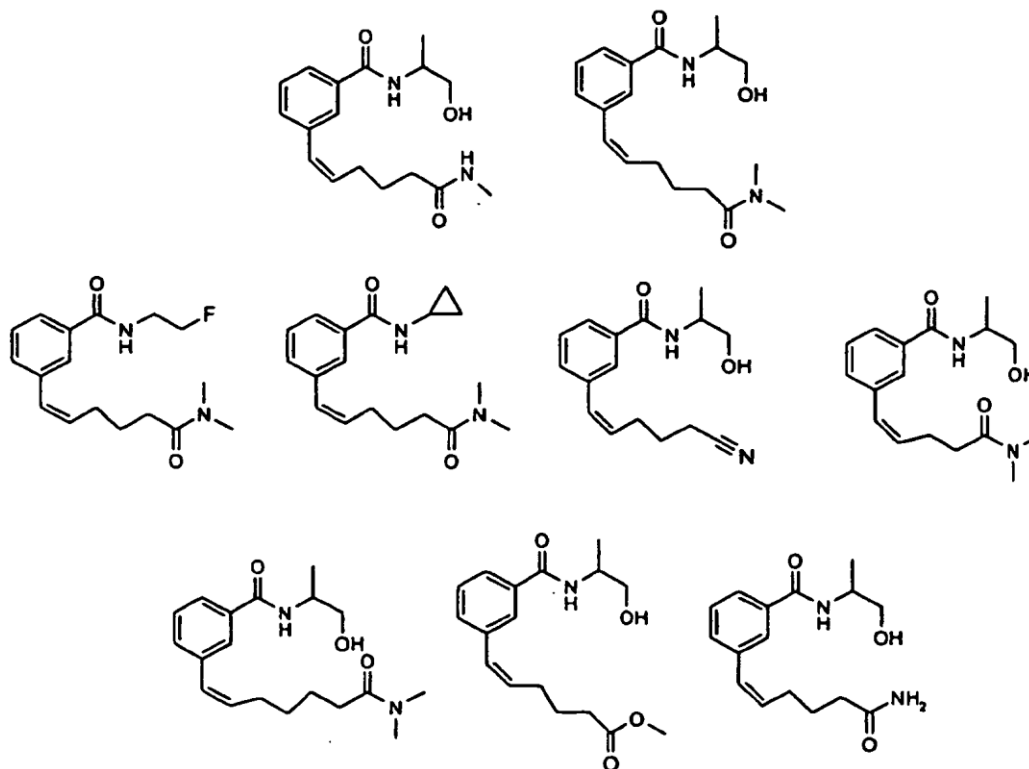
En una realización preferida, R² es alquilo opcionalmente sustituido con OH o halógeno. Preferiblemente, el alquilo está ramificado.

10 Incluso más preferiblemente, R² es alquilo opcionalmente sustituido con OH.

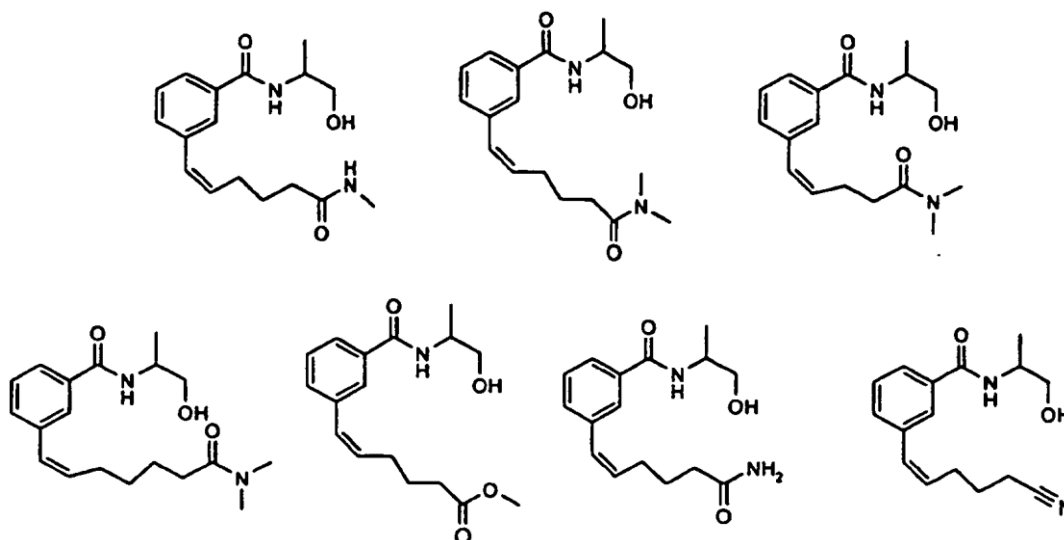
En una realización incluso más preferida, R² es



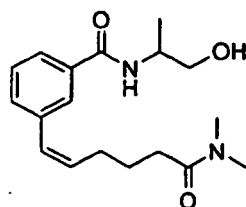
15 En una realización preferida, la invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto seleccionado de lo siguiente:



20 Más preferiblemente, la invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto seleccionado de lo siguiente:



En una realización sumamente preferida, la invención se refiere a un procedimiento para preparar VSN-16:



VSN-16

5

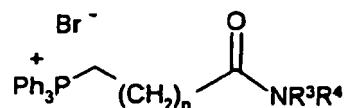
Etapa (i) - Reacción de Wittig

La etapa (i) del procedimiento implica una reacción de Wittig (Maercker, A. Org. React. 1965, 14, 270-490 (revisión); W. Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, Cambridge University Press, Cambridge, RU, 1971, págs. 81-90; (ISBN 0-521-31117-9); R. W. Hoffmann (2001), Angewandte Chemie International Edition 40 (8): 1411-1416) entre un aldehído aromático de fórmula IV y un compuesto de trifenilfosonio de fórmula V.

Preferiblemente, la reacción de Wittig se lleva a cabo usando un compuesto de fórmula V que contiene un grupo amida o un grupo de ácido libre.

Por tanto, en una realización preferida, el compuesto de fórmula V usado en la etapa (i) es un compuesto de amida de fórmula Va

20



Va

en la que R³ y R⁴ son ambos alquilo, más preferiblemente metilo.

En una realización preferida del procedimiento, el compuesto de fórmula V usado en etapa (i) se disuelve en diclorometano. Preferiblemente, el diclorometano es anhidro.

En una realización preferida, la etapa (i) comprende tratar el compuesto de fórmula V con hexametildisilazida de potasio en THF o tolueno antes de la adición del compuesto de fórmula IV.

Preferiblemente, la hexametildisilazida de potasio se añade a una temperatura de menos de 5°C. Más preferiblemente, la temperatura es de aproximadamente 0°C.

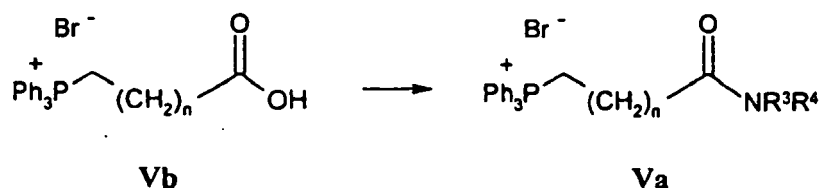
En una realización preferida, el compuesto de fórmula IV se disuelve en THF.

5

Preferiblemente, el compuesto de fórmula IV se añade a la mezcla de reacción a una temperatura de menos de 5°C, más preferiblemente menos de 4°C, incluso más preferiblemente, menos de 3°C.

El compuesto de fórmula Va puede prepararse por sí mismo a partir de un compuesto de fórmula Vb. Por tanto, en una realización preferida, el procedimiento de la invención comprende además la etapa de preparar un compuesto de fórmula Va a partir de un compuesto de fórmula Vb.

10



15 Preferiblemente, el procedimiento comprende tratar dicho compuesto de fórmula Vb con (a) cloroformiato de etilo y trietilamina para formar un anhídrido mixto; y (b) hacer reaccionar el anhídrido mixto con una sal de amina $\text{NHR}^3\text{R}^4 \cdot \text{HCl}$.

Más preferiblemente, la sal de amina $\text{NHR}^3\text{R}^4 \cdot \text{HCl}$ es dimetilamina.HCl.

20

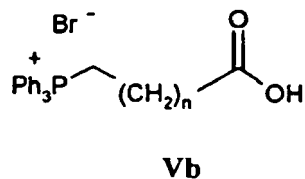
Preferiblemente, la etapa (a) se lleva a cabo en THF o diclorometano anhidro.

Preferiblemente, la sal de amina $\text{NHR}^3\text{R}^4 \cdot \text{HCl}$ usada en la etapa (b) (por ejemplo, dimetilamina.HCl) se recristaliza en metanol/dietil éter antes de su uso. Preferiblemente, el compuesto de fórmula Va se purifica mediante trituración con dietil éter.

25

Tal como se mencionó anteriormente, la reacción de Wittig también puede llevarse a cabo usando un compuesto de fórmula V que contiene un grupo de ácido libre. Por tanto, en una realización preferida alternativa de la invención, el compuesto de fórmula V usado en la etapa (i) es de fórmula Vb

30



Preferiblemente, para esta realización, la etapa (i) comprende añadir hidruro de sodio en una mezcla de diclorometano anhidro y THF anhidro a una mezcla de dicho compuesto de fórmula Vb en diclorometano anhidro.

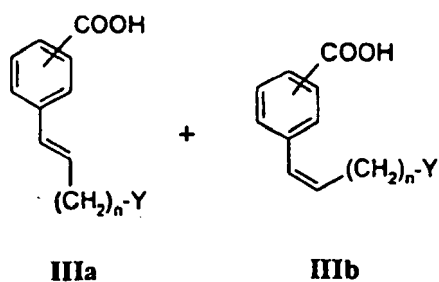
35

En una realización preferida, la etapa (i) comprende hidrolizar el producto bruto formado a partir de la reacción de VI con V. Preferiblemente, el producto bruto se hidroliza con hidróxido de sodio acuoso en metanol.

40

Separación de los isómeros IIIa y IIIb

La reacción de Wittig de la etapa (i) produce una mezcla de isómeros IIIa y IIIb, que corresponden a los isómeros E y Z respectivamente.



Preferiblemente se retira el isómero IIIa y se toma el isómero IIIb hasta dar el producto final.

- 5 Preferiblemente, el procedimiento de la invención comprende la etapa de separar el isómero IIIb de la mezcla de isómeros IIIa y IIIb antes del comienzo de la etapa (ii).

En una realización particularmente preferida de la invención, se separan los isómeros IIIa y IIIb formando sus respectivas sales. Ventajosamente, las sales de los isómeros IIIa y IIIb pueden separarse fácilmente en vista de sus solubilidades diferentes.

Por tanto, una realización sumamente preferida de la invención comprende las etapas de:

- 15 (a) formar una sal de los isómeros IIIa y IIIb;
- (b) separar la sal del isómero IIIb de la sal del isómero IIIa; y
- (c) tratar la sal del isómero IIIb obtenida en la etapa (b) para formar el isómero IIIb.
- 20 Preferiblemente, pueden separarse las formas de sal de los isómeros IIIa y IIIb mediante cristalización, es decir, la etapa (b) comprende separar la sal del isómero IIIb de la mezcla mediante cristalización. Ventajosamente, esto evita la necesidad de purificación costosa y que requiere mucho tiempo usando HPLC de fase inversa, tal como se requiere por procedimientos para preparar VSN-16 y análogos del mismo conocidos en la técnica hasta la fecha. Además, la capacidad de separar los isómeros E y Z IIIa y IIIb mediante cristalización hace que el procedimiento sea adecuado para ampliación a escala y contribuye a un rendimiento global mejorado.

Puede usarse cualquier sal adecuada, siempre que la forma de sal de los isómeros IIIa y IIIb pueda separarse fácilmente mediante técnicas de rutina. Las sales adecuadas resultarán familiares para el experto.

30 En una realización preferida, el procedimiento implica formar la sal de 4-dimetilaminopiridina (DMAP). Por tanto, la etapa (a) comprende tratar la mezcla de los isómeros IIIa y IIIb con 4-dimetilaminopiridina (DMAP) para formar las correspondientes sales de DMAP.

35 Preferiblemente, se disuelve la DMAP en acetato de etilo.

En una realización particularmente preferida, la etapa (b) comprende cristalizar la forma de sal del isómero IIIb en una mezcla de disolventes de dietil éter y acetato de etilo. Más preferiblemente, la mezcla de disolventes es una mezcla de dietil éter:acetato de etilo de 1:100 a 100:1 o de 1:50 a 50:1, más preferiblemente de 1:20 a 20:1, incluso más preferiblemente de 1:10 a 10:1. Incluso más preferiblemente, la mezcla de disolventes es dietil éter:acetato de etilo 9:1.

En una realización preferida, la etapa (c) comprende tratar la sal del isómero IIIb con un ácido para formar el isómero IIIb (en forma de ácido libre). Preferiblemente, el ácido es HCl.

45 Etapa (ii)

La etapa (ii) del procedimiento comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula IIIb con un compuesto de fórmula II para formar un compuesto de fórmula I.

50

En una realización preferida, la etapa (ii) comprende hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula IIIb con un compuesto de fórmula II en presencia de un agente de acoplamiento. Los agentes de acoplamiento adecuados resultarán familiares para el experto.

5 En una realización particularmente preferida, el agente de acoplamiento es 1,1'-carbonildiimidazol (CDI).

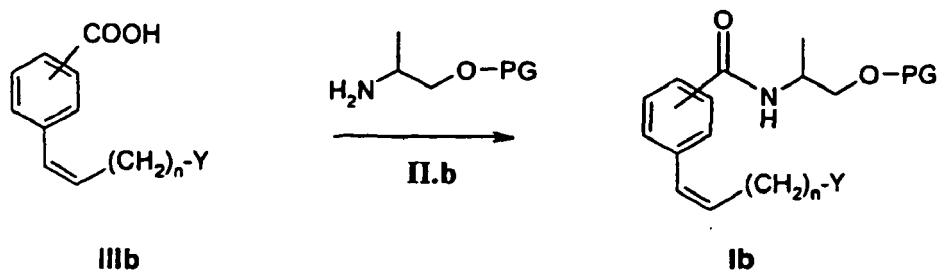
Preferiblemente, para esta realización, la etapa (ii) comprende disolver dicho compuesto de fórmula IIIb y CDI en DMF anhidra y añadir al mismo dicho compuesto de fórmula II en DMF anhidra.

10 En otra realización particularmente preferida, el agente de acoplamiento es clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-etilcarbodiimida (EDCI).

Preferiblemente, para esta realización, la etapa (ii) comprende disolver dicho compuesto de fórmula IIIb y EDCI en diclorometano anhidro y añadir al mismo N-etildiisopropilamina y dicho compuesto de fórmula II.

15

En una realización sumamente preferida de la invención, la etapa (ii) comprende tratar dicho compuesto de fórmula IIIb con un compuesto de fórmula IIb para formar un compuesto de fórmula Ib



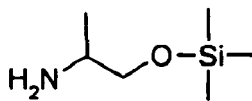
20

en la que PG es un grupo protector de hidroxilo. Los grupos protectores de hidroxilo adecuados resultarán familiares para el experto en la técnica (véase por ejemplo, "Protective Groups in Organic Chemistry", Theodore W. Greene; John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991, ISBN 0-471-62301-6).

25 Preferiblemente, el grupo protector de hidroxilo es un grupo protector de sililo.

Más preferiblemente, el grupo protector de hidroxilo se selecciona de triisopropilo y trimetilsililo.

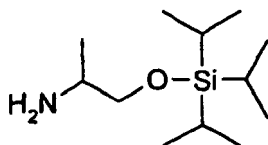
30 Por tanto, en una realización preferida, el procedimiento comprende tratar 2-amino-1-propanol con clorotrimetilsilano e imidazol en diclorometano para formar un compuesto protegido por trimetilsililo de fórmula IIb,



35 Preferiblemente, se usa el compuesto protegido por trimetilsililo de fórmula IIb directamente en la etapa (ii) en forma de disolución sin purificación adicional.

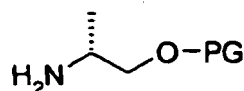
En otra realización preferida, el procedimiento comprende tratar 2-amino-1-propanol en diclorometano anhidro con 2,6-lutidina y trifluorometanosulfonato de triisopropilsililo para formar un compuesto protegido por triisopropilsililo de fórmula IIb,

40

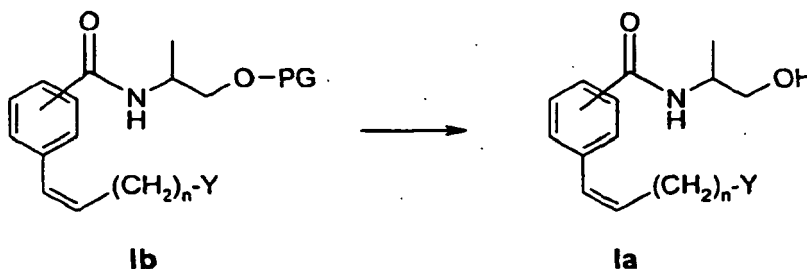


Preferiblemente, se usa el compuesto protegido por triisopropilsililo de fórmula IIb directamente en la etapa (ii) sin purificación adicional.

En una realización sumamente preferida de la invención, el compuesto de fórmula IIb es de la fórmula



- 5 Preferiblemente, el procedimiento de la invención comprende además la etapa de eliminar el grupo protector PG de dicho compuesto de fórmula Ib para formar un compuesto de fórmula Ia

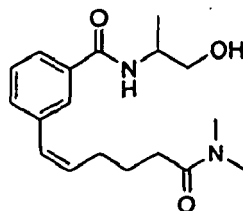


- 10 Las condiciones y los agentes de desprotección adecuados resultarán familiares para el experto (véase por ejemplo, "Protective Groups in Organic Chemistry", Theodore W. Greene; John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991, ISBN 0-471-62301-6).

- 15 En una realización preferida, se elimina el grupo protector PG mediante tratamiento con TBAF. Preferiblemente, el disolvente es THF.

Síntesis de VSN-16

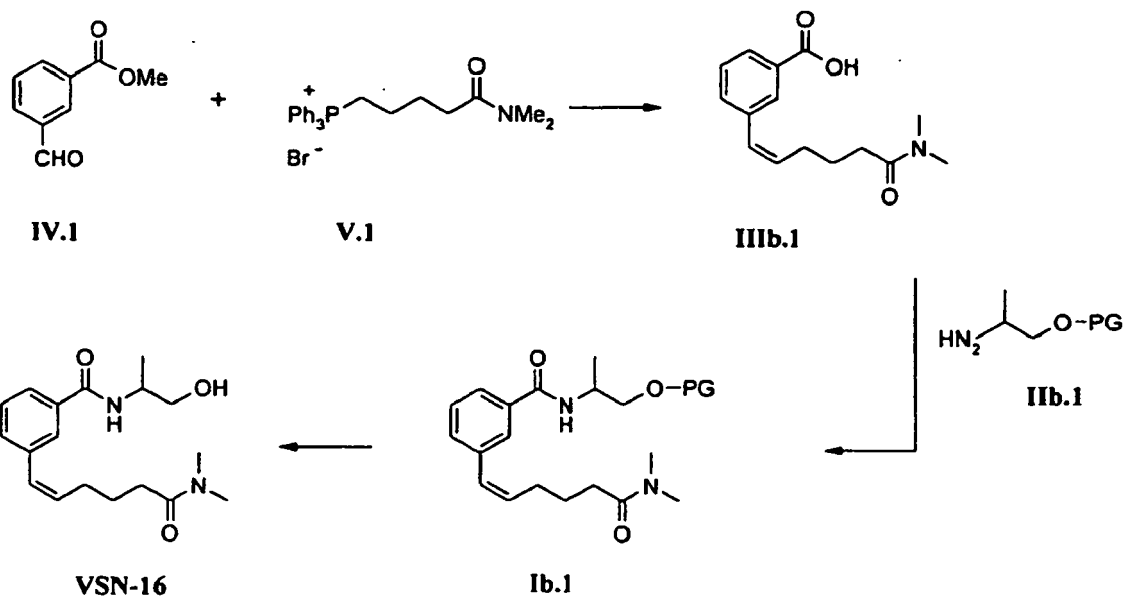
- 20 Un segundo aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para preparar VSN-16



VSN-16

comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

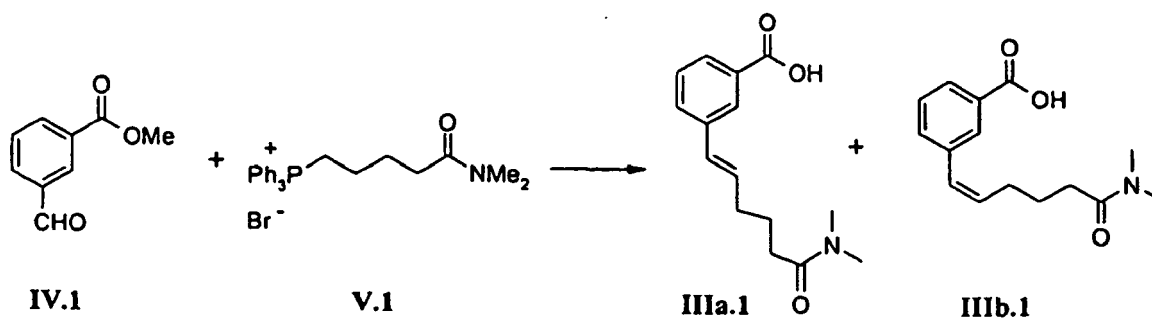
- 25 - tratar un compuesto de fórmula IV.1 con un compuesto de fórmula V.1 para formar un compuesto de fórmula IIIb.1;
- tratar dicho compuesto de fórmula IIIb.1 con un compuesto de fórmula IIb.1, en la que PG es un grupo protector, para formar un compuesto de fórmula Ib.1; y
- 30 - eliminar el grupo protector PG de dicho compuesto de fórmula Ib.1 para formar VSN-16



Preferiblemente, el grupo protector PG, y las condiciones de reacción, disolvente, temperatura y similares, son tal como se describieron anteriormente para el primer aspecto de la invención.

5

La etapa (i) del procedimiento produce una mezcla de los isómeros IIIa.1 y IIIb.1, que pueden separarse mediante la metodología descrita para el primer aspecto de la invención, por ejemplo mediante conversión en forma de sal y separación mediante cristalización.



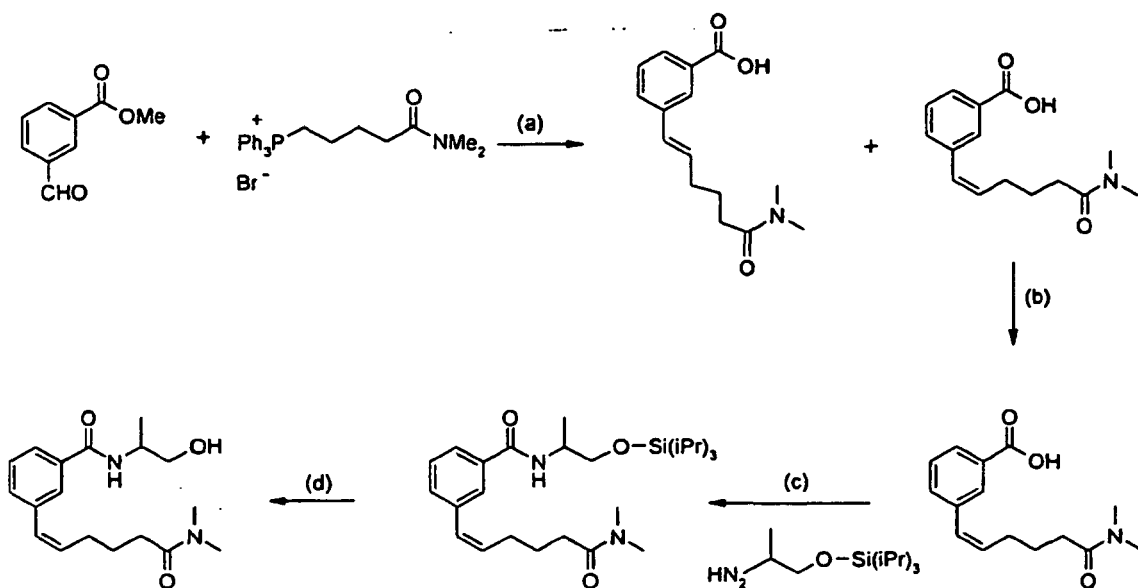
10

La presente invención se describe adicionalmente mediante un ejemplo no limitativo.

Ejemplos

15

Se expone en el esquema 2 una realización preferida del procedimiento reivindicado, del cual se describen detalles adicionales en los siguientes ejemplos.



5 **Esquema 2:** (a) (i) CH_2Cl_2 anhidro, hexametildisilazida de potasio, THF bajo atmósfera de N_2 , $< 10^\circ\text{C}$; (ii) NaOH , MeOH ; (b) (i) DMAP (EtOAc , Et_2O); (ii) separación de isómeros; (iii) HCl ; (c) (i) EDCI, CH_2Cl_2 , N-etildisopropilamina o (ii) CDI, DMF N-etildisopropilamina; (d) TBAF/THF.

Bromuro de N,N-dimetilamino-4-(carboxibutil)trifenilfosfonio

10 Se cargó bromuro de 4-(carboxibutil)trifenilfosfonio (140 g, 0,315 mol, 1 equiv.) en un reactor y se añadió diclorometano (650 ml, 4,5 vol.). Se cargó trietilamina (secada sobre tamices moleculares; 95 ml, 2,1 equiv.) y se enfrió la mezcla de reacción hasta -10°C . Se añadió gota a gota clorofornato de etilo (40 ml, 1,05 equiv.) y se agitó la mezcla durante otros 15 min. a -10°C .

15 Se preparó una disolución que contenía clorhidrato de dimetilamina (recién cristalizado en metanol/éter; 78 g, 3 equiv.) y trietilamina (200 ml, 4,5 equiv.) en diclorometano (1000 ml, 7 vol.).

20 Se agitó esta disolución durante 40 min. a temperatura ambiente y se añadió gota a gota a la mezcla de reacción a -10°C . Se mantuvo la temperatura entre -10 y -15°C durante toda la adición. Se dejó que la reacción se calentara hasta temperatura ambiente. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se trató la mezcla con 2 l de disolución de NaHCO_3 saturada. Se extrajo la fase acuosa con diclorometano (1x 2 l y 2x 1 l). Se combinaron las fases orgánicas y se secaron sobre MgSO_4 y se filtraron. Se eliminaron los productos volátiles a vacío. Se trituró el residuo con 350 ml de dietil éter. Se filtró el sólido y se trituró con dietil éter caliente durante 5 horas. Se enfrió la suspensión y se filtró el sólido. Se secó el sólido a vacío dando 130,9 g de un sólido de color blanco (rendimiento del 90%).

25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) 7,65-8,0 (m, 15H); 3,7 (m, 2H); 3,0 (s, 3H); 2,8 (s, 3H), 2,5 (t, $J = 7\text{Hz}$, 2H); 1,9 (m, 2H), 1,7 (m, 2H).

Ácido 3-[(1Z)-6-(dimetilamino)-6-oxohex-1-en-1-il]benzoico

30 Se disolvieron N,N-dimetilamino-4-carboxibutiltrifenilfosfonio (61,9 g, 0,13 mol, 3 equivalentes) en diclorometano seco (150 ml, 2,4 vol.) bajo nitrógeno. Se enfrió la disolución hasta 0°C y se añadió gota a gota hexametildisilazida de potasio (0,9 M en THF; 45 ml, 5 equiv.) a 0°C . Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante otros 45 min. Se añadió una disolución de 3-formilbenzoato de metilo (7,16 g, 1 equiv.) en THF seco (36 ml, 5 vol.) manteniendo la temperatura $< 4^\circ\text{C}$. Se dejó que la mezcla se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. Se extinguió la reacción con HCl 2 M (400 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 400 ml y 2 x 200 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. Se disolvió el residuo en una mezcla de hidróxido de sodio 1 M/metanol 4:1 (440 ml) y se agitó durante 18 h. Se añadió agua (100 ml) a la mezcla y se evaporó el metanol a vacío. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (400 ml). Se ajustó el pH a pH 1 y se extrajo la mezcla con diclorometano

(2 x 400 ml y 2 x 200 ml). Se secaron las fases orgánicas sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. M = 22,0 g. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida usando diclorometano a diclorometano/MeOH = 95/54 como eluyente. M = 10,6 g, rendimiento del 93%.

5 Separación de isómeros

Se disolvió ácido (10,93 g, 0,042 mol) en acetato de etilo (20 ml) y se disolvió 4-dimetilaminopiridina (6,13 g, 1,2 equiv.) en acetato de etilo caliente (20 ml).

10 Se añadió la disolución de DMAP a la disolución de ácido libre. Se agitó la mezcla a temperatura de reflujo durante 10 min. Entonces, se dejó que la disolución se enfriara hasta temperatura ambiente lentamente. Se formó una sal marrón, que se retiró mediante filtración.

15 Se añadió una mezcla de dietil éter/acetato de etilo: 9:1 (40 ml) y se calentó la disolución hasta reflujo. Se agitó la mezcla y se dejó que se enfriara durante la noche. Se filtró un sólido de color amarillo pálido y se secó a vacío. Se trató este sólido con HCl (1 M) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Se secaron las fases orgánicas sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad dando un aceite de color marrón que se solidificó tras reposar. M = 3,88 g (rendimiento del 35,5%).

20 ¹H-RMN (CDCl₃) 9,7 (sa, 1H); 8,0 (m, 2H); 7,5 (m, 2H); 6,5 (d, J = 11Hz, 1H); 5,75 (m, 1H); 3,0 (s, 6H); 2,4 (m, 4H); 1,9 (m, 2H)

(R)-2-amino-1-triisopropilsililoxipropanol

25 Se disolvió (R)-2-amino-1-propanol (1,0 g, 0,0133 mol) en diclorometano seco (5 ml, 5 vol.) y se añadió 2,6-lutidina (1,75 ml, 0,0146 mol, 1,1 equiv.), luego trifluorometanosulfonato de triisopropilsililo (4 ml, 0,0146 mol, 1,1 equiv.) a temperatura ambiente. Se controló la temperatura con un baño con agua. Se agitó la reacción durante la noche a temperatura ambiente. La CCF mostró la formación de un segundo punto y no mostró ninguna traza de material de partida. Se lavó la mezcla con ácido acético acuoso al 15% (3 ml). Se separaron las fases orgánicas, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad proporcionando un aceite espeso de color marrón. Se añadió éter de petróleo y se formó un sólido de color blanco. Se eliminó el sólido mediante filtración y se evaporó el filtrado proporcionando el producto con un rendimiento cuantitativo. Se usó el producto sin purificación adicional.

35 ¹H-RMN (CDCl₃) 6,5 (sa, 2H); 3,8 (m, 1H); 3,6 (m, 1H); 3,4 (m, 1H); 1,4 (d, J = 7Hz, 3H)m, 1,0 (m, 21 H).

3-[(1Z)-6-(dimetilamino)-6-oxohex-1-en-1-il]-N-(2-triisopropilsililoxi-1-metiletil)benzamida

40 Se disolvieron el ácido 3-[(1Z)-6-(dimetilamino)-6-oxohex-1-en-1-il]benzoico preparado anteriormente (2,19 g, 0,0083 mol, 1 equiv.) y 1,1-carbonildiimidazol (1,87 g, 0,0115 mol, 1,4 equiv.) en dimetilformamida seca (15 ml, 7 vol.) a 0°C. Se disolvió (R)-2-amino-1-triisopropilsililoxipropanol en una pequeña porción de DMF seca y se añadió.

45 Se agitó la mezcla de reacción durante 18 h a 50°C. Se eliminó la DMF a vacío y se evaporó conjuntamente el residuo con tolueno para eliminar las trazas de DMF. Se disolvió el producto bruto en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con HCl 2 M (50 ml), bicarbonato de sodio saturado (60 ml), agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). Se secaron las fases orgánicas sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en sílice usando acetato de etilo/petróleo de 2:8 a 9:1 como eluyente. Esto proporcionó el producto esperado como un sólido de color blanco con rendimiento del 73,6%.

50 ¹H-RMN (CDCl₃) 7,6 (s, 1H); 7,5 (m, 1H); 7,3 (d, m, 2H); 6,6 (d, J = , 1H); 6,4 (d, J = 1H); 5,65 (m, 1H); 4,2 (m, 1H); 3,7 (m, 2H); 2,9 s, 3H); 2,85 (s, 3H); 2,35 (m, 2H); 2,25 (t, J = 14Hz, 2H); 1,75 (m, 2H); 1,25 (d, J = 7Hz, 3H), 1,0 (m, 21 H)

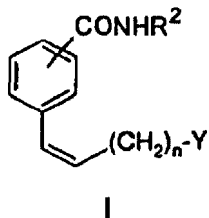
(R)-3-(5-Dimetilcarbamoil-pent-1-enil)-N-(2-hidroxi-1-metil-etil)benzamida (VSN16R)

55 Se disolvió 3-[(1Z)-6-(dimetilamino)-6-oxohex-1-en-1-il]-N-(2-triisopropilsililéter-1-metiletil)benzamida (2,87 g, 0,0061 mol) en THF (18 ml, 6 vol.) y se añadió fluoruro de tetra-n-butilamonio 1 M en THF (18 ml, 3 equiv., 0,018 mol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 h.

- Se evaporó el disolvente y se añadió acetato de etilo (50 ml). Se lavó la mezcla con HCL 2 M (50 ml) y salmuera (50 ml). Se secaron las fases orgánicas sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en sílice usando diclorometano, luego diclorometano/MeOH 95/5 proporcionando sólo 438 mg de producto (27,9%) como un aceite de color amarillo espeso. La CCF
- 5 mostró que quedaba algo de producto en la fase acuosa. Se extrajo adicionalmente la fase acuosa con acetato de etilo hasta que no quedaba producto en la fase acuosa. Se purificó el producto bruto como anteriormente proporcionando un aceite de color amarillo espeso. El producto se adhiere a acetato de etilo y se disolvió en diclorometano y se evaporó hasta sequedad. M = 1,3 g (rendimiento del 70,3%).
- 10 1H -RMN ($CDCl_3$) 7,7 (m, 2H); 7,35 (m, 1H); 7,2 (m, 1H); 6,4 (d, J = 12Hz, 1H); 5,65 (m, 1H), 4,2 (m, 1H); 3,75 (dd, J = 3Hz, J = 8Hz, 1H); 3,55 (dd, J = 5Hz, J = 11Hz, 1H); 2,9 (s, 3H); 2,85 (s, 3H); 2,3 (t, J = 7Hz, 2H); 2,25 (m, 2H); 1,8 (m, 2H); 1,25 (d, J = 7Hz, 3H)

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I,



5

en la que:

R² es cicloalquilo o alquilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

10

Y es -CONR³R⁴, -CN o CO₂R⁵;

R³, R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente H o alquilo;

15

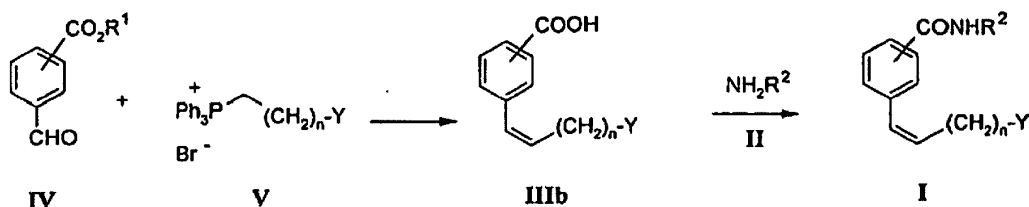
n es de 1 a 6;

comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

(i) tratar un compuesto de fórmula IV, en la que R¹ es alquilo, con un compuesto de fórmula V para formar un compuesto de fórmula IIIb;

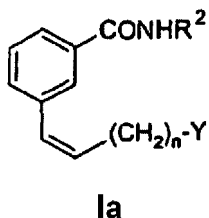
20

(ii) tratar dicho compuesto de fórmula IIIb con un compuesto de fórmula II para formar un compuesto de fórmula I;



25

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto de fórmula I es de fórmula la



30

en la que R², n e Y son tal como se definen en la reivindicación 1,

n es 2, 3 ó 4;

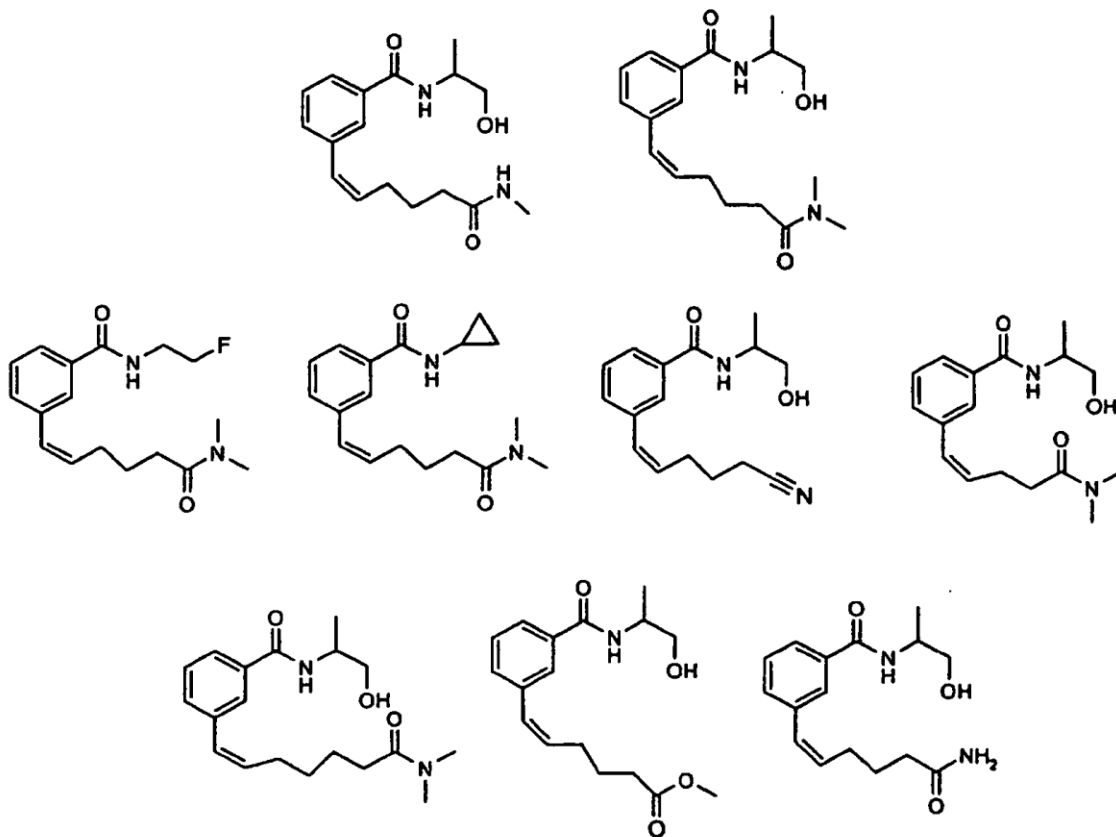
35

Y es -CONR³R⁴ o -CN; y

R² es alquilo opcionalmente sustituido con OH.

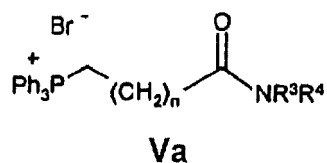
3. Procedimiento según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que dicho compuesto de fórmula I se selecciona de lo siguiente:

5



4. Procedimiento según cualquier reivindicación anterior, en el que dicho compuesto de fórmula V es de fórmula Va

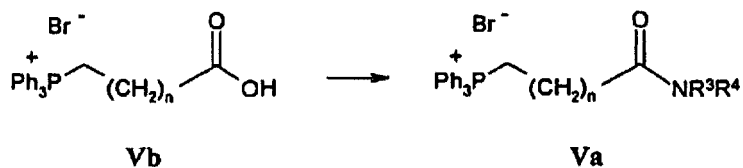
10



en la que R³ y R⁴ son ambos alquilo.

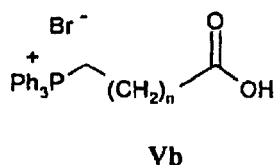
5. Procedimiento según la reivindicación 4, que comprende además la etapa de preparar un compuesto de fórmula Va a partir de un compuesto de fórmula Vb,

15

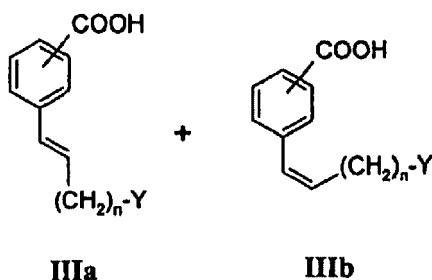


procedimiento que comprende tratar dicho compuesto de fórmula Vb con (a) cloroformiato de etilo y trietilamina para formar un anhídrido mixto; y (b) hacer reaccionar dicho anhídrido mixto con una sal de amina $\text{NHR}^3\text{R}^4\cdot\text{HCl}$.

- 5 6. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que la sal de amina $\text{NHR}^3\text{R}^4\cdot\text{HCl}$ usada en la etapa (b) se recristaliza en metanol/dietil éter antes de su uso.
7. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en el que dicho compuesto de fórmula Va se purifica mediante trituración con dietil éter.
- 10 8. Procedimiento según cualquier reivindicación anterior, en el que dicho compuesto de fórmula V se disuelve en diclorometano anhidro y la etapa (i) comprende tratar el compuesto de fórmula V con hexametil-disilazida de potasio en THF o tolueno antes de la adición del compuesto de fórmula IV.
- 15 9. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicho compuesto de fórmula V es de fórmula Vb



- 20 10. Procedimiento según la reivindicación 9, en el que la etapa (i) comprende añadir hidruro de sodio en una mezcla de diclorometano anhidro y THF anhidro a una mezcla de dicho compuesto de fórmula Vb en diclorometano anhidro.
11. Procedimiento según cualquier reivindicación anterior, en el que la etapa (i) comprende hidrolizar el producto bruto de la reacción de dicho compuesto de fórmula IV y dicho compuesto de fórmula V.
- 25 12. Procedimiento según cualquier reivindicación anterior, que comprende la etapa de aislar el isómero IIIb a partir de una mezcla de isómeros IIIa y IIIb antes de la etapa (ii),



- 30 (a) formando una sal de los isómeros IIIa y IIIb;
- (b) separando la sal del isómero IIIb de la sal del isómero IIIa; y
- 35 (c) tratando la sal de isómero IIIb obtenido en la etapa (b) para formar el isómero IIIb.

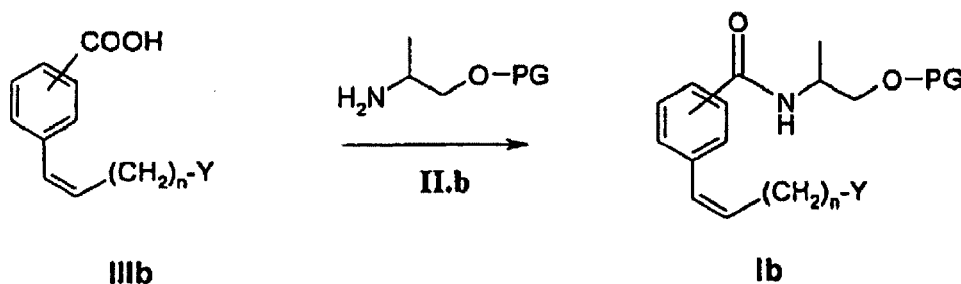
13. Procedimiento según la reivindicación 12, en el que la etapa (a) comprende tratar la mezcla de isómeros IIIa y IIIb con 4-dimetilaminopiridina (DMAP) para formar las correspondientes sales de DMAP.
- 40 14. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 26 a 28, en el que la etapa (b) comprende separar la forma de sal del isómero IIIb mediante cristalización en una mezcla de disolventes de dietil éter y acetato de etilo.

15. Procedimiento según la reivindicación 12 o la reivindicación 13, en el que la etapa (c) comprende tratar la forma de sal del isómero IIIb con un ácido para formar el isómero IIIb.

5 16. Procedimiento según cualquier reivindicación anterior, en el que la etapa (ii) comprende hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula IIIb con un compuesto de fórmula II en presencia de un agente de acoplamiento.

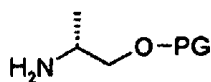
10 17. Procedimiento según la reivindicación 33, en el que el agente de acoplamiento es 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) o clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-etilcarbodiimida (EDCI).

18. Procedimiento según cualquier reivindicación anterior, en el que la etapa (ii) comprende tratar dicho compuesto de fórmula IIIb con un compuesto de fórmula IIb para formar un compuesto de fórmula Ib

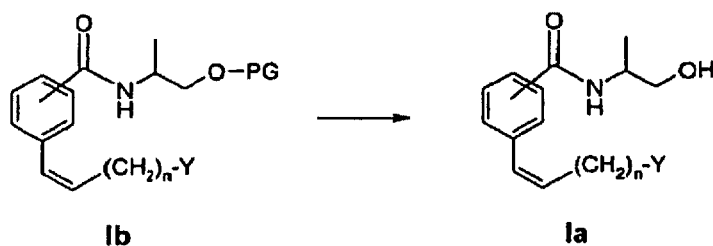


15 en la que PG es un grupo protector de hidroxilo.

19. Procedimiento según la reivindicación 18, en el que dicho compuesto de fórmula IIb es de la fórmula

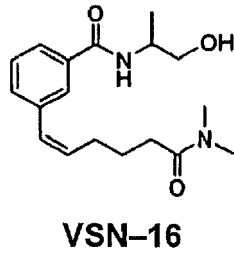


20 20. Procedimiento según la reivindicación 18 o la reivindicación 19, que comprende además la etapa de eliminar el grupo protector PG de dicho compuesto de fórmula Ib para formar un compuesto de fórmula Ia



25 tratando dicho compuesto de fórmula Ib con TBAF en THF.

30 21. Procedimiento según la reivindicación 18, para preparar VSN-16



comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

- 5 - tratar un compuesto de fórmula IV.1 con un compuesto de fórmula V.1 para formar un compuesto de fórmula IIIb.1;
- tratar dicho compuesto de fórmula IIIb.1 con un compuesto de fórmula IIb.1, en la que PG es un grupo protector, para formar un compuesto de fórmula Ib.1; y
- 10 - eliminar el grupo protector PG de dicho compuesto de fórmula Ib.1 para formar VSN-16

