

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 429 013**

51 Int. Cl.:

C07D 311/06 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)

C07D 453/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2009** **E 09801447 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.07.2013** **EP 2382198**

54 Título: **Procedimientos e intermedios para la preparación de un inhibidor macrocíclico de la proteasa de VHC**

30 Prioridad:

23.12.2008 EP 08172691

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

12.11.2013

73 Titular/es:

JANSSEN PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
1125 Trenton-Harbourton Road
Titusville, NJ 08560, US

72 Inventor/es:

HORVATH, ANDRAS;
ORMEROD, DOMINIC JOHN;
DEPRÉ, DOMINIQUE PAUL MICHEL y
CERPENTIER, VÉRONIQUE

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 429 013 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

Procedimientos e intermedios para la preparación de un inhibidor macrocíclico de la proteasa de VHC

Campo de la invención

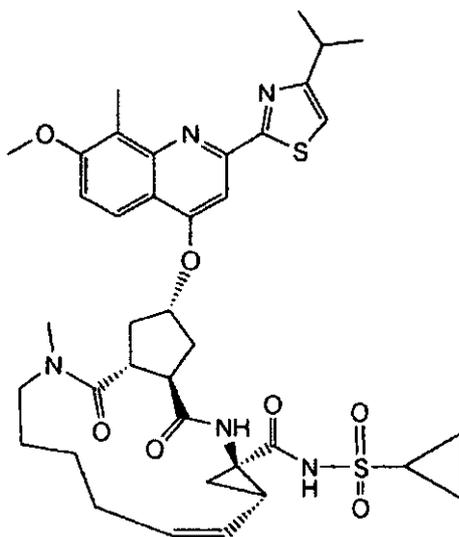
La presente invención se refiere a procedimientos de síntesis e intermedios de síntesis de un inhibidor macrocíclico de la proteasa del virus de la hepatitis C (VHC).

Antecedentes de la invención

El virus de la hepatitis C (VHC) es la causa principal de hepatitis crónica, que puede progresar a fibrosis hepática conducente a cirrosis, enfermedad hepática de fase final, y HCC (carcinoma hepatocelular), haciendo del mismo la causa principal de los trasplantes de hígado. La terapia actual anti-VHC, basada en interferón-alfa (IFN- α) (pegilado) en combinación con ribavirina, sufre de una eficacia limitada, efectos secundarios importantes, y es deficientemente tolerada en muchos pacientes. Esto ha alentado la búsqueda de una terapia más eficaz, conveniente y mejor tolerada.

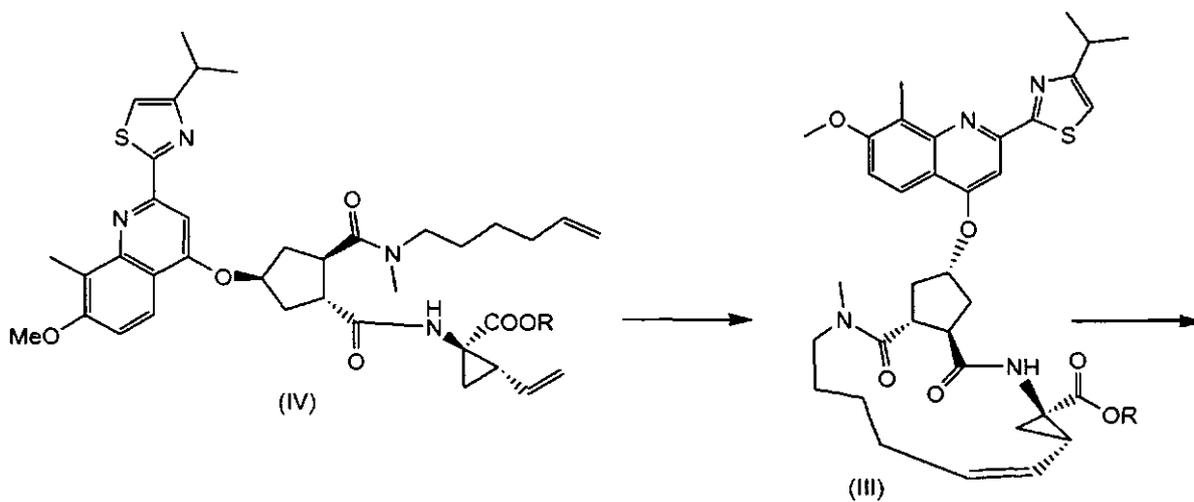
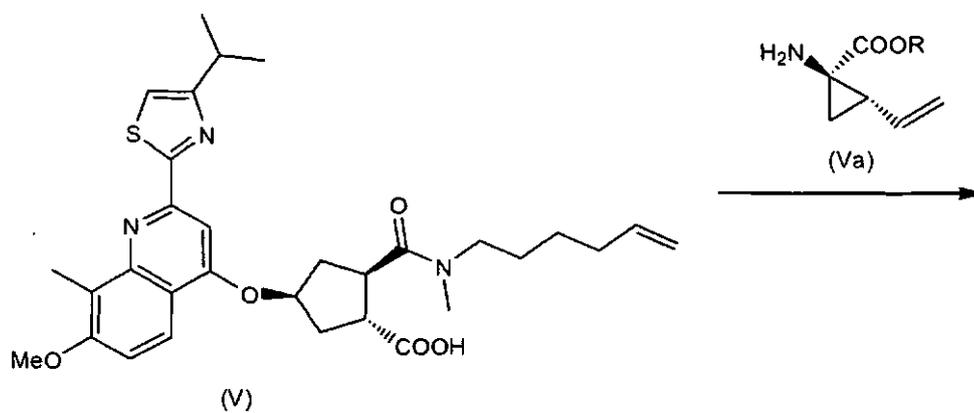
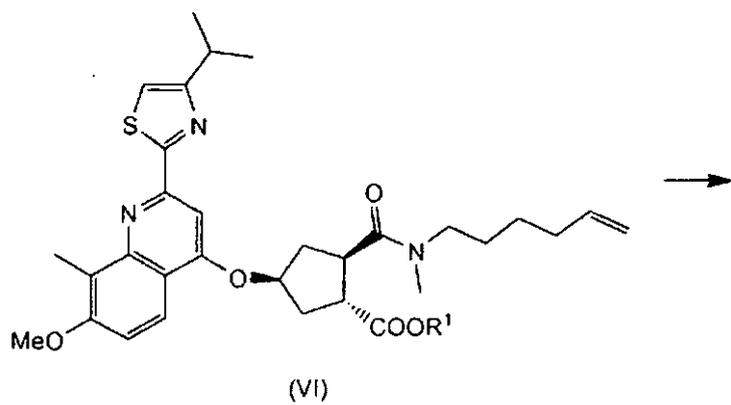
La replicación del genoma de VHC está mediada por varias enzimas, entre las cuales se encuentra la serina-proteasa NS3 del VHC y su cofactor asociado, NS4A. Se han descrito diversos agentes que inhiben esta enzima. El documento WO 05/073195 describe inhibidores lineales y macrocíclicos de la serina-proteasa NS3 con un resto de prolina central sustituido, y el documento WO 05/073216 con un resto de ciclopentilo central. Entre éstos, los derivados macrocíclicos son atractivos en el sentido de que exhiben una notable actividad contra VHC y un perfil farmacocinético satisfactorio.

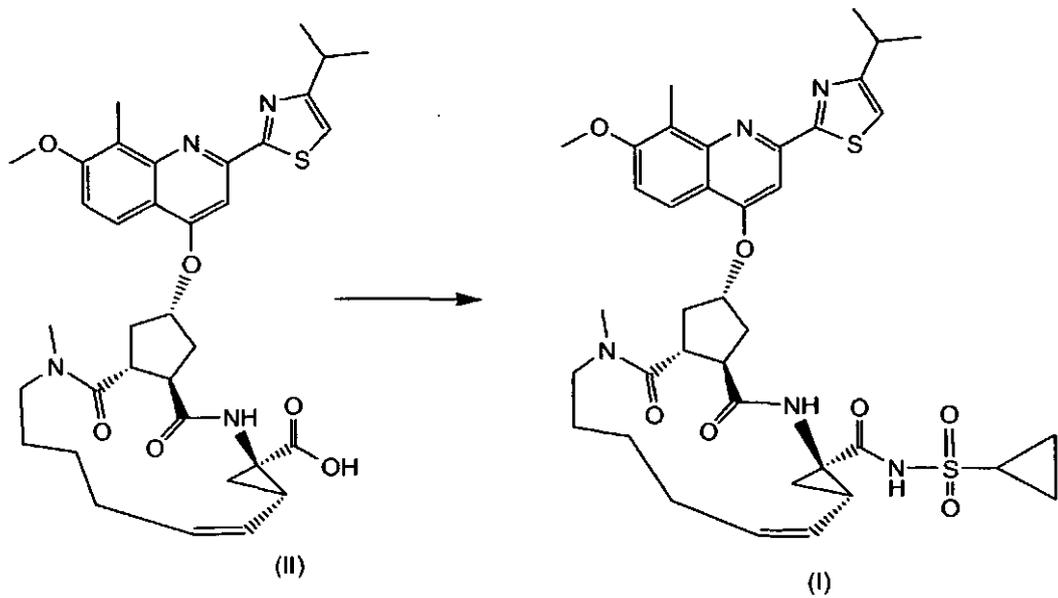
El documento WO 2007/014926 describe derivados ciclopentílicos y de prolina macrocíclicos que incluyen el compuesto de fórmula (I), con la estructura representada en lo sucesivo. El compuesto de fórmula (I) es un inhibidor muy eficaz de la serina proteasa del VHC, y es particularmente atractivo debido a su perfil farmacocinético favorable. Debido a sus propiedades, este compuesto se ha seleccionado como candidato potencial para el desarrollo de un fármaco contra el VHC. En consecuencia, existe la necesidad de producir grandes cantidades de este ingrediente activo basándose en procedimientos que proporcionan el producto con rendimiento elevado y con un grado elevado de pureza. El documento WO 2008/092955 describe procedimientos e intermedios para preparar el compuesto de fórmula (I).



(I)

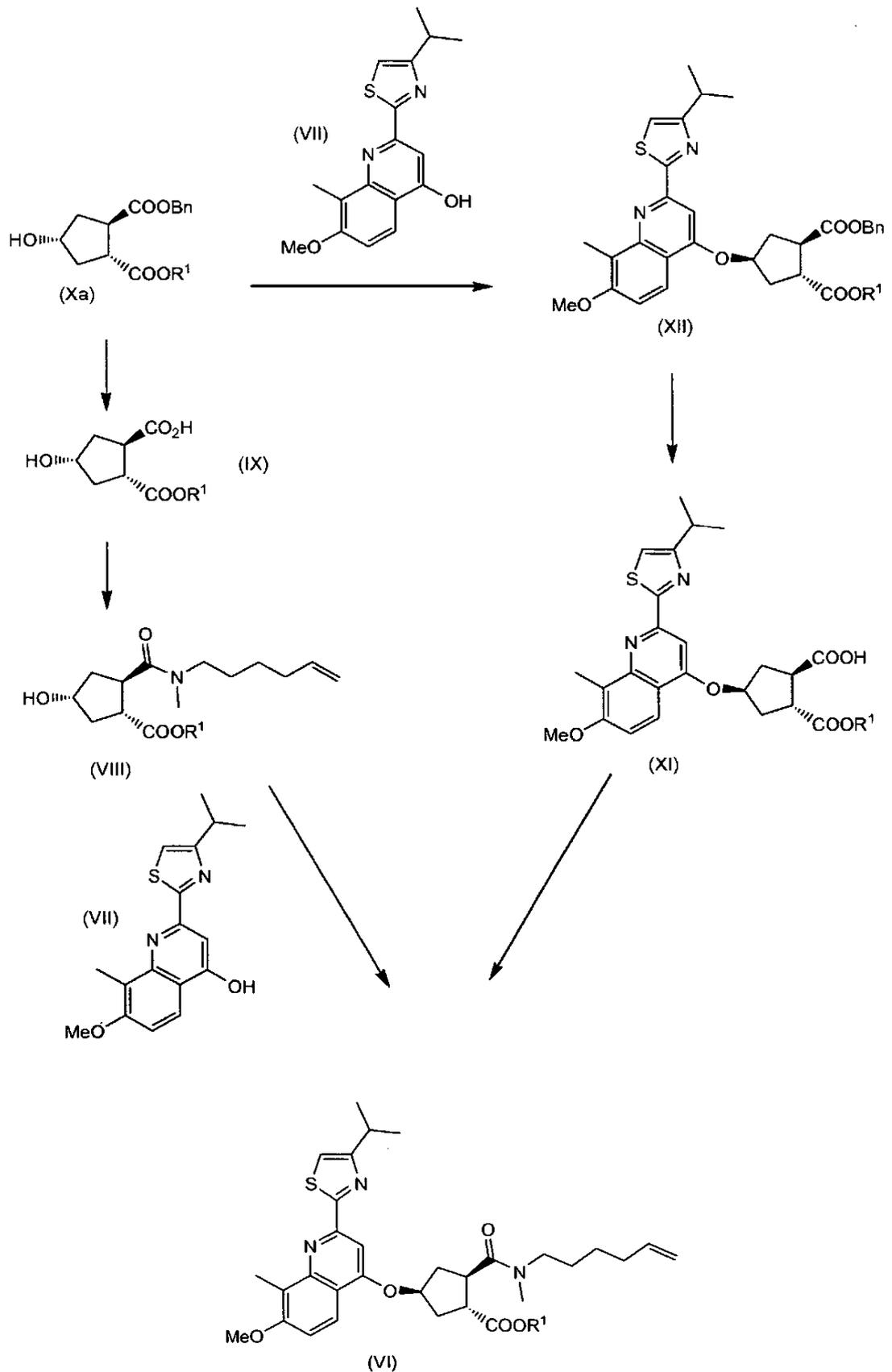
El compuesto de fórmula (I) se puede preparar partiendo de un intermedio (VI), en el que la función éster se hidroliza, produciendo ácido carboxílico (V), que a su vez se acopla en una reacción de formación de amida con el ciclopropilaminoácido (Va). El intermedio resultante (IV) se cicla mediante una reacción de metátesis de olefinas en presencia de un catalizador metálico adecuado, tal como, por ejemplo, un catalizador ilídico a base de Ru. El éster macrocíclico resultante (III) se hidroliza entonces al ácido macrocíclico (II). Este último se acopla con una sulfonilamida (V) en una reacción de formación de amida para producir el producto final (I). Estas reacciones se esquematizan en el esquema de reacción aquí más abajo. En este y en los siguientes esquemas de reacción o representaciones de compuestos individuales, R es alquilo de C₁₋₄, en particular R es alquilo de C₁₋₃, más en particular, R es alquilo de C₁₋₂, o en una realización, R es etilo. R¹ es alquilo de C₁₋₄, en particular R¹ es alquilo de C₁₋₃, más en particular, R¹ es alquilo de C₁₋₂, o R¹ es metilo; o R¹ es etilo.





A su vez, el intermedio (VI) se puede preparar usando procedimientos descritos en el documento WO 2008/092955, en particular partiendo de un bis-éster hidroxiciclopentílico de fórmula (Xa),

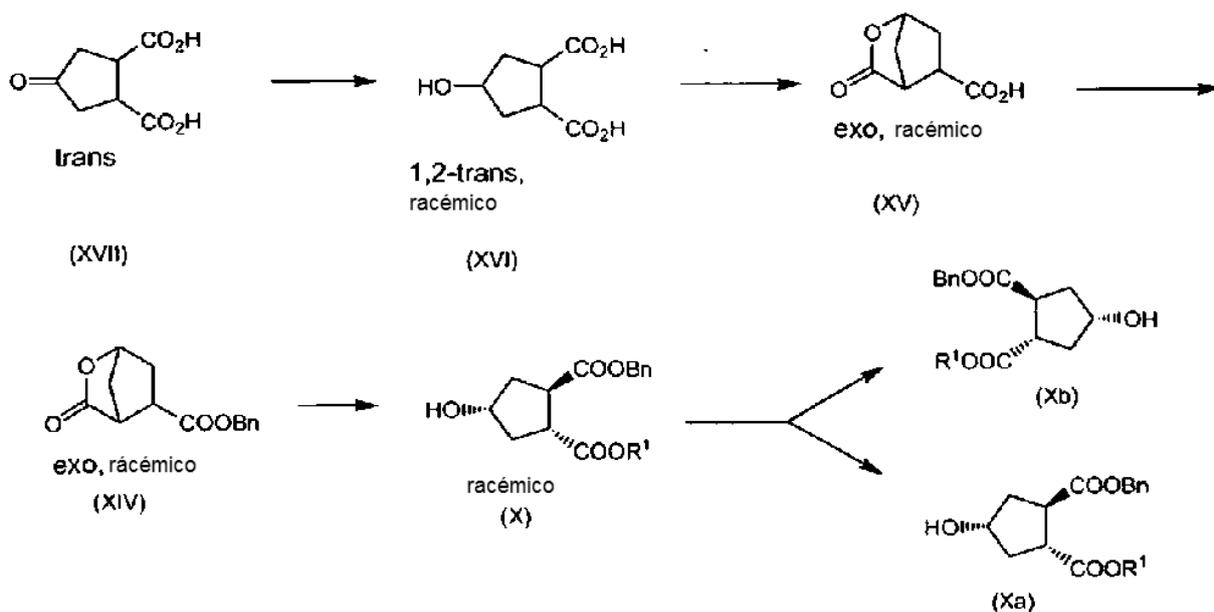
- 5 (a) haciendo reaccionar el bis-éster hidroxiciclopentílico de fórmula (Xa) con un quinolinol sustituido con tiazolilo (VII) en una reacción de formación de éter, obteniendo así un bis-éster quinoliniloxi-ciclopentílico de fórmula (XII), en el que el grupo éster bencílico que está en posición cis con respecto al grupo éter en el bis-éster quinoliniloxi-ciclopentílico de fórmula (XII) se escinde selectivamente a un ácido monocarboxílico (XI), que a su vez se acopla con una alquenilamina en una reacción de formación de amida, obteniendo así el producto final deseado de fórmula (VI); o
- 10 (b) convertir selectivamente el bis-éster hidroxiciclopentílico de fórmula (Xa) al ácido monocarboxílico (IX), que a su vez se acopla con una alquenilamina en una reacción de formación de amida para obtener hidroxiciclopentilamida (VIII), que a su vez se hace reaccionar con un quinolinol sustituido con tiazolilo (VII), obteniendo así el producto final deseado de fórmula (VI); como se esquematiza en el siguiente esquema de reacción:



Cada R¹ en los procedimientos representados en el esquema anterior es como se especifica anteriormente, y preferiblemente R¹ es metilo. Bn representa bencilo.

La presencia de diversos centros quirales en el compuesto de fórmula (I) y sus predecesores plantea retos particulares por cuanto la pureza quiral es esencial para tener un producto que sea aceptable para uso terapéutico. El intermedio (VI) tiene tres centros quirales, y la obtención de la estereoquímica correcta para los tres centros es un reto importante para cualesquiera procedimientos de síntesis dirigidos a preparar este compuesto. Por tanto, los procedimientos para preparar (VI) deberían dar como resultado productos de pureza quiral aceptable sin el uso de procedimientos de purificación engorrosos con la pérdida de cantidades sustanciales de formas estereoisómeras indeseadas.

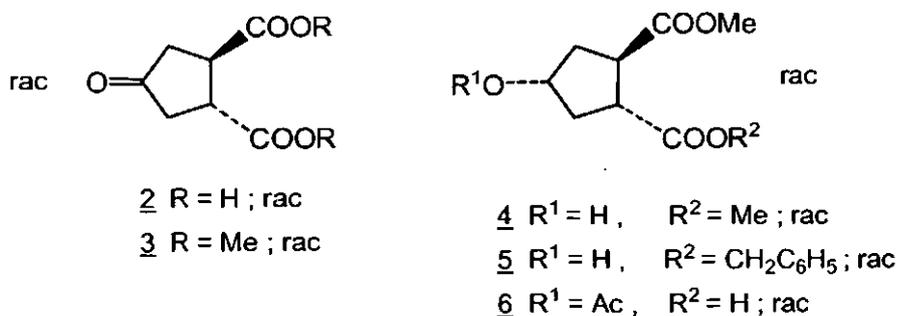
El documento WO 2008/092955 describe un procedimiento de síntesis para el intermedio (Xa) partiendo de ácido 4-oxo-ciclopentil-1,2-bis-carboxílico (XVII) reduciendo la función ceto a un alcohol, obteniendo así ácido 4-hidroxiciclopentil-1,2-bis-carboxílico (XVI), que a su vez se cicla a la lactona bicíclica (XV), en la que el grupo ácido carboxílico en la lactona bicíclica (XV) se esterifica con alcohol bencílico obteniendo así el éster bencílico de la lactona (XIV). La lactona en este último se abre mediante una reacción de transesterificación en presencia de un alcohol de C₁₋₄, produciendo así el bis-éster hidroxiciclopentílico de fórmula (X), que a su vez se resuelve en los enantiómeros (Xa) y (Xb); como se esquematiza en el siguiente esquema de reacción:



Cada R¹ en los procedimientos representados en el esquema anterior es como se especifica anteriormente, y preferiblemente R¹ es metilo.

Una desventaja del procedimiento anterior es que implica una resolución de los enantiómeros de (X) mediante cromatografía en columna quiral, un procedimiento engoroso que es difícil de realizar en una producción a gran escala.

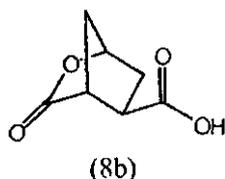
Honda et al., Tetrahedron Letters, vol. 22, no. 28, p. 2679-2682, 1981, describen la síntesis de la (±)-brefeldina A usando los siguientes materiales de partida:



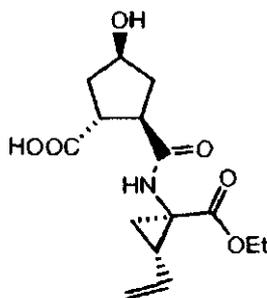
La síntesis de Honda et al. parte de ácido *d,l*-trans-4-oxociclopentano-1,2-dicarboxílico 2, que se esterificó para dar el éster metílico correspondiente 3, y se redujo con Ni Raney al alcohol 4. La hidrólisis parcial de 4 al ácido monocarboxílico y la bencilación con bromuro de bencilo dieron predominantemente el diastereoisómero 5, a saber, el diastereoisómero en el cual los grupos hidroxilo y éster bencílico se encuentran en posición *cis*. Este último éster 5

en Honda et al. y el compuesto (X) son ambos racematos, pero son diastereoisómeros entre sí, más precisamente epímeros en el carbono nº 4 que lleva el grupo hidroxilo. El compuesto (Xa) es uno de los dos enantiómeros obtenidos por separación del compuesto racémico (X). El otro enantiómero es el compuesto (Xb).

5 El documento WO 2005/073195 describe la síntesis de la lactona bicíclica (8b) enantioméricamente pura a partir de un enantiómero de 3,4-bis(metoxicarbonil)ciclopentanona. Esta última se preparó como se describió por Rosenquist et al. en Acta Chemica Scandinavica 46 (1992) 1127-1129. El isómero trans-(3R,4R)-3,4-bis(metoxicarbonil)ciclopentanona se convirtió en la lactona bicíclica (8b):



10 El documento WO 2005/073195 describe adicionalmente una modificación ulterior de la lactona (8b) al éster de t.Bu por apertura de la lactona y acoplamiento con aminoácidos adecuadamente protegidos, v.g. con el éster etílico del ácido (1R,2S)-1-amino-2-vinilciclopropano-carboxílico, que el último caso proporciona:



15 La formación de los compuestos de fórmula (I) implica necesariamente introducir en el anillo de ciclopentilo el resto de quinolina sustituido con tiazolilo, vía un enlace de éter. La reacción de Mitsunobu ofrece una ruta de reacción atractiva para la preparación de éteres de alquilo aromáticos en los cuales un éter de alquilo se activa y se hace reaccionar con un fenol. Adicionalmente, las reacciones de Mitsunobu son en general más eficientes que las reacciones de O-arilación, que requieren etapas de síntesis adicionales. En esta reacción suave, la estereoquímica de la parte alquilo se invierte. La reacción da lugar a productos secundarios, tales como R'OO-C-NH-NH-COOR', en los que R' es alquilo de C₁₋₄, y en particular etilo o isopropilo, otros compuestos que contienen nitrógeno, y óxido de

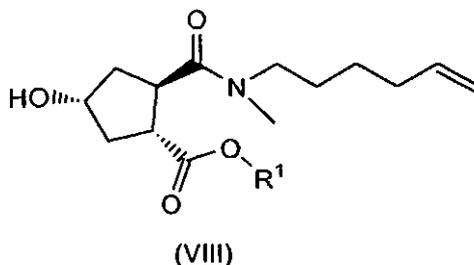
20 trifenilfosfina, que es necesario separar del producto final deseado.

Los procedimientos de la presente invención son ventajosos en el sentido de que son adecuados para la producción a gran escala. Se evitan las etapas de purificación engorrosas, en particular por cromatografía. En la síntesis del compuesto de fórmula (I), es esencial la formación del resto ciclopentílico con la estereoquímica correcta en sus tres centros quirales.

25 Uno de los aspectos de esta invención se refiere a procedimientos para preparar los intermedios (VIII) con rendimiento y pureza elevados, especialmente en términos de pureza quiral, que son adecuados para la aplicación industrial a gran escala.

La presente invención está dirigida a proporcionar procedimientos para preparar intermedios ciclopentílicos con la estereoquímica correcta, con rendimiento y pureza elevados. En particular, la presente invención se refiere a la

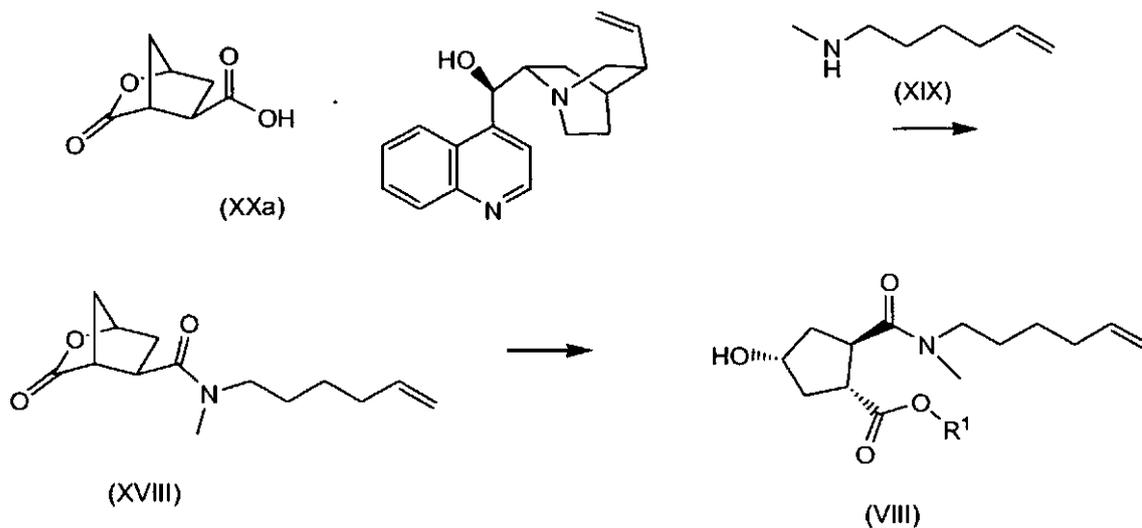
30 preparación de los intermedios



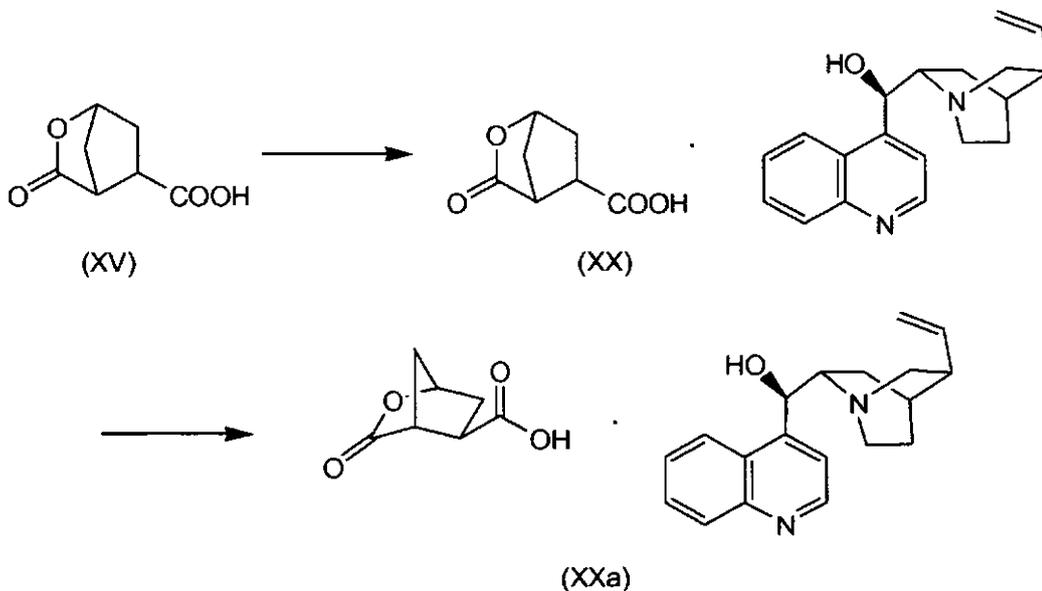
que encuentran uso en los procedimientos para preparar el compuesto de fórmula (I).

Descripción de la invención

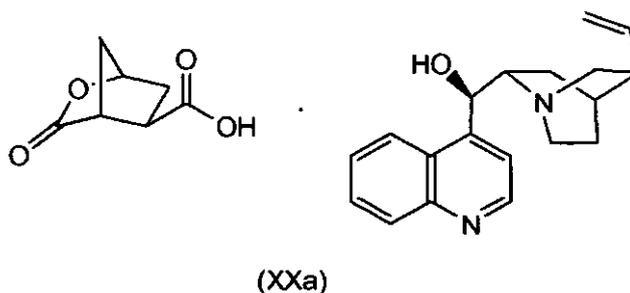
5 En un aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (VIII), partiendo de una sal de cinconidina (XXa), que se hace reaccionar con N-metil-hexenammina (NMHA) (XIX) en una reacción de formación de amida para producir la amida de la lactona bicíclica (XVIII), en la que el grupo lactona se abre para producir el producto deseado (VIII). Estas reacciones se ilustran en el esquema a continuación, en el que R¹ es como se especifica anteriormente.



10 En un aspecto adicional, la invención se refiere a la preparación de la sal de cinconidina (XXa), que se obtiene mediante la resolución de la mezcla de sales diastereoisoméricas (XX) mediante cristalización selectiva de (XXa). La sal (XX) se obtiene a su vez formando la sal de cinconidina del ácido carboxílico de la lactona bicíclica racémico (XV), como se esquematiza en el siguiente esquema de reacción:



15 En todavía un aspecto adicional, la invención se refiere a la sal de cinconidina de fórmula



Esta sal es útil como intermedio en la preparación del intermedio (VIII), y por lo tanto también en la preparación del inhibidor del VHC (I).

5 Los procedimientos de síntesis de la presente invención ofrecen la ventaja de que se obtiene la estereoquímica correcta en el resto ciclopentílico, y todo ello sin usar cromatografía quiral. Se ha encontrado que la sal de cinconidina (XXa) cristaliza selectivamente con una pureza quiral elevada.

10 La reacción de la sal de cinconidina (XXa) con NMHA (XIX) es una reacción de formación de amida, que comprende hacer reaccionar los materiales de partida con un reactivo de acoplamiento de amida en un disolvente inerte para la reacción, opcionalmente en presencia de una base. Los disolventes que se pueden usar comprenden hidrocarburos halogenados tales como diclorometano (DCM) o cloroformo, éteres tales como tetrahidrofurano (THF) o 2-

15 metiltetrahidrofurano (MeTHF), alcoholes tales como metanol o etanol, disolventes hidrocarbonados tales como tolueno o xileno, disolventes apróticos dipolares tales como DMF, DMA, acetonitrilo, o sus mezclas. Se prefieren diclorometano, MeTHF, metanol, etanol, tolueno, o sus mezclas. Los agentes de acoplamiento de amida comprenden agentes tales como N-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina (EEDQ), N-isopropoxicarbonil-2-

20 isopropoxi-1,2-dihidroquinolina, en particular su sal de hidrocloreto, (IIDQ), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (HATU), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio (comercialmente disponible como PyBOP®), 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDI o EDCI) así como su sal hidrocloreto, diciclohexilcarbodiimida (DCC), o 1,3-diisopropilcarbodiimida, hexafluorofosfato de O-benzotriazol-*N,N,N',N'*-tetrametil-uronio (HBTU), y similar. Se puede añadir un catalizador,

25 por ejemplo 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o 4-dimetilaminopiridina (DMAP). La reacción se lleva a cabo habitualmente en presencia de una base, en particular de una base amínica tal como una amina terciaria, por ejemplo trietilamina, N-metilmorfolina, N,N-diisopropiletilamina, (esta última denominándose también como base de Hünig, DIPEA, o DIEA). preferiblemente, no se usa base. En una realización, la reacción se lleva a cabo en DCM o MeTHF con EEDQ, opcionalmente con adición de metanol al final de la reacción, a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

30 En una realización alternativa, la sal (XXa) se puede dividir en cinconidina y la lactona bicíclica, y esta última se puede hacer reaccionar con NMHA en una reacción de formación de amida como se describe anteriormente. Se ha encontrado que la sal de cinconidina (XXa) se puede usar propiamente en la reacción de formación de amida, y la cinconidina se puede eliminar después fácilmente en el tratamiento de la mezcla de reacción, por ejemplo mediante tratamiento de esta última con un ácido tal como HCl, y eliminando por lavado los productos secundarios con fases acuosas.

35 La funcionalidad lactona en la amida de lactona bicíclica resultante (XVIII) se abre mediante una reacción de transesterificación con un alcohol, que también puede servir como disolvente, en particular un alcohol de C₁₋₄ tal como metanol o etanol, en presencia de un ácido. Los ácidos que se pueden usar son ácidos orgánicos fuertes tales como ácidos sulfónicos, en particular ácido metanosulfónico. Se puede añadir un disolvente tal como un éter, en particular THF o MeTHF; o disolventes hidrocarbonados tales como tolueno o xileno. La reacción de transesterificación produce el éster del alcohol que se usa, por ejemplo cuando se lleva a cabo la reacción en metanol, se forma el éster metílico.

40 La sal de cinconidina (XX) se puede preparar a su vez tratando el ácido carboxílico de la lactona bicíclica racémico (XV) con cinconidina. Típicamente, la sal racémica (XX) no se aísla, sino que se mantiene en disolución mientras que se deja cristalizar el isómero deseado (XXa). En una realización, se añade una suspensión de cinconidina a una disolución de (XV) a temperatura ligeramente elevada, y subsiguientemente se deja enfriar la mezcla, con lo que cristaliza la sal deseada (XXa). La purificación adicional puede comprender recristalización. Los disolventes adecuados para disolver (XV) incluyen disolventes de tipo éster, tales como acetato de etilo, mientras que los

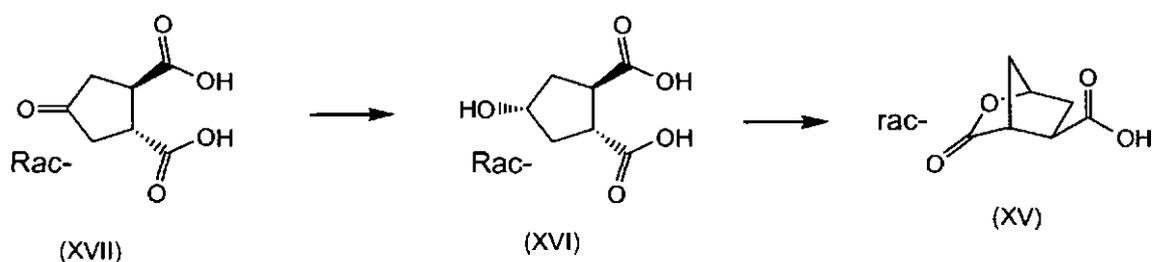
45 disolventes adecuados para la suspensión de cinconidina incluyen acetonitrilo. En una realización, la formación de la sal se realiza a una temperatura de alrededor de 50 a alrededor de 70°C, en particular a alrededor de 60°C, y la mezcla se deja enfriar hasta alrededor de la temperatura ambiente, tal como una temperatura en el intervalo de alrededor de 20 a alrededor de 25°C, por ejemplo a alrededor de 22°C. La purificación adicional se puede realizar mediante recristalización en un disolvente apropiado o mezcla de disolventes, en particular un alcohol tal como un

alcohol de C₁₋₄, por ejemplo isopropanol, o resuspendiendo en un disolvente o mezcla de disolventes, por ejemplo una mezcla de etanol/agua, tal como una mezcla de agua/etanol 5%/95% (p/p).

El hallazgo de que la sal (XXa) se puede aislar mediante cristalización proporciona una forma elegante para obtener la lactona bicíclica en una pureza enantiomérica elevada. La recrystalización o resuspensión permite la purificación adicional de esta sal. (XXa) se puede usar como material de partida en la síntesis posterior de intermedios (XVIII) y (VIII), como se describe anteriormente. Este último se puede convertir a su vez en el intermedio (VI), un bloque de construcción importante en la preparación del compuesto de fórmula (I).

El ácido carboxílico de la lactona bicíclica racémico (XV) se prepara como se describe en el documento WO 2008/092955 y como se esquematiza anteriormente en el esquema que ilustra la preparación de (Xa) y (Xb). En particular, (XV) se prepara reduciendo el ácido cetociclopentano biscoxílico (XVII) al ácido hidroxíciclopentano biscoxílico correspondiente (XVI), que subsiguientemente se convierte en (XV) mediante formación de lactona. La reducción de ceto a hidroxilo en (XVIII) se puede realizar mediante hidrógeno en presencia de un catalizador de metal noble, por ejemplo rodio sobre carbono (Rh/C) o Ni Raney, en un disolvente inerte para la reacción, por ejemplo en agua. El ácido hidroxíciclopentano biscoxílico resultante (XVI) se puede convertir en una sal, por ejemplo una sal de amina terciaria, tal como la sal de trietilamina.

La ciclación vía la formación de lactona de (XVII) se puede realizar mediante reacción con cloroformiato, por ejemplo con cloroformiato de etilo o de metilo. Esta reacción se realiza en un disolvente inerte para la reacción, tal como una cetona, en particular acetona, o un éter tal como THF o MeTHF, o acetonitrilo. Se puede añadir una base, por ejemplo una amina terciaria tal como trietilamina.



En una realización, la presente invención se refiere al uso de los compuestos de fórmula (XX) o (XXa) como intermedios en la preparación del compuesto de fórmula (XVII), o sus sales.

En otra realización, la presente invención se refiere a los compuestos *per se* de fórmula (XX) o (XXa). Estos compuestos pueden encontrarse en forma aislada, o en disolución. En particular, los compuestos de fórmula (XX) o (XXa) se aíslan en forma sólida.

El procesamiento adicional de los compuestos de fórmula (VIII) hasta los productos finales de fórmula (I) es como se esquematiza en los esquemas de reacción anteriores, y en particular como se esquematiza en el documento WO 2008/092955. Este procesamiento comprende una reacción de Mitsunobu, que implica la inversión de la estereoquímica del carbono ciclopentílico que posee el grupo hidroxilo.

El intermedio de fórmula (VI) es cristizable, en particular cuando se mezcla con un disolvente alcohólico, de modo más particular cuando se mezcla con un alcohol de C₁₋₄. La cristalización del intermedio de fórmula (VI) permite controlar la pureza de este compuesto así como cualesquiera compuestos derivados del mismo en las etapas del procedimiento subsiguientes. En particular, esta propiedad hace posible la preparación del intermedio de fórmula (VI) con mayor pureza enantiomérica.

Esta cristalización del intermedio de fórmula (VI) no sólo permite eliminar los productos secundarios de las reacciones de Mitsunobu que producen estos compuestos, sino que también permite la separación subsiguiente del intermedio de fórmula (VI) a partir de sus mezclas de reacción de una manera sencilla. Esta separación se realiza fácilmente efectuando un cambio de disolvente, en particular añadiendo un disolvente alcohólico a la mezcla de reacción obtenida a partir de las reacciones de Mitsunobu, sin tener que manipular más la mezcla de reacción o cualquier componente de la misma. Adicionalmente, dado que el intermedio de fórmula (VI) no es soluble en un disolvente alcohólico, mientras que los subproductos sí lo son, esto ofrece una purificación inmediata del intermedio de fórmula (VI) a partir de la mezcla de reacción.

Como se utiliza en lo anterior y en lo sucesivo, se aplican las definiciones siguientes excepto que se indique de otro modo. El término halo es genérico para fluoro, cloro, bromo y yodo. El término "alquilo de C₁₋₄" define radicales hidrocarbonados saturados lineales o de cadena ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo. "alquilo de C₁₋₃" es genérico para metilo, etilo 1-propilo y 2-propilo. "alquilo de C₁₋₃" es genérico para metilo y etilo. El término "alcohol de C₁₋₄" hace referencia a un alcohol derivado de un grupo alquilo de C₁₋₄.

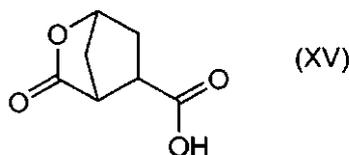
La convención generalmente aceptada para representar compuestos estereoquímicos, a la que también se adhiere aquí, es la siguiente:

- Un compuesto representado sin esteroenlaces, v.g. compuesto (XV), es racémico o la configuración del o de los centros estereogénicos no está definida.
- 5
- Un compuesto representado con esteroenlaces y uno de los descriptores "(±)", "rel", o "rac" es racémico y la estereoquímica es relativa.
 - Un compuesto representado con esteroenlaces pero ninguno de los descriptores "(±)", "rel", o "rac" se refiere a un compuesto no racémico (sustancia escalémica) o enantio-enriquecido, es decir, la estereoquímica es absoluta.
- 10
- Por ejemplo, en la referencia de Honda et al., se utiliza en el título del artículo la designación "(±)", lo que significa que se describe una síntesis racémica con intermedios racémicos. Sin embargo, la convención anterior puede no seguirse necesariamente en todas las publicaciones.
- La pureza quiral se da como relación enantiomérica (r.e.). Para las sales, el valor de r.e. se refiere a la relación de los dos enantiómeros en la mezcla diastereomérica. Véase, por ejemplo, el intermedio (XV).
- 15
- En ciertas realizaciones, la expresión "alrededor de", cuando se usa en relación con un valor numérico, se puede dejar fuera de manera que se quiere decir el valor exacto. En otras realizaciones, esta expresión puede significar el valor numérico al que está enlazado $\pm 10\%$, $\pm 5\%$, o $\pm 1\%$.

Ejemplos

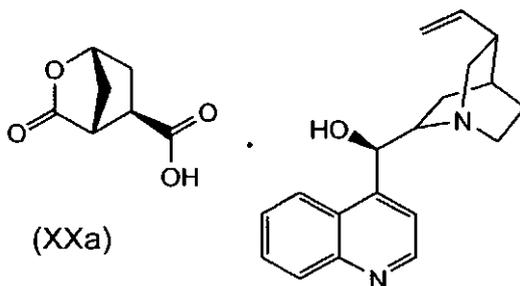
Los siguientes ejemplos están destinados a ilustrar la presente invención y no se deberían interpretar como limitación del alcance de la presente invención.

Ejemplo 1



A una suspensión de 32,7 g (0,19 moles) de intermedio (XVII) (racémico) en 237,5 ml de agua en una atmósfera de nitrógeno se añadió 1,0 ml (0,019 moles) de NaOH acuoso al 50% peso/peso. Calíntese la mezcla hasta 60°C, y añádanse 2,5 g de Rh/C (5% peso/peso). El matraz de reacción se purgó con hidrógeno y se agitó en una atmósfera de hidrógeno hasta que se alcanzó la conversión completa. La mezcla de reacción caliente se filtró sobre Celite. La torta del filtro se lavó dos veces con 10 ml de agua. Se añadió trietilamina (55,61 ml, 0,40 moles), y el 80% del volumen del disolvente se separó por destilación a presión de 30 mbares. El matraz de reacción se ajustó con una trampa Dean-Stark llena de 2-metiltetrahidrofurano. Se añadió 2-metiltetrahidrofurano (100 ml) a la mezcla de reacción, que se puso a reflujo durante 4 horas para eliminar el agua que queda. El 80% del volumen del disolvente se separó por destilación a presión ambiente. La mezcla se enfrió hasta 50°C, y se añadió acetona (380 ml). La mezcla se enfrió adicionalmente hasta 22°C, y nuevamente se añadió acetona (760 ml). La suspensión resultante se enfrió en una atmósfera de nitrógeno hasta -5°C, y se añadió trietilamina (27,8 ml, 20,24 g, 0,2 moles). Después se añadió gota a gota cloroformato de etilo (22,68 g, 0,21 moles), y la mezcla se agitó a 0°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se calentó hasta 22°C y se agitó durante otras 12 horas, después se filtró sobre dicalita, y los sólidos se lavaron con acetona (100 ml). La disolución resultante de (XV) en acetona se usó en el siguiente ejemplo para preparar su sal de cinconidina.

Ejemplo 2: Preparación de sal de cinconidina (XXa)



Método 1

Aproximadamente 80% del volumen del disolvente se separó por destilación a presión atmosférica. Se añadió acetato de etilo (190 ml), y la disolución orgánica se lavó con HCl acuoso (2M, 114 ml), produciendo una disolución de (XV) en acetato de etilo. La disolución de (XV) en acetato de etilo se añadió a una suspensión de cinconidina (55,94 g, 0,19 moles) en acetonitrilo (760 ml) a 60°C. La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 10 minutos y después se enfrió hasta 22°C y se filtró. Los sólidos se recrystalizaron en isopropanol (1500 ml) para producir, después de secar, 24,8 g (29% de rendimiento) de un sólido blanco. Pureza quiral: r.e.: 89/11

RMN H (DMSO-d₆ - 400 MHz), δ ppm 1,45 - 1,86 (m, 6 H), 1,93 - 2,19 (m, 3H), 2,32 (br s, 1H), 2,56 - 2,80 (m, 2H), 2,90 - 3,07 (m, 2 H), 3,12 - 3,29 (m, 1H), 3,30 - 3,52 (m, 1H), 4,93 - 5,03 (m, 3H), 5,52 (d, $J = 5,6\text{Hz}$, 1H), 5,80 - 5,89 (m, 1H), 7,5 (d, $J = 4,2\text{Hz}$, 1H), 7,6 (t, $J = 5,6\text{Hz}$, 1H), 8,0 (d, $J = 9,3\text{Hz}$, 1H), 8,3 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, 1H), 8,8 (d, $J = 4,6\text{Hz}$, 1H),

Método 2

Aproximadamente 80% del volumen del disolvente se separó por destilación a presión atmosférica. Se añadió acetato de etilo (522 ml), y aproximadamente 50% del volumen del disolvente se separó por destilación. El resto se enfrió hasta 22°C y se añadió acetato de etilo (180 ml). La suspensión resultante se filtró, y el filtrado se añadió a una suspensión de cinconidina (55,94 g, 0,19 moles) en acetonitrilo (760 ml). Esta mezcla se calentó hasta 60°C, se agitó durante 10 minutos, después se enfrió hasta 22°C y se filtró. Los sólidos se recrystalizaron en isopropanol (1500 ml) para producir, después de secar, 24,8 g (29% de rendimiento) de un sólido blanco. Pureza quiral: r.e.: 90/10

Método 3

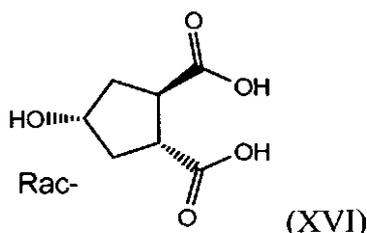
Siguiendo el procedimiento del Método 2, pero cambiando la suspensión de cinconidina (55,94 g, 0,19 moles) en acetonitrilo (760 ml) por una suspensión de cinconidina (55,94 g, 0,19 moles) en isopropanol (325 ml) y etanol (325 ml), se obtuvieron 24,8 g (29%) de un sólido blanco. Pureza quiral: r.e.: 92/8.

La pureza química de (XXa) así como la r.e. se pueden incrementar mediante recrystalización o resuspensión de las sales, como se describe en los siguientes tres procedimientos.

Se disolvieron 12 g de (XXa) bruto (pureza química: valoración con ácido: 96,2%, valoración con base 102,2%; pureza quiral: r.e.: 78,7/21,3) en 500 ml de 2-propanol a reflujo. La mezcla se dejó enfriar lentamente. Si la cristalización no comenzó espontáneamente, la mezcla se sembró con (XXa) a 40°C, después se agitó a esta temperatura durante 2 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante otras 2 horas, se filtró y se lavó con 50 ml de 2-propanol para dar, después de secar a vacío a 50°C, 5,51 g de producto blanco. Pureza química: valoración con ácido 99,6%, valoración con base 98,4%; pureza quiral: r.e.: 88,1/11,9.

Una mezcla de 5,3 g de (XXa) con r.e. 87,0/13,0 y 0,5 g de (XXa) con r.e.: 90,6/9,4 se disolvió en 160 ml de etanol a reflujo que contiene 5% en peso de agua. La disolución transparente se dejó enfriar lentamente. Si la cristalización no comenzó espontáneamente, la mezcla se sembró con (XXa) a 45°C. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se agitó adicionalmente durante 14 horas, se filtró y se lavó con 10 ml de etanol que contiene 5% en peso de agua para dar, después de secar a vacío a 50°C, 4,21 g de producto blanco. Pureza quiral: r.e.: 96,5/3,5

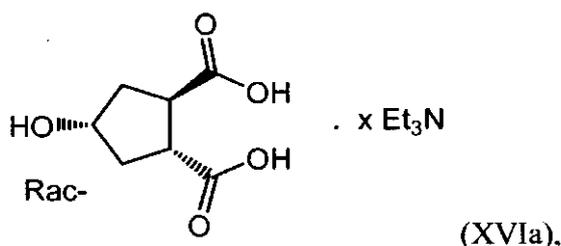
Una mezcla de 25 g de (XXa) con r.e. 87,0/13,0 y 2,5 g de (XXa) con r.e.: 90,6/9,4 se calentó a reflujo en 160 ml de etanol que contiene 5% en peso de agua. Después de 1 hora a reflujo, la suspensión se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente durante 2 horas y se agitó adicionalmente durante 14 horas. La mezcla se filtró entonces y se lavó con 15 ml de etanol que contiene 5% en peso de agua para dar, después de secar a vacío a 50°C, 22,96 g de producto blanco. Pureza quiral: r.e.: 97,6/2,4

Ejemplo 3: preparación de (XVI) y sus sales de trietilamina (XVIa).

(a) Se disolvieron 344 mg (2 mmoles) de (XVII) y 725 mg (4 mmoles) de hidróxido de tetrametilamonio pentahidratado en una mezcla de 2,5 ml de metanol y 2,5 ml de MeTHF. La disolución se agitó toda la noche a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno en presencia de 82 mg de rodio húmedo al 5% sobre

carbón como catalizador. El catalizador se separó por filtración, y el filtrado se diluyó hasta un volumen final de 100 ml con metanol. El análisis mediante LC mostró que el 46,0% de (XVI) se formó como su sal de bis(tetrametilamonio), mientras que el 41% de (XVII) todavía estaba presente como su sal de bis(tetrametilamonio).

- 5 (b) A 400 g de una disolución al 6,6% peso/peso de (XVI) en agua se añadieron 44,4 ml de trietilamina. Se separaron mediante destilación a vacío 330 g de disolvente, después se dejó que el residuo oleoso se enfriase hasta 50°C, y se añadieron 51,5 ml de acetona, obteniendo así una suspensión. Esta suspensión se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se añadieron 155 ml de más acetona. La suspensión se enfrió hasta 5°C y se agitó toda la noche a esa temperatura. El sólido se filtró, se lavó con acetona fría y se secó a 70°C a vacío, obteniendo así 15,05 g de (XVI) como su complejo con diversas cantidades de trietilamina (XVIa) como un polvo cristalino blanco. Rendimiento: 37%. Por ejemplo, se pudo obtener (XVI) como su complejo con 1/3, o con 2 trietilamina.

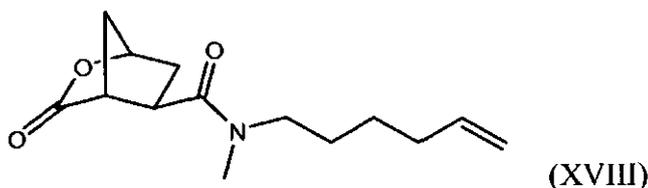


en la que x está entre 1/3 y 3, por ejemplo x es 1/3; x es 2.

15 Purificación de (XVIa)

- (a) Se suspendieron 2,00 g de (XVIa) bruto en 10,4 ml de acetona, y la suspensión se llevó a reflujo antes de permitir que se enfriase hasta la temperatura ambiente. El sólido se filtró, se lavó con acetona y se secó a 50°C a vacío para dar 210 mg de (XVIa) puro como un polvo blanco. Rendimiento 35%.
- 20 (b) Se suspendieron 2,00 g (XVIa) bruto en 10,4 ml de butanol, y la suspensión se llevó a reflujo antes de permitir que se enfriase hasta la temperatura ambiente. El sólido se filtró, se lavó con acetona y se secó a 50°C a vacío para dar 190 mg de (XVIa) purificado como un polvo blanco. Rendimiento 14%.

Ejemplo 4: preparación de (XVIII)



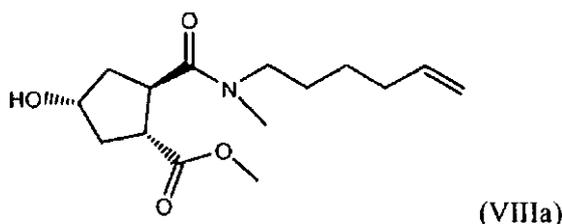
- 25 (a) Se suspendieron 14,18 g (31,5 mmoles) de (XXa) (r.e.: 90/10), 3,92 g (34,6 mmoles) de NMHA y 8,56 g (34,6 mmoles) de EEDQ en 157 ml DCM, y la suspensión resultante se puso a reflujo toda la noche. Se añadieron 47,2 ml de metanol, y el reflujo se prolongó toda la noche. La mezcla de reacción se concentró entonces a vacío, y el residuo se repartió entre 47 ml de tolueno y 79 ml de HCl acuoso 1M. La capa orgánica se lavó sucesivamente con 31,5 ml de agua, 31,5 ml de NaOH acuoso 1M y 31,5 ml de agua, después se concentró a vacío para dar 11,93 g de (XVIII) bruto (r.e. 90/10), que se usó sin purificación en la siguiente etapa.
- 30 (b) Se suspendieron 2,50 g (5,55 mmoles) de (XXa), 691 mg (6,10 mmoles) de NMHA y 1,51 g (6,10 mmoles) de EEDQ en 28 ml THF, y la suspensión se puso a reflujo durante 2 días. Se añadieron 22 ml de tolueno, y se separaron por destilación 28 ml de disolvente. Después de enfriar hasta 50-60°C, se añadieron 19,4 ml de HCl acuoso 1N, y las dos capas se separaron. La capa orgánica se lavó con 5,6 ml de agua después se concentró a vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para dar 910 mg (XVIII). Rendimiento 65%.

35 RMN ¹H (CDCl₃, 600 MHz, dos rotámetros presentes, relación 55/45): ppm 1,26 - 1,38 (m, 2 H), 1,43 - 1,60 (m, 2 H), 2,01 (m, 2 H), 2,07 - 2,21 (m, 4 H), 2,86 (s, 3 H - rotámetro minoritario), 2,89 - 2,97 (m, 2 H), 2,97 (s, 3 H - rotámetro principal), 3,21 (ddd, 1 H - rotámetro minoritario, J = 14,7, 9,1, 5,8 Hz), 3,29 (m, 1 H - rotámetro minoritario), 3,31 (t, 2 H, J = 7,6 Hz - rotámetro principal) 4,87 - 4,93 (m, 2 H) 4,96 (d, 1 H, J = 16,2 Hz) 5,71 (m, 1 H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 150 MHz, dos rotámeros presentes): rotámero principal: ppm 25,86, 26,39, 33,24, 33,94, 35,17, 37,43, 37,97, 45,71, 47,95, 80,67, 114,71, 138,26, 170,91, 177,33 - rotámero minoritario: ppm 25,7, 27,72, 33,14, 33,69, 34,29, 36,72, 38,02, 46,19, 49,61, 80,64, 115,22, 137,73, 171,17, 177,28.

5 (c) Se suspendieron 17,85 g (39,6 mmoles) de (XXa) (r.e.: 97,6/2,4), 4,71 g (41,6 mmoles) de NMHA y 10,78 g (43,6 mmoles) de EEDQ en 198 ml de MeTHF. La suspensión se puso a reflujo 2 días, después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Los materiales sólidos (que consisten principalmente en cinconidina) se separaron por filtración y se enjuagaron con tolueno. Al filtrado combinado se añadieron 40 ml de agua y 7,14 ml de HCl concentrado. Las dos capas resultantes se separaron, y la orgánica se lavó con 20 ml de agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía a través de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo - heptano : 65/35) para dar 9,35 g de (XVIII) como un aceite. Rendimiento 68%.

Ejemplo 5: preparación de (VIIIa), que el intermedio de fórmula (VIII) en la que R^1 es metilo.



15 (a) se disolvieron 1,05 g (4,2 mmoles) de (XVIII) en 25 ml de metanol. Se añadieron 0,014 ml (0,2 mmoles) de ácido metanosulfónico, y la mezcla de reacción se agitó tres días a temperatura ambiente. Los volátiles se eliminaron a vacío, y el residuo se redisolvió en una mezcla de tolueno-NaOH acuoso 0,33 M (15 ml cada una). Las capas se separaron, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío para dar 330 mg de (VIIIa) bruto como un aceite (rendimiento: 28%).

20 (b) Se suspendieron 20,0 g (44,4 mmoles) de (XXa), 5,53 g (48,8 mmoles) de NMHA y 12,08 g (48,8 mmoles) de EEDQ en 222 ml de metanol. La mezcla se puso a reflujo durante 24 horas, después se añadieron 178 ml de tolueno. Se separaron por destilación 250 ml de disolventes, y la suspensión resultante se enfrió hasta 30°C. Se añadieron 155 ml de HCl acuoso 1M, y las dos capas se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces con 44 ml de tolueno. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron dando 122,78 g de disolución al 4,1% peso/peso de (VIIIa) en tolueno. Rendimiento 40%.

25 (c) Se concentraron 18,42 g de una disolución al 4,1% peso/peso de (VIIIa) en tolueno a vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: acetato de etilo - DCM: 15/85) para dar 680 mg de (VIIIa) químicamente puro.

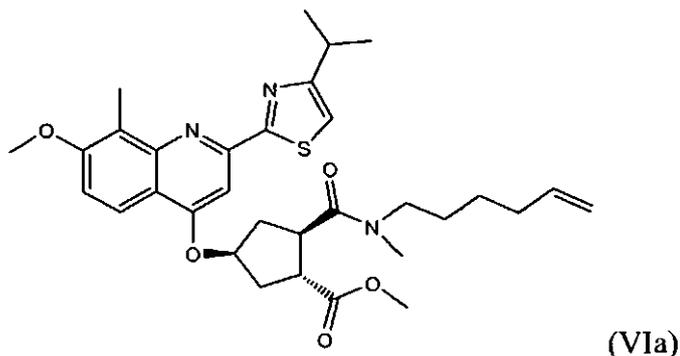
30 (d) Se suspendieron 44,06 g (97,8 mmoles) de (XXa) (r.e.: 92,4/7,6), 12,18 g (107,6 mmoles) de NMHA y 26,60 g (107,6 mmoles) de EEDQ en 490 ml de metanol. La mezcla se puso a reflujo toda la noche, después se añadieron 391 ml de tolueno, y se separaron por destilación 750 ml de los disolventes. Al residuo se añadieron 156 ml de agua y 30,8 ml de HCl concentrado. Las dos capas resultantes se separaron, y la capa acuosa se extrajo con 98 ml de tolueno, después con 98 ml de MeTHF. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron para dar 384 g de una disolución al 3,6% peso/peso de (VIIIa) en MeTHF-tolueno. Rendimiento 50%.

35 (e) Se suspendieron 19 g (42,2 mmoles) de (XXa) (r.e.: 93,4/6,6), 5,01 g (44,3 mmoles) de NMHA y 11,46 g (46,4 mmoles) de EEDQ en 210 ml de THF. La suspensión se puso a reflujo toda la noche, después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Los materiales sólidos (principalmente cinconidina) se separaron por filtración y se enjuagaron con 84 ml de tolueno. A los filtrados combinados se añadieron 42 ml de agua y 7,6 ml de HCl concentrado. Las dos capas se separaron y la capa orgánica se lavó con 21 ml de agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se disolvieron en 84 ml de metanol, se añadieron 0,14 ml de ácido metanosulfónico, y la disolución se agitó toda la noche a temperatura ambiente, después se puso a reflujo durante 24 h antes de enfriar hasta la temperatura ambiente. Se añadieron 223 mg de carbonato de sodio, y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadieron 295 ml de tolueno, y se separaron por destilación 160 ml de disolventes para dar 184,9 g de una disolución al 5,3% peso/peso de (VIIIa) en tolueno. Rendimiento 82%.

40 (f) Se suspendieron 19 g (42,2 mmoles) de (XXa) (r.e.: 93,4/6,6), 5,34 g (47,2 mmoles) de NMHA y 12,51 g (50,5 mmoles) de EEDQ en 210 ml de tolueno. La suspensión se puso a reflujo durante 2 días, después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Un análisis cuantitativo mostró un rendimiento in situ de 80% de (XVIII). Los materiales sólidos (principalmente cinconidina) se separaron por filtración y se enjuagaron con 42 ml de

tolueno. A los filtrados combinados se añadieron 42 ml de agua y 7,6 ml de HCl concentrado. Las dos capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con 21 ml de agua, después con 21 ml de salmuera y se concentró separando por destilación 206 ml de disolventes. Al concentrado se añadieron 84 ml de metanol y 0,14 ml de ácido metanosulfónico. La disolución resultante se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Se añadieron 223 mg de carbonato de sodio, y la agitación se continuó durante 1-2 horas adicionales. Se añadieron 295 ml de tolueno y los materiales sólidos resultantes se separaron por filtración. Se separaron por destilación 183 ml de disolventes para dar 180,5 g de disolución al 2,7% peso/peso de (VIIIa) en tolueno. Rendimiento global de (VIIIa): 41%.

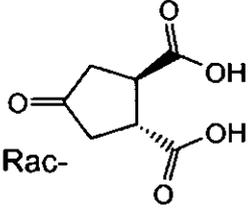
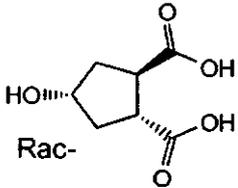
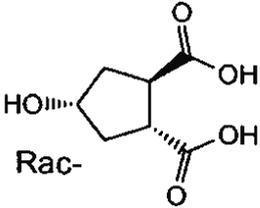
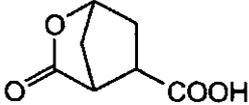
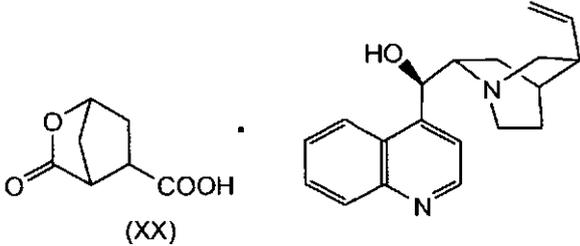
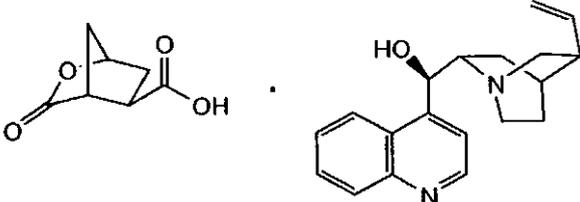
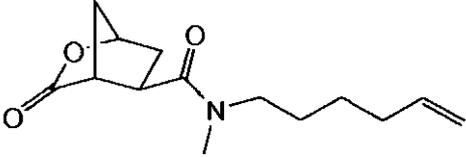
Ejemplo 6: preparación de (VIa), que es el intermedio de fórmula (VI) en la que R¹ es metilo.

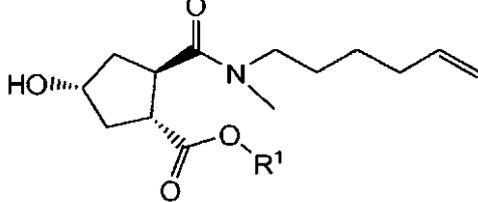
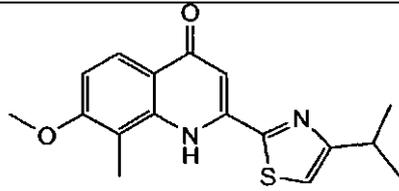
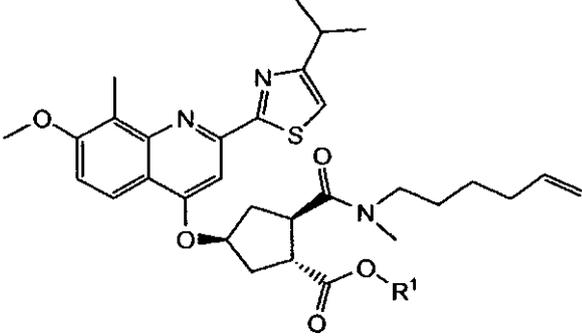


(a) Se suspendieron 20,0 g (44,4 mmoles) de (XXa) (r.e.: 90,1/9,9), 5,53 g (48,8 mmoles) de NMHA y 12,08 g (48,8 mmoles) de EEDQ en 222 ml de metanol. La mezcla se puso a reflujo durante 24 horas, después se añadieron 178 ml de tolueno. se separaron por destilación 250 ml de disolventes, y la suspensión resultante se enfrió hasta 30°C. Se añadieron 155 ml de HCl acuoso 1M, y las dos capas se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces con 44 ml de tolueno. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron, dando 122,78 g de disolución al 4,1% peso/peso de (VIIIa) en tolueno. A 98,22 g de esta disolución se añadieron 11,17 g (35,5 mmoles) de (VII) y 9,78 g (37,3 mmoles) de trifenilfosfina, y la mezcla se enfrió hasta 0°C. Se añadieron gota a gota 7,4 ml (37,3 ml) de DIAD, después la mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 2 horas, durante las cuales apareció un precipitado. Se añadieron 0,1 ml de ácido acético, y el precipitado se separó por filtración. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se disolvió en 71 ml de isopropanol hirviendo. La disolución se enfrió hasta 0°C permitiendo que cristalizase (VIa). El sólido se filtró, se lavó con isopropanol frío y se secó a vacío para dar 6,32 g de (VIa) (r.e.: 97,2/2,8). Rendimiento a partir de (XXa): 31%.

(b) A 382,8 g de disolución al 3,6 peso/peso (48,6 mmoles) de (VIIIa) en MeTHF-tolueno, se añadieron 18,53 g (48,6 mmoles) de (VII) y 19,7 g (75,4 mmoles) de trifenilfosfina. Se separaron por destilación 118 g de los disolventes, y el residuo resultante se enfrió hasta 0°C. Se añadieron gota a gota 14,9 ml (75,4 mmoles) de DIAD, y la mezcla de reacción se agitó 2 horas a 0°C. El precipitado sólido resultante (principalmente óxido de trifenilfosfina) se separó por filtración y se lavó con tolueno frío. Se separaron por destilación 140 g de disolventes de los filtrados combinados, después se añadieron 97 ml de 1-butanol, y se separaron por destilación 77 g de disolventes. La mezcla se enfrió hasta 80°C, y se añadieron 97 ml de isopropanol y 2,43 g de dicalita. Tras agitar unos pocos minutos a reflujo, la mezcla se filtró mientras estaba caliente, y el filtrado resultante se enfrió hasta 40°C. Se añadieron 14 mg de (VIa) como material de siembra, y la mezcla se enfrió hasta 0°C. Después de agitar toda la noche a 0°C, se añadieron 48 ml de isopropanol, y la agitación se continuó a 0°C durante 2 horas. (VIa) se aisló mediante filtración, se lavó con 9,7 ml de isopropanol frío, y se secó a 70°C a vacío. Se obtuvo una primera porción de 8,77 g de (VIa) (rendimiento: 28%). Los licores madre se concentraron a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida a través de gel de sílice para producir una segunda cosecha de (VIa) (12,1 g - rendimiento: 43%).

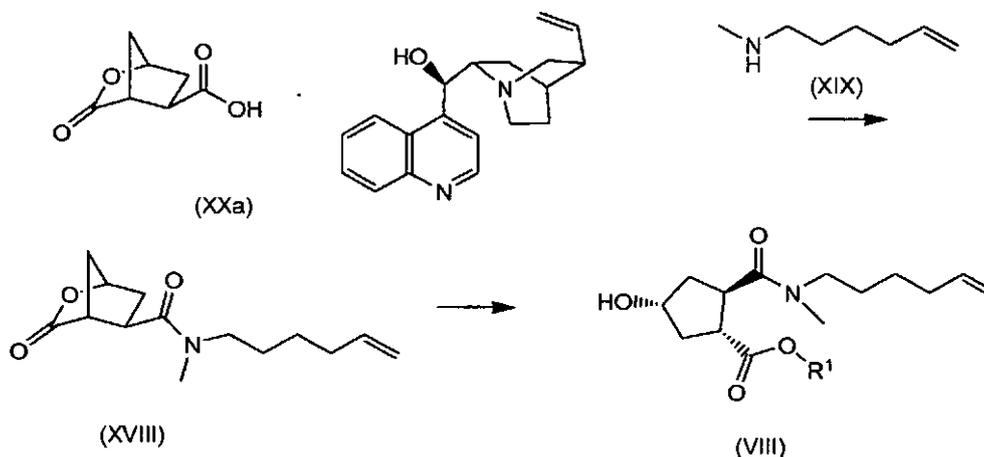
(c) A 58,9 g (8,3 mmoles) de disolución al 4% peso/peso de (VIIIa) en tolueno, se añadieron 2,86 g (9 mmoles) de (VII) y 2,29 g (10,2 mmoles) de trifenilfosfina. La suspensión se secó separando por destilación 27 ml de disolvente, después se enfrió hasta 0°C. Se añadieron gota a gota 8,7 ml (10,2 mmoles) de DIAD, y la mezcla de reacción se agitó 1-2 horas a 0°C. Los materiales sólidos se separaron por filtración y se enjuagaron con 4,2 ml de tolueno. A partir de los filtrados combinados, se separaron por destilación 27 ml de disolvente. Se añadieron 25 ml de 1-butanol, y se separaron por destilación 25 ml de disolventes. El residuo se enfrió hasta 80°C, se añadieron 25 ml de isopropanol y 415 mg de dicalita, la suspensión se puso a reflujo y se filtró mientras estaba caliente. El filtrado se enfrió hasta 30°C y se añadieron 2,4 mg de (VIa) como material de siembra. La suspensión se enfrió hasta 0°C y se agitó a esta temperatura toda la noche. Se filtró (VIa), se lavó con 2,5 ml de isopropanol frío y se secó a vacío, obteniendo así 24,3 g de polvo blanco. Rendimiento 80%.

Estructura	Fórmula nº
	(XVII)
	(XVI)
 <p data-bbox="710 904 831 943">· x Et₃N</p> <p data-bbox="710 987 871 1025">x = 1/3 a 3</p>	(XVIa)
 <p data-bbox="767 1084 826 1122">(XV)</p>	(XV)
 <p data-bbox="475 1420 528 1451">(XX)</p>	(XX)
	(XXa)
	(XVIII)

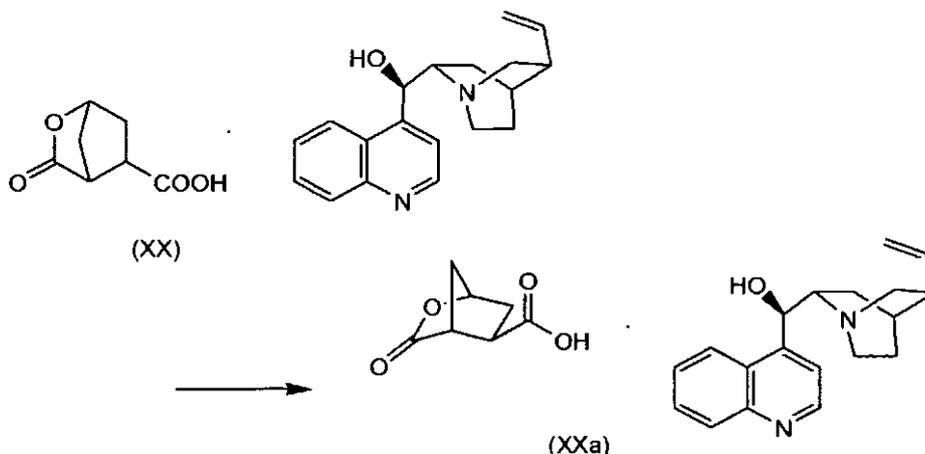
Estructura	Fórmula nº
	(VIII) (VIIIa): R ¹ = CH ₃
	(VII)
	(VI) (VIa): R ¹ = CH ₃

REIVINDICACIONES

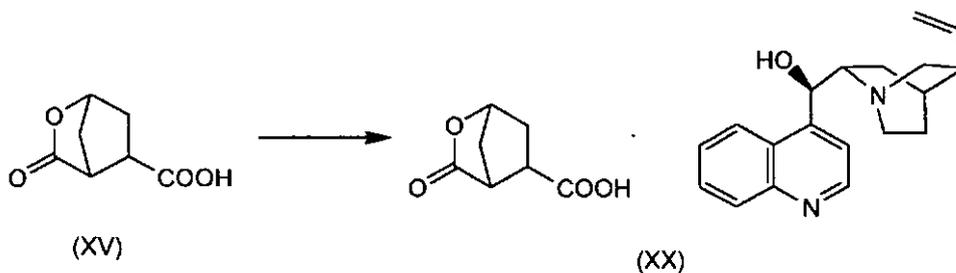
- 5 1. Un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (VIII), partiendo de una sal de cinconidina (XXa), que se hace reaccionar con N-metil-hexenammina (NMHA) (XIX) en una reacción de formación de amida para producir la amida de la lactona bicíclica (XVIII), en la que el grupo lactona se abre para producir el producto deseado (VIII), como se ilustra en el esquema a continuación, en el que R¹ es alquilo de C₁₋₄:



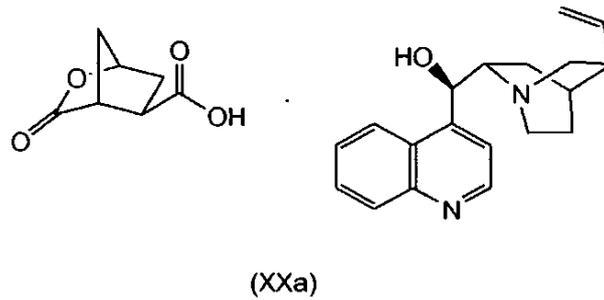
2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que R¹ es metilo.
3. El procedimiento de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que la reacción de formación de amida se lleva a cabo en presencia de un reactivo de acoplamiento de amida en un disolvente inerte para la reacción.
- 10 4. Un procedimiento como en la reivindicación 3, en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de una base.
5. El procedimiento de la reivindicación 3 o reivindicación 4, en el que el disolvente comprende hidrocarburos halogenados, éteres, alcoholes, disolventes hidrocarbonados, disolventes apróticos dipolares, o sus mezclas.
- 15 6. El procedimiento de la reivindicación 5, en el que los disolventes halogenados son diclorometano (DCM) o cloroformo, los éteres son tetrahydrofurano (THF) o 2-metiltetrahydrofurano (MeTHF), los alcoholes son metanol o etanol, los disolventes hidrocarbonados son tolueno o xileno, los disolventes apróticos dipolares son DMF, DMA, acetonitrilo.
- 20 7. El procedimiento de la reivindicación 3 o reivindicación 4, en el que los agentes de formación de amida comprenden agentes tales como N-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina (EEDQ), N-isopropoxicarbonil-2-isopropoxi-1,2-dihidroquinolina (IIDQ), hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (HATU), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio, CDI, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI) o su hidrocloreuro, dicitclohexilcarbodiimida (DCC), 1,3-diisopropilcarbodiimida, o hexafluorofosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (HBTU).
- 25 8. El procedimiento de la reivindicación 7, en el que el agente de formación de amida está en presencia de un catalizador.
9. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que el catalizador es 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o 4-dimetilaminopiridina (DMAP).
10. El procedimiento de la reivindicación 4, en el que la base es una amina terciaria.
- 30 11. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que la amina terciaria es trietilamina, N-metilmorfolina, N,N-diisopropiletilamina.
12. Un procedimiento para preparar la sal de cinconidina (XXa), que se obtiene de la sal racémica (XX) mediante cristalización:



13. El procedimiento de la reivindicación 12, en el que la sal racémica (XX) se obtiene poniendo en contacto el ácido carboxílico de la lactona bicíclica (XV) con cinconidina:

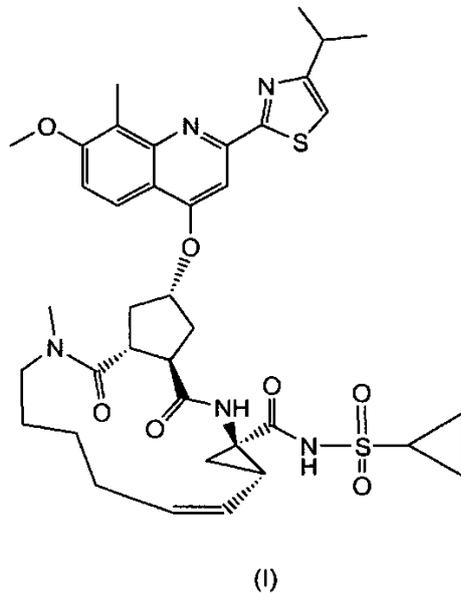


- 5 14. El procedimiento de la reivindicación 13, en el que se añade una suspensión de cinconidina a una disolución de (XV) a una temperatura de alrededor de 50 a alrededor de 70°C, y posteriormente se permite que la mezcla se enfríe, con lo que el producto deseado (XXa) cristaliza.
15. El procedimiento de la reivindicación 13, en el que (XV) se disuelve en un disolvente seleccionado de disolventes de tipo éster, y los disolventes para la suspensión de cinconidina incluyen acetonitrilo.
- 10 16. El procedimiento de la reivindicación 15, en el que los disolventes de tipo éster son acetato de etilo.
17. El procedimiento de las reivindicaciones 14 or 15, en el que la formación de sal se lleva a cabo a una temperatura de alrededor de 60°C, y la mezcla se deja enfriar hasta alrededor de la temperatura ambiente.
18. El procedimiento de la reivindicación 17, en el que la mezcla se deja enfriar hasta una temperatura en el intervalo de alrededor de 20 a alrededor de 25°C.
- 15 19. El procedimiento de las reivindicaciones 14 ó 15, en el que la sal se purifica adicionalmente mediante recristalización en un disolvente apropiado o mezcla de disolventes, o resuspendiendo en un disolvente o mezcla de disolventes.
20. El procedimiento de la reivindicación 19, en el que el disolvente en la recristalización es un alcohol de C₁₋₄, o en la resuspensión el disolvente o mezcla de disolventes es una mezcla de etanol/agua.
- 20 21. El procedimiento de la reivindicación 20, en el que el alcohol de C₁₋₄ es isopropanol, y/o la mezcla de etanol/agua es una mezcla de etanol/agua 5%/95% (p/p).
22. La sal de cinconidina de fórmula



23. El uso de la sal de cinconidina (XXa) definida en la reivindicación 22, como intermedio en la preparación del intermedio (VIII).

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



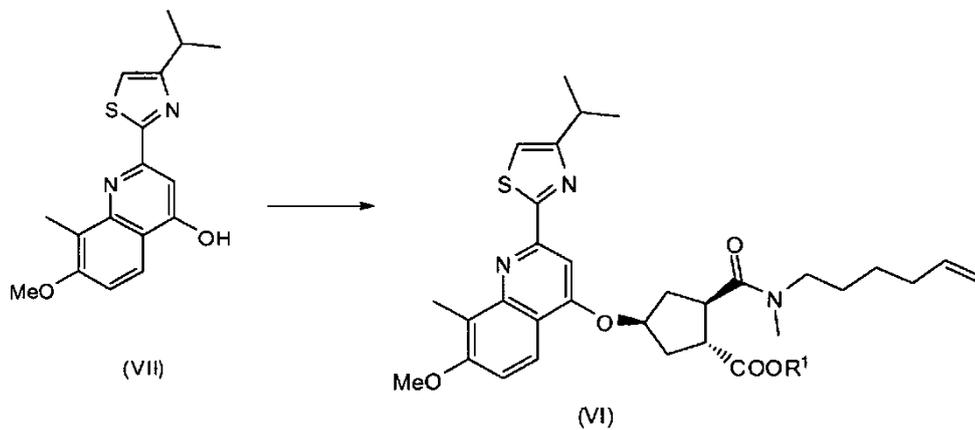
5

procedimiento el cual comprende un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (VIII) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, seguido de la conversión en un compuesto de fórmula (I).

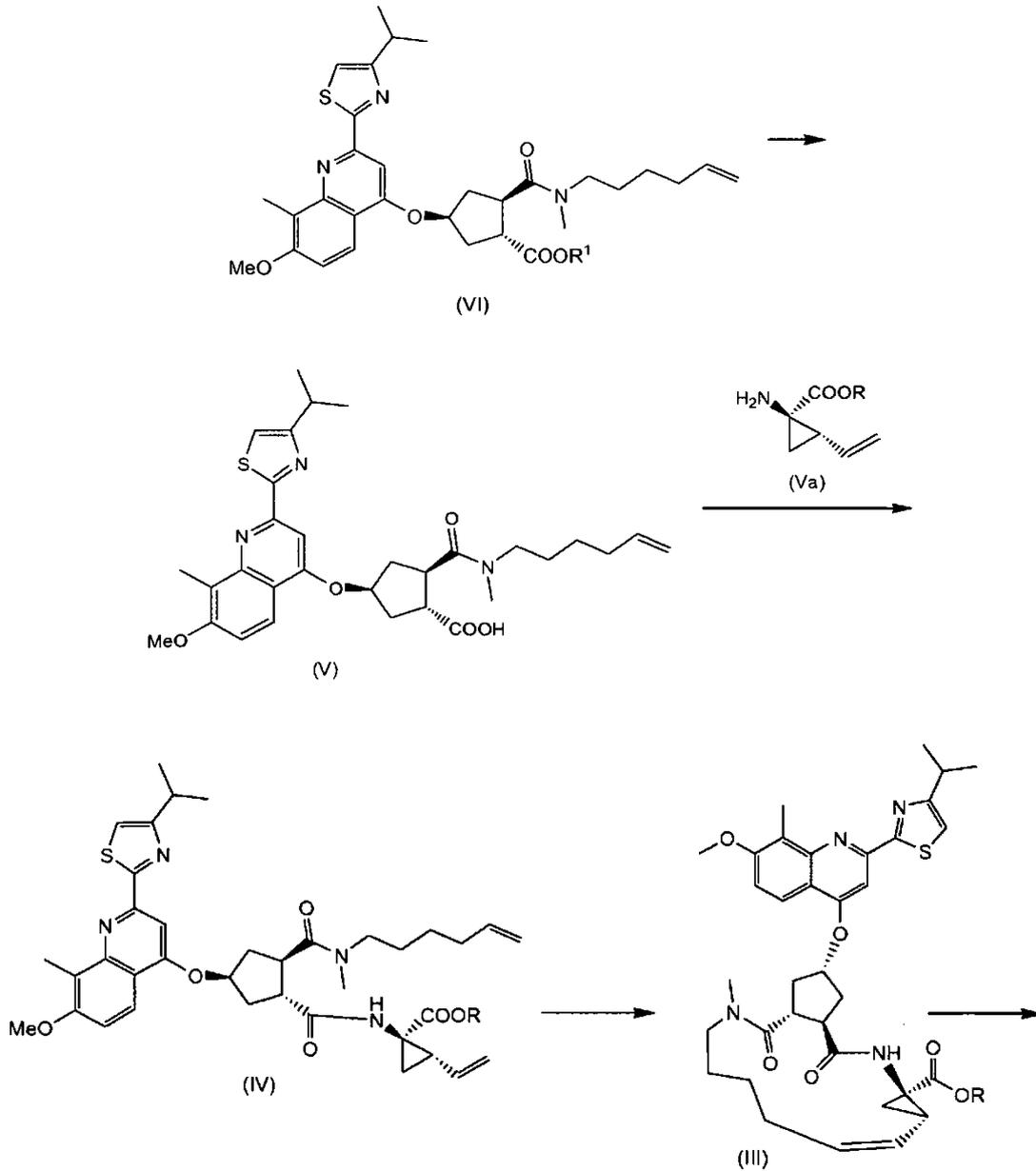
25. Un procedimiento como en la reivindicación 24, en el que la conversión al compuesto de fórmula (I) es como sigue:

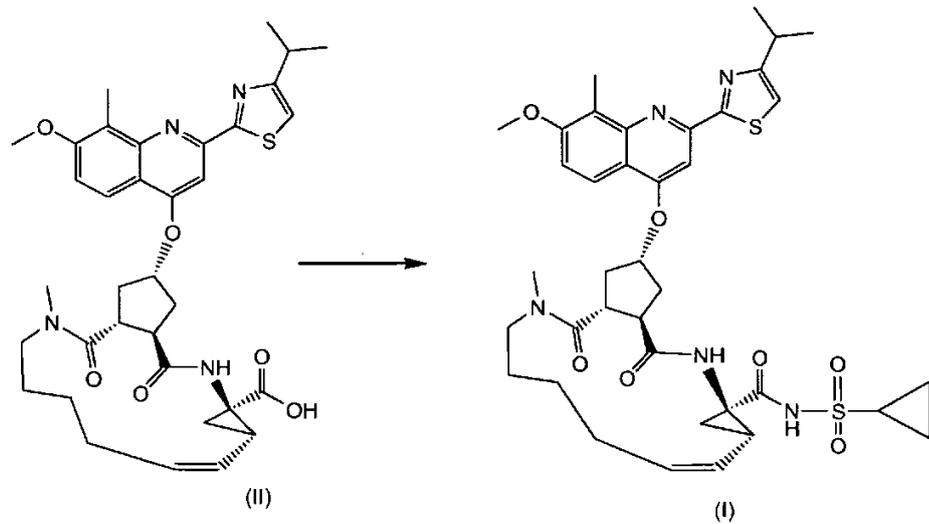
10

(i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VIII) con un compuesto de fórmula (VII) para formar un compuesto de fórmula (VI),



(ii) convertir (VI) en (I) según el siguiente esquema:





26. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), como se define en la reivindicación 24, procedimiento el cual comprende un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (XXa) según una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 21, seguido de la conversión en un compuesto de fórmula (I).

5 27. Un procedimiento como en la reivindicación 26, en el que el compuesto de fórmula (XXa) se convierte primero en un compuesto de fórmula (VIII) siguiendo un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

28. Un procedimiento como en la reivindicación 27, en el que la conversión del compuesto de fórmula (VIII) al compuesto de fórmula (I) es según la reivindicación 25.

10 29. El uso de la sal de cinchonidina (XXa) definida en la reivindicación 22, como intermedio en la preparación del compuesto (I) como se define en la reivindicación 24.