

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 531 190**

51 Int. Cl.:

C07C 65/24 (2006.01)

C07C 51/353 (2006.01)

C07C 67/32 (2006.01)

C07C 67/343 (2006.01)

C07C 69/738 (2006.01)

C07C 69/92 (2006.01)

C07C 69/94 (2006.01)

C07C 229/34 (2006.01)

C07D 215/56 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.03.2007 E 07737895 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.12.2014 EP 1992607**

54 Título: **Método para producir un compuesto de 4-oxoquinolina**

30 Prioridad:

06.03.2006 JP 2006060277

06.03.2006 JP 2006060298

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

11.03.2015

73 Titular/es:

**JAPAN TOBACCO, INC. (100.0%)
2-1, TORANOMON 2-CHOME
MINATO-KU, TOKYO 105-8422, JP**

72 Inventor/es:

**MATSUDA, KOJI;
ANDO, KOJI;
OHKI, SHIGEJI;
HOSHI, JUN-ICHI y
YAMASAKI, TAKAHIRO**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 531 190 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

Método para producir un compuesto de 4-oxoquinolina

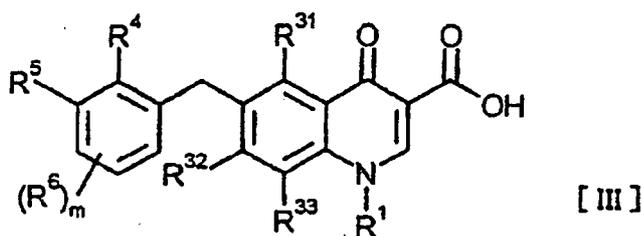
5 **Campo técnico de la invención**

La presente invención se refiere a un compuesto útil como un inhibidor sintético para un agente anti-VIH que tiene una actividad inhibidora de la integrasa y un método de producción del mismo. Además, la presente invención se refiere a un método de producción de un agente anti-VIH, que usa el intermedio sintético.

10

Antecedentes de la invención

La referencia de patente 1 desvela un método de producción de un compuesto de 4-oxoquinolina representado por la fórmula [III]:

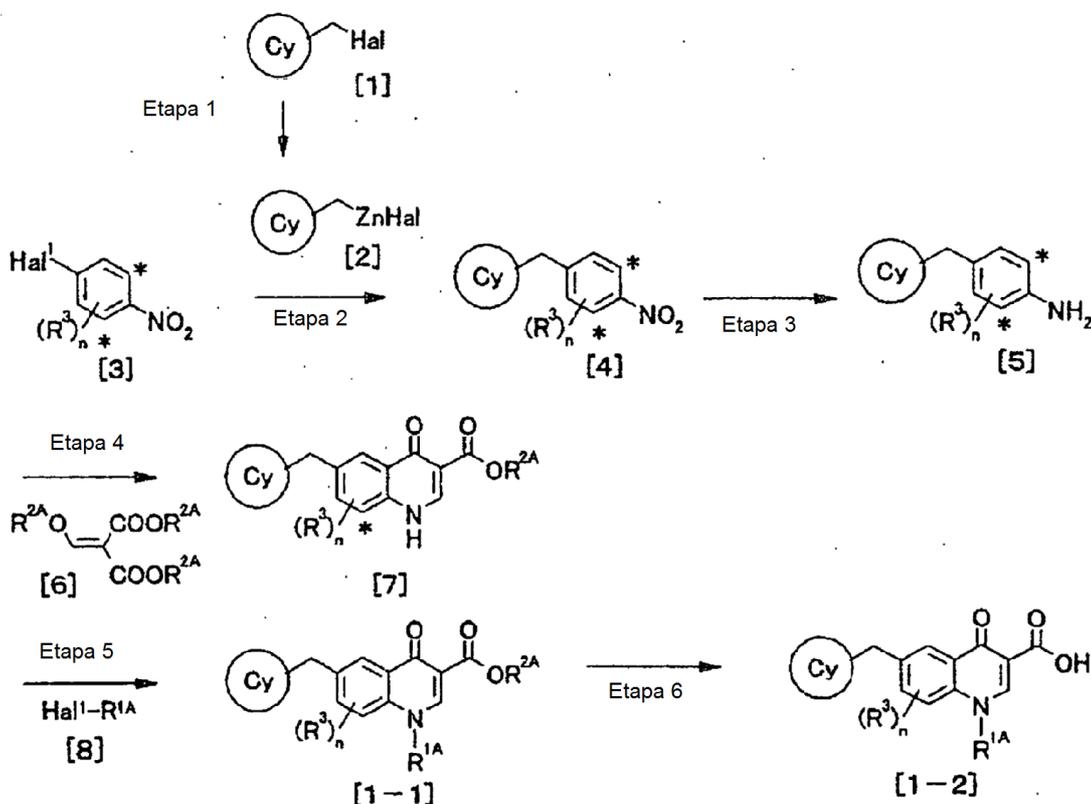


15

en la que cada símbolo es como se describe en la referencia de patente 1 (en lo sucesivo en el presente documento con frecuencia se abreviará como el compuesto [III]) y, específicamente, se conocen los siguientes métodos de producción.

20

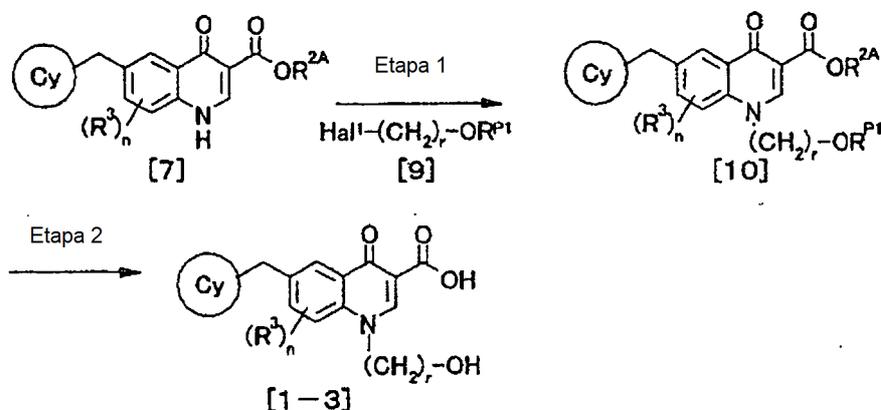
Método de producción 1-1 (véase la referencia de patente 1: página 67)



25 Cada símbolo en el esquema es como se describe en la referencia de patente 1.

Este método de producción también se describe en la referencia de patente 2, página 64 (cada símbolo en el esquema también se describe en la referencia de patente 2).

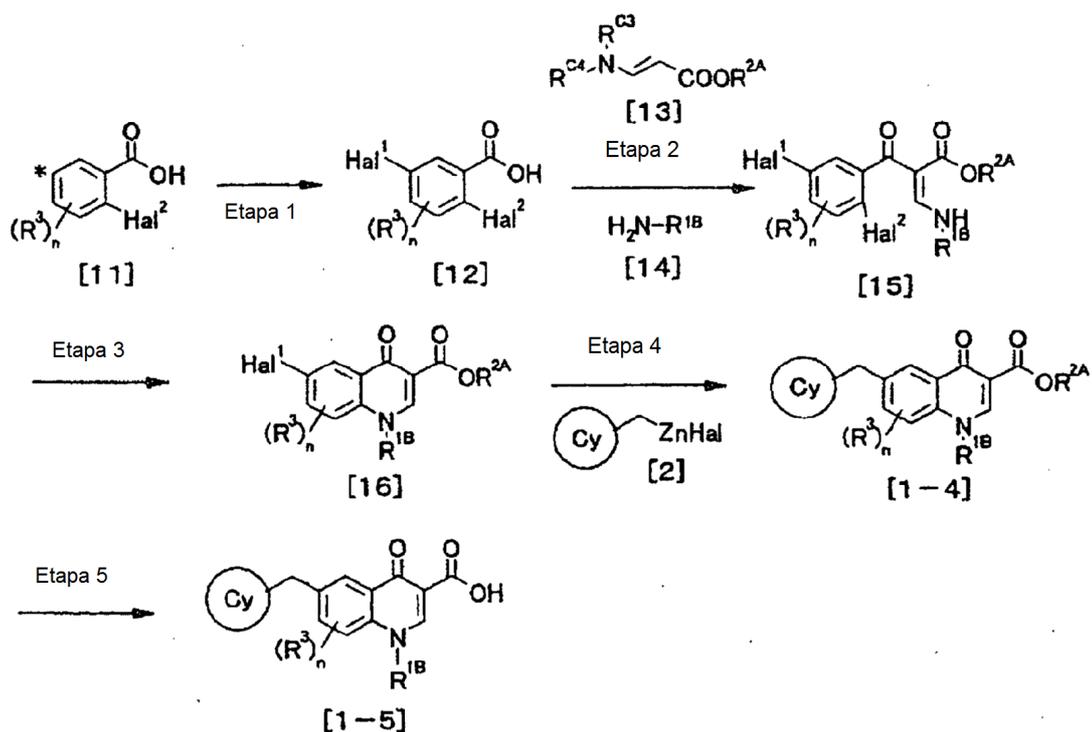
Método de producción 1-2 Ejemplo del método de producción usando el compuesto [9] que tiene un grupo protector hidroxilo (véase la referencia de patente 1: página 71)



5 Cada símbolo en el esquema es como se describe en la referencia de patente 1.

Este método de producción también se describe en la referencia de patente 2, página 68 (cada símbolo en el esquema también se describe en la referencia de patente 2).

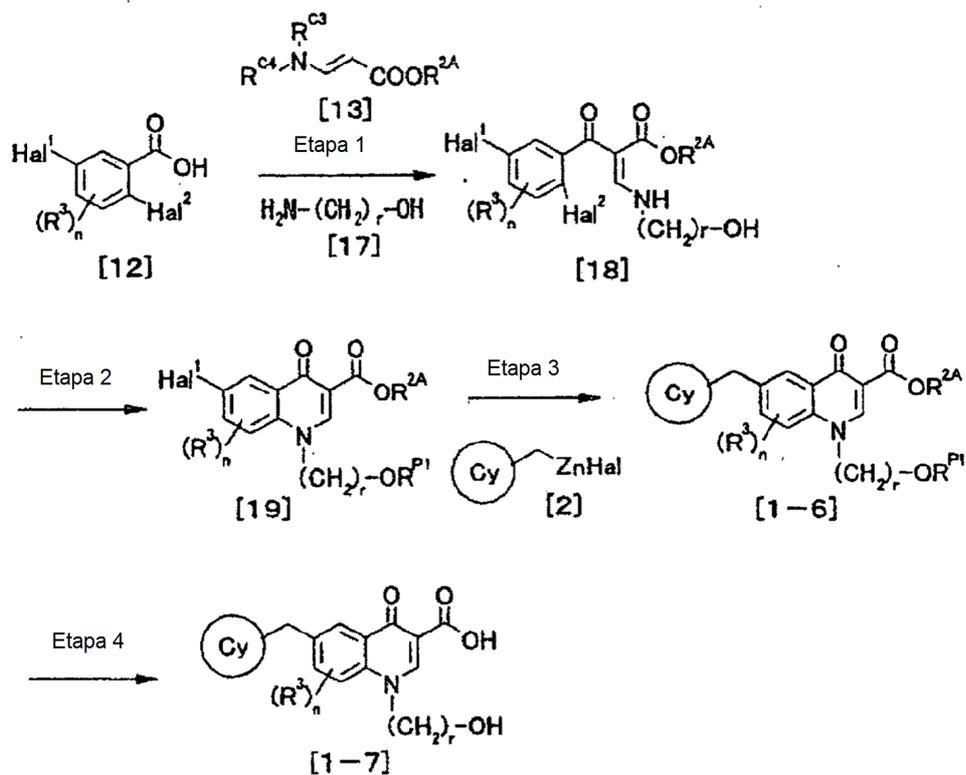
10 Método de producción 2-1 (véase la referencia de patente 1: página 72)



15 Cada símbolo en el esquema es como se describe en la referencia de patente 1.

Este método de producción también se describe en la referencia de patente 2, página 69 (cada símbolo en el esquema también se describe en la referencia de patente 2).

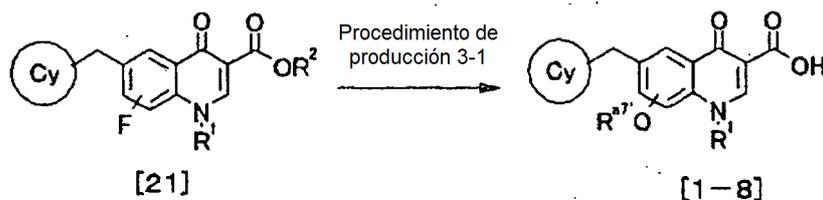
20 Método de producción 2-2 Ejemplo de método de producción que incluye una etapa de introducción-eliminación del grupo protector hidroxilo (véase la referencia de patente 1: página 74)



Cada símbolo en el esquema es como se describe en la referencia de patente 1.

- 5 Este método de producción también se describe en la referencia de patente 2, página 72 (cada símbolo en el esquema también se describe en la referencia de patente 2).

Método de producción 3 (véase la referencia de patente 1: página 76)



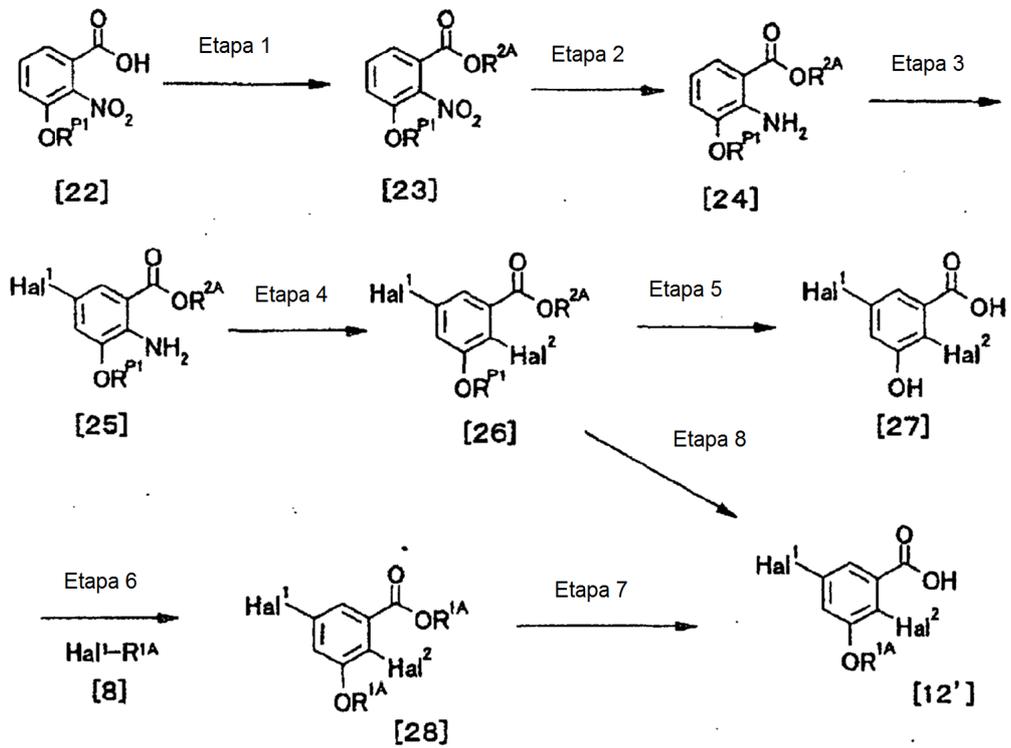
10

Cada símbolo en el esquema es como se describe en la referencia de patente 1.

- 15 Este método de producción también se describe en la referencia de patente 2, página 74 (cada símbolo en el esquema también se describe en la referencia de patente 2).

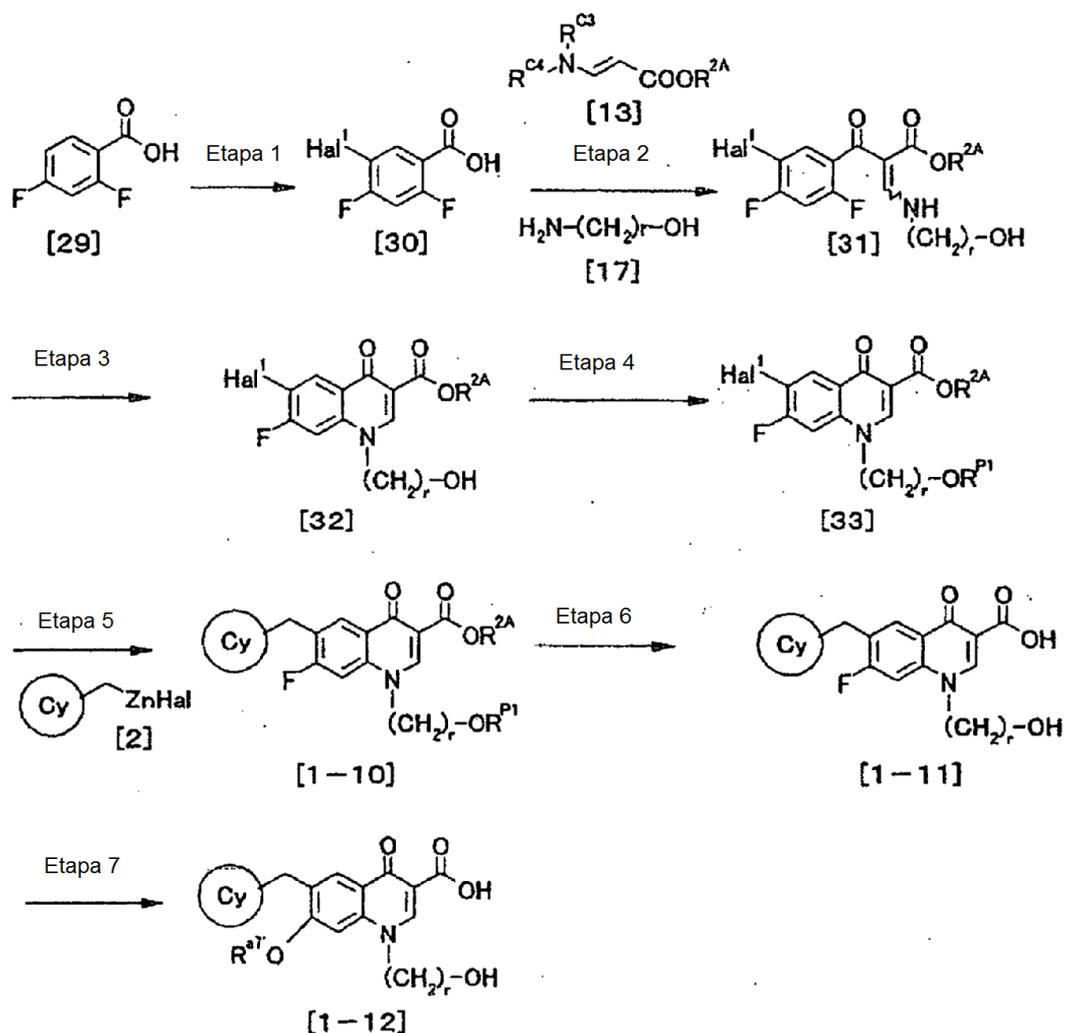
Método de producción 4 (véase la referencia de patente 1: página 77)

- 20 A continuación, se proporcionan más concretamente ejemplos de métodos de producción del compuesto que se ha mencionado anteriormente [12].



Cada símbolo en el esquema es como se describe en la referencia de patente 1.

5 Método de producción 5 (véase la referencia de patente 1: página 79)



Cada símbolo en el esquema es como se describe en la referencia de patente 1.

- 5 El método de producción también se describe en la referencia de patente 2, página 78 (cada símbolo en el esquema también se describe en la referencia de patente 2).

10 El método de producción que se ha mencionado anteriormente 1-1 y el método de producción 2-1 respectivamente se refieren a un método de producción del compuesto [1-2] y el compuesto [1-5] correspondiente al compuesto que se ha mencionado anteriormente [III].

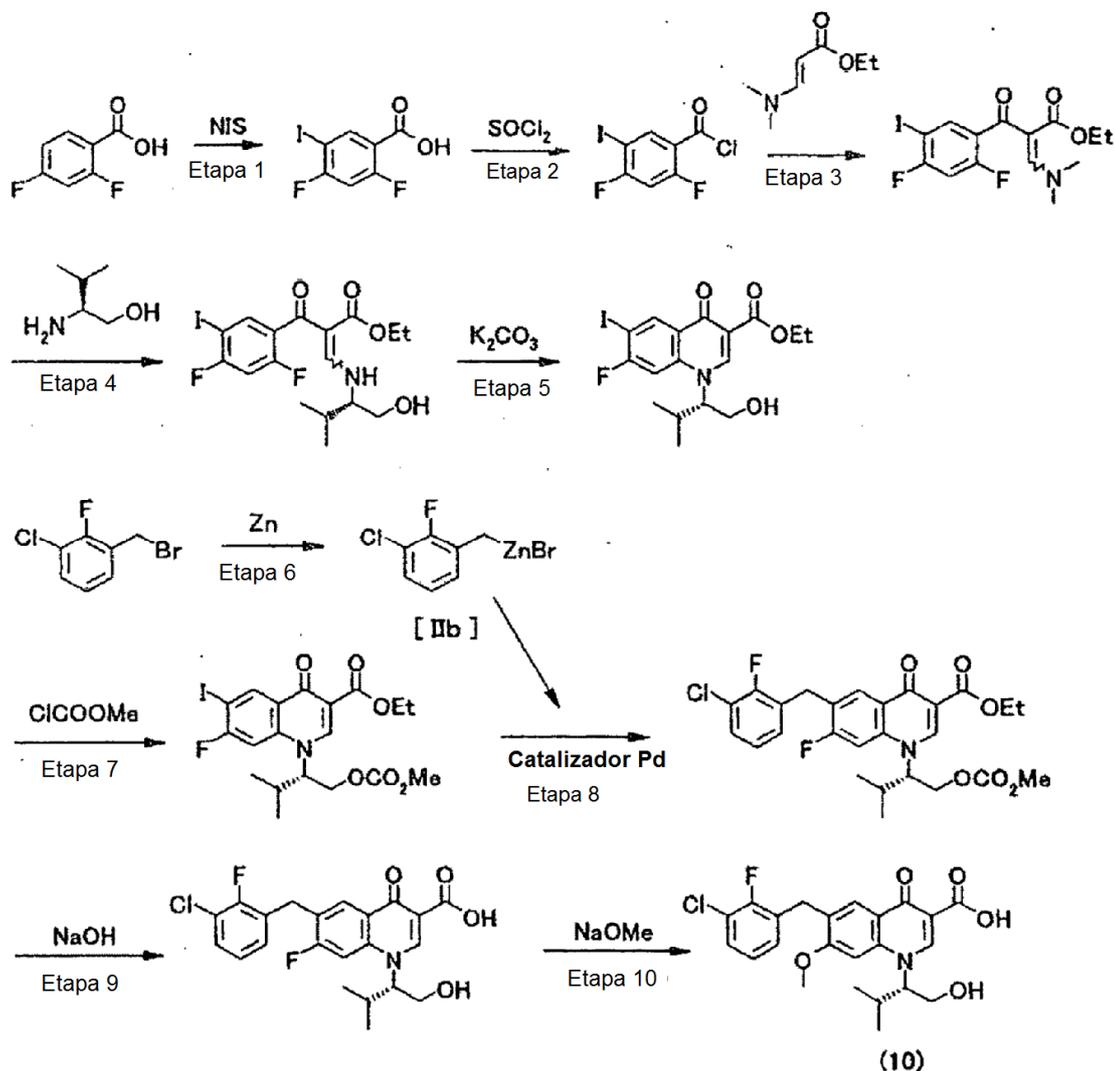
El método de producción 1-2, el método de producción 2-2 y el método de producción 5 muestran ejemplos de producción que incluyen la introducción-eliminación del grupo protector hidroxilo.

- 15 Además, la producción de producción 3 desvela un método para introducir un sustituyente después de la formación de un anillo 4-oxoquinolina, y el método de producción 4 describe ejemplos del método de producción del compuesto [12] más específicamente.

20 Además, la referencia de patente 1 desvela, como uno de los compuestos particularmente útiles como agentes anti-VIH de entre los compuestos [III], el ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-((S)-1-hidroximetil-2-metilpropil)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (en lo sucesivo en el presente documento con frecuencia se abreviará como compuesto (10)) y un método de producción del mismo.

25 Específicamente, el Ejemplo 4-32 en la referencia de patente 1 describe el siguiente ejemplo de producción.

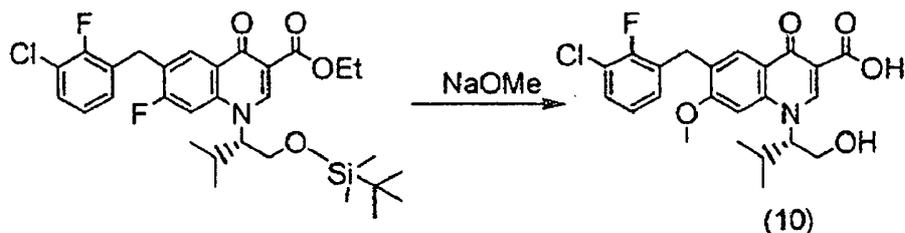
Además, la producción de ácido 2,4-difluoro-5-yodobenzoico (material de partida) se desvela en la referencia de patente 1, Ejemplo 4-33, etapa 1.



en el que NIS es N-yodosuccinimida, Catalizador es un catalizador, y los demás símbolos son como se definen en la referencia de patente 1.

5 Este método de producción también se describe en la referencia de patente 2, página 112, Ejemplo de Referencia 9.

10 Como un método de producción similar a este método de producción, la referencia de patente 3 describe, en la página 23, Ejemplo 2-1, un método de producción en el que el grupo protector hidroxilo es un grupo terc-butildimetilsililo. Además, la referencia de patente 3, página 12, Ejemplo de Referencia 1; página 17, Ejemplo 1 y página 39, Ejemplo 2-4 describe un método para producir directamente el compuesto (10) a partir de un compuesto en el que un grupo protector hidroxilo es el grupo terc-butildimetilsililo, como se muestra a continuación.

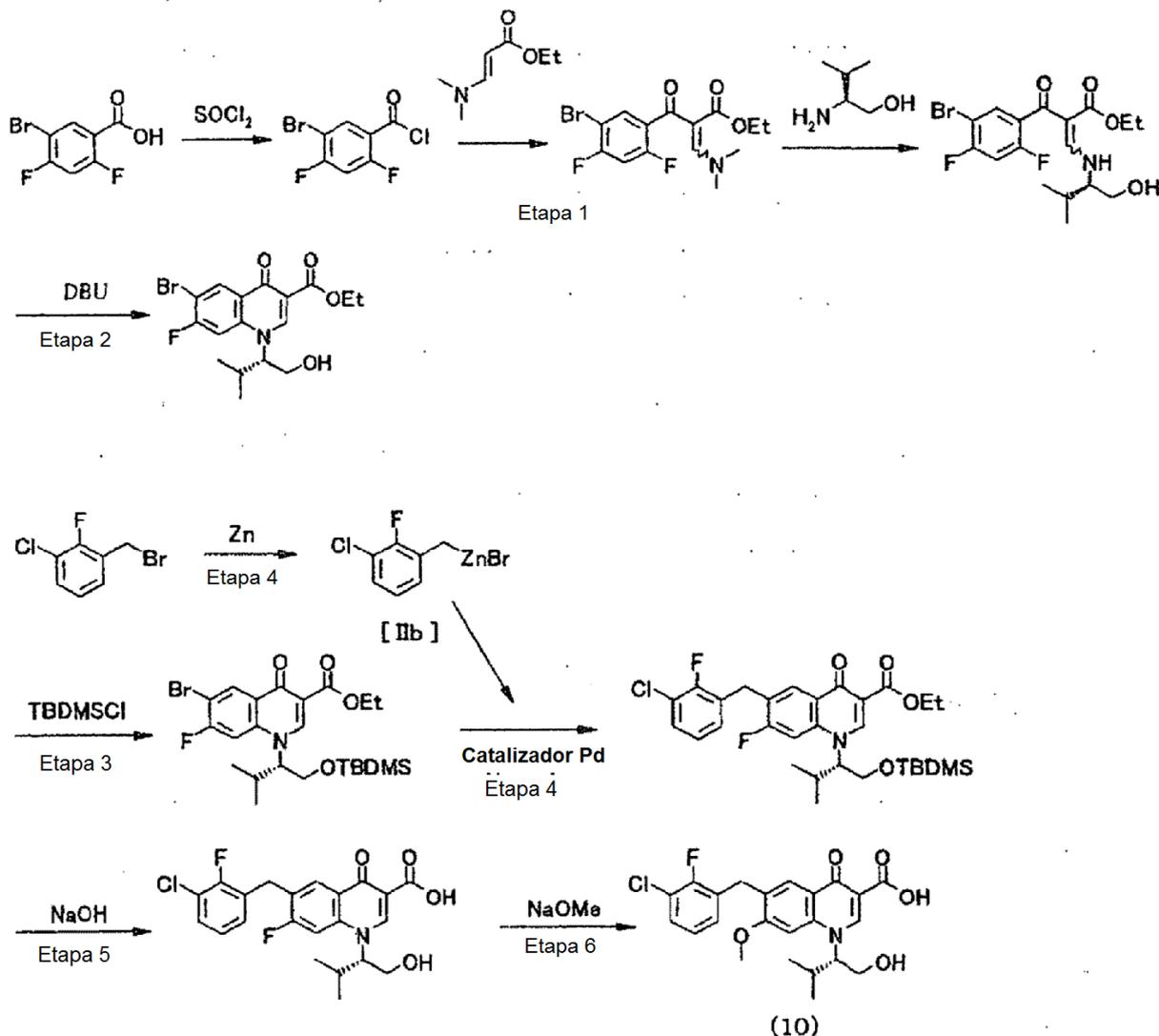


15 Además, la referencia de patente 1, página 81, Ejemplo de Referencia 1, o la referencia de patente 2, página 80, Ejemplo de Referencia 1, desvelan que cloruro de 2,3-diclorobencilcinc, que es un análogo del bromuro de 3-cloro-2-fluorobencilcinc producido en la etapa que se ha mencionado anteriormente 6, puede producirse de la misma manera a partir de cloruro de 2,3-diclorobencilo.



La referencia de patente 3 desvela un método de producción del compuesto (10).

5 Específicamente, la referencia de patente 3 describe el siguiente ejemplo de producción en el Ejemplo 2-2, página 28.



10 en el que DBU es 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeceno, Catalizador es un catalizador, y los demás símbolos son como se definen en la referencia de patente 3.

Mientras que la referencia de patente 1, la referencia de patente 2 y la referencia de patente 3 desvelan métodos de producción del compuesto (10), los métodos de producción incluyen los siguientes aspectos.

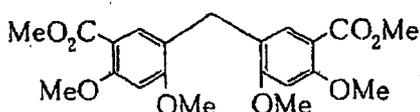
- 15
- En la etapa final (alcoxilación, particularmente metoxilación), un dímero se subproduce dependiendo de la base que se va a usar. En este caso, es necesaria adicionalmente una etapa de eliminación del dímero subproducido, que disminuye el rendimiento en gran medida.
 - Cuando el fluoruro sódico subproducido en la etapa final (alcoxilación, particularmente metoxilación) se acidifica en la etapa de tratamiento, se produce ácido fluorhídrico y corroe la instalación de producción. Por lo tanto, es esencial una operación de eliminación del fluoruro sódico y la operación es complicada.
- 20
- Existe preocupación acerca de una influencia desfavorable del ácido fluorhídrico producido en la etapa de cierre del anillo en la instalación de producción y, por lo tanto, el método no tiene un nivel satisfactorio como método de

producción industrial.

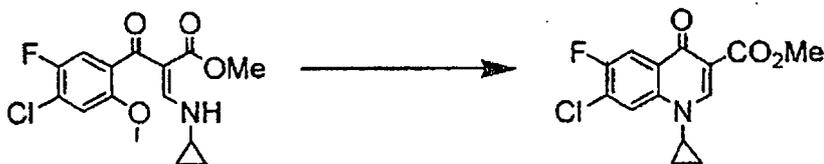
- La eliminación del producto subproducido en una reacción para insertar el compuesto [IIb] es complicada (puesto que se usa un derivado de alquilocinc junto con un catalizador de paladio, es necesaria una operación para retirar la sal de cinc y la sal de paladio como impurezas y la operación es complicada).
- Son necesarias varias operaciones para proteger el grupo hidroxilo con cloroformiato de metilo en una etapa preliminar de la reacción para insertar el compuesto [IIb], y para desproteger el grupo en una etapa posterior, y la operación es complicada.
- Una etapa que usa bromuro de 3-cloro-2-fluorobencilo para la producción del compuesto [IIb] no es beneficiosa para la producción industrial, ya que el compuesto muestra una propiedad elevada de desgarrar.

El método de producción que se ha mencionado anteriormente que incluye estas etapas, se asocia a muchos aspectos a mejorar para la producción industrial, y se desea el desarrollo de un método de producción muy superior del compuesto (10).

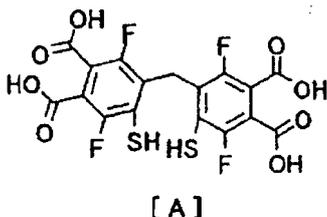
Además, aunque la referencia no perteneciente a patente 1 describe el siguiente compuesto de ácido benzoico y similares, no proporciona ninguna descripción del compuesto (2') de la presente invención que se explicará en detalle a continuación.



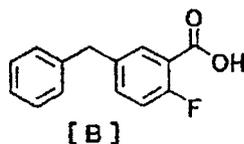
Además, la referencia de patente 4 describe, en la reacción de cierre del anillo para formar una estructura 4-oxoquinolina, un ejemplo de producción de una estructura 4-oxoquinolina a partir del siguiente éster del ácido acrílico y similares. Sin embargo, no proporciona ninguna descripción del método de producción del compuesto (9) a partir del compuesto (7), o del compuesto (8) a partir del compuesto (6-B) de la presente invención que se explicará en detalle a continuación.



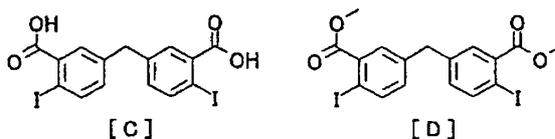
La referencia de patente 5 (véase la página 11, compuesto 2-12) describe el siguiente compuesto de ácido benzoico [A] y similares como materiales fotosensibles. Sin embargo, no proporciona ninguna descripción del compuesto (2') de la presente invención que se explicará en detalle a continuación.



Además, la referencia no perteneciente a patente 2 describe el siguiente compuesto de ácido benzoico [B] y similares (véase el esquema 2). Sin embargo, no proporciona ninguna descripción del compuesto (2') de la presente invención que se explicará en detalle a continuación.



Además, la referencia no perteneciente a patente 3 describe los siguientes compuestos de ácido benzoico [C] y [D] y similares (véase la página 3512, compuestos 10 y 12). Sin embargo, no proporciona ninguna descripción del compuesto (2') de la presente invención que se explicará en detalle a continuación.



[Referencia de patente 1] WO 04/046115

[Referencia de patente 2] WO 05/113509

5 [Referencia de patente 3] WO 05/113508

[Referencia de patente 4] US 4695646 (columna 15, línea 40)

[Referencia de patente 5] JP-A-11-84556

[Referencia no perteneciente a patente 1] Zhurnal Organicheskoi Khimii, vol. 6, número 1, páginas 68-71, 1970 (página 70, 3)

10 [Referencia no perteneciente a patente 2] Synlett, vol.5, pág. 447-448, 1996

[Referencia no perteneciente a patente 3] Macromolecules, vol. 28, pág. 3509-3515, 1995.

Divulgación de la Invención

15 Problemas a Resolver por la Invención

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto útil como un intermedio sintético para un agente anti-VIH que tiene una actividad inhibidora de la integrasa y un método de producción del mismo, y un método de producción de un agente anti-VIH usando el intermedio sintético.

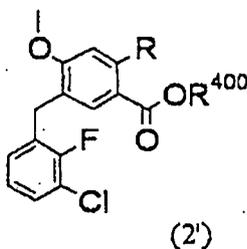
20

Medios para Resolver los Problemas

En vista del objetivo que se ha mencionado anteriormente, los presentes inventores han realizado extensos estudios en un intento de encontrar un método de producción mejorado del compuesto que se ha mencionado anteriormente [III], particularmente el compuesto (10), y han descubierto que un compuesto representado por la fórmula (2') (en lo sucesivo en el presente documento con frecuencia se abreviará como compuesto (2')), o una sal del mismo, es útil como un intermedio sintético para el mismo, que dio como resultado la finalización de la presente invención.

25

La fórmula (2'):

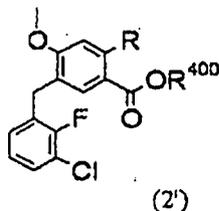


30

en la que R es un átomo de flúor o un grupo metoxi, y R⁴⁰⁰ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄.

Más específicamente, la presente invención es como se muestra en los siguientes puntos [1] - [36].

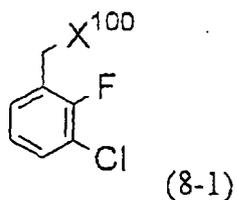
35 [1] Un compuesto representado por la forma



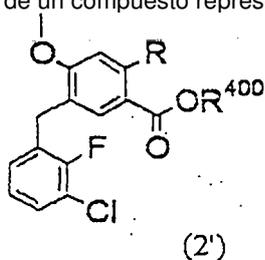
40 en la que R es un átomo de flúor o un grupo metoxi, y E⁴⁰⁰ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄ (en lo sucesivo en el presente documento con frecuencia se abreviará como compuesto (2')), o una sal del mismo.

[2] El compuesto del punto [1] que se ha mencionado anteriormente, en el que R es un grupo metoxi, o una sal del mismo.

[3] Uso de un compuesto representado por la fórmula (8-1):

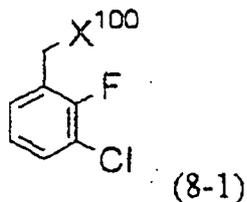


en la que X¹⁰⁰ es un átomo de halógeno (en lo sucesivo en el presente documento con frecuencia se abreviará como compuesto (8-1)) para la producción de un compuesto representado por la fórmula (2'):

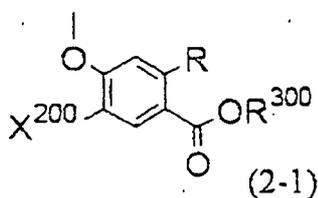


5 en la que R es un átomo de flúor o un grupo metoxi, y R⁴⁰⁰ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄, o una sal del mismo.

[4] El uso de [3], en el que el uso comprende el compuesto representado por la fórmula (8-1)

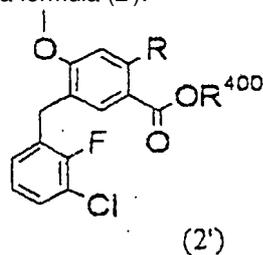


y un compuesto representado por la fórmula (2-1):

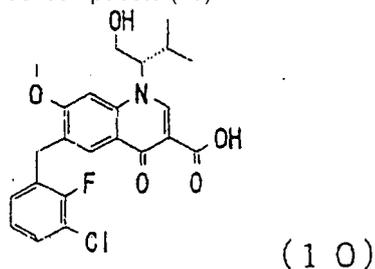


10 en la que R es un átomo de flúor o un grupo metoxi, R³⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄, y X²⁰⁰ es un átomo de halógeno (en lo sucesivo en el presente documento con frecuencia se abreviará como compuesto (2-1)) en presencia de un átomo de metal M¹, para la producción del compuesto representado por la fórmula (2').

[5] Uso de un compuesto representado por la fórmula (2'):

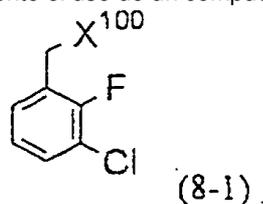


15 en la que R es un átomo de flúor o un grupo metoxi, y R⁴⁰⁰ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄, o una sal del mismo, para la producción del compuesto (10):

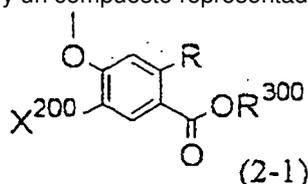


20 o una sal del mismo.

[6] El uso de [5] que comprende adicionalmente el uso de un compuesto representado por la fórmula (8-1):



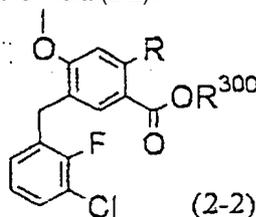
en la que X¹⁰⁰ es un átomo de halógeno, y un compuesto representado por la fórmula (2-1):



5

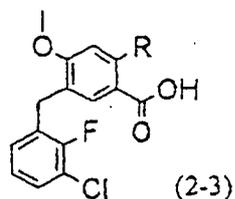
en la que R es un átomo de flúor o un grupo metoxi, R³⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄, y X²⁰⁰ es un átomo de halógeno.

[7] Uso de un compuesto representado por la fórmula (2-2):



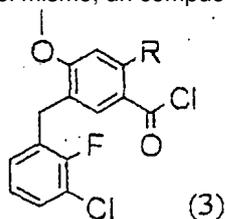
10

en la que R es un átomo de flúor o un grupo metoxi, y R³⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄ (en lo sucesivo en el presente documento con frecuencia se abreviará como compuesto (2-2)), un compuesto representado por la fórmula (2-3)



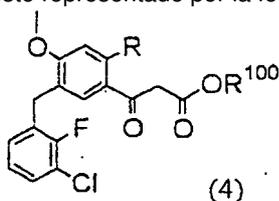
15

en la que R es un átomo de flúor o un grupo metoxi (en lo sucesivo en el presente documento con frecuencia se abreviará como compuesto (2-3)), o una sal del mismo, un compuesto representado por la fórmula (3):



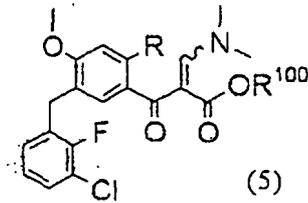
20

en la que R es un átomo de flúor o un grupo metoxi (en lo sucesivo en el presente documento con frecuencia se abreviará como compuesto (3)), un compuesto representado por la fórmula (4):

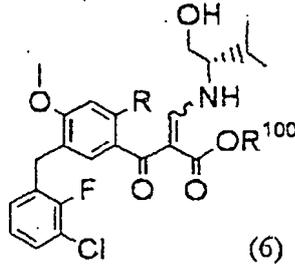


25

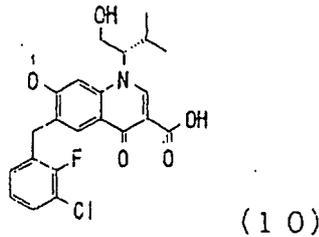
en la que R es un átomo de flúor o un grupo metoxi, y R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄ (en lo sucesivo en el presente documento con frecuencia se abreviará como compuesto (4)), o una sal del mismo, un compuesto representado por la fórmula (5):



5 en la que R es un átomo de flúor o un grupo metoxi, y R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄ (en lo sucesivo en el presente documento con frecuencia se abreviará como compuesto (5)), y un compuesto representado por la fórmula (6):

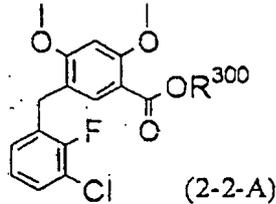


en la que R es un átomo de flúor o un grupo metoxi, y R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄ (en lo sucesivo en el presente documento con frecuencia se abreviará como compuestos (6)), para la producción del compuesto (10):

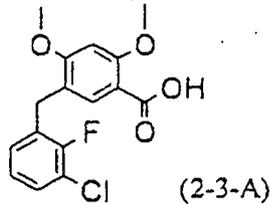


10 o una sal del mismo.

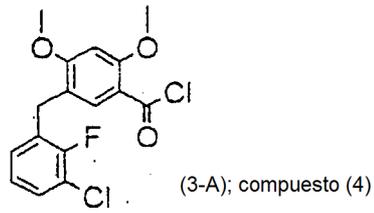
[8] El uso de [7], en el que el compuesto (2-2) es un compuesto representado por la fórmula (2-2-A):



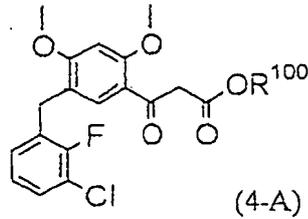
15 en la que R³⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄ (en lo sucesivo en el presente documento con frecuencia se abreviará como compuesto (2-2-A)); el compuesto (2-3) es el compuesto (2-3-A):



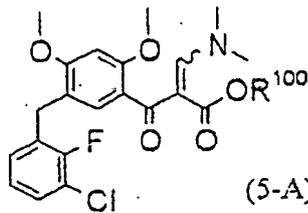
20 o una sal del mismo, el compuesto (3) es el compuesto (3-A):



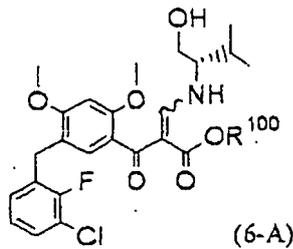
es un compuesto representado por la fórmula (4-A):



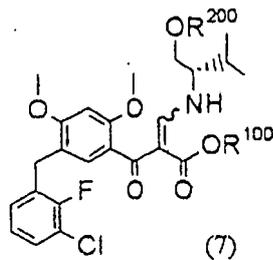
en la que R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄ (en lo sucesivo en el presente documento con frecuencia se abreviará como compuesto (4-A)), o una sal del mismo; el compuesto (5) es un compuesto representado por la fórmula (5-A):



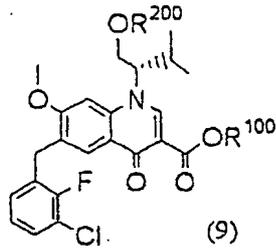
en la que R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄ (en lo sucesivo en el presente documento con frecuencia se abreviará como compuesto (5-A)); el compuesto (6) es un compuesto representado por la fórmula (6-A):



en la que R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄ (en lo sucesivo en el presente documento con frecuencia se abreviará como compuesto (6-A)); y que comprende adicionalmente el uso de un compuesto representado por la fórmula (7):

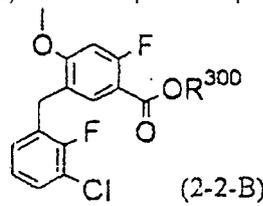


en la que R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄, y R²⁰⁰ es un grupo protector hidroxilo (en lo sucesivo en el presente documento con frecuencia se abreviará como compuesto (7)), y un compuesto representado por la fórmula (9):

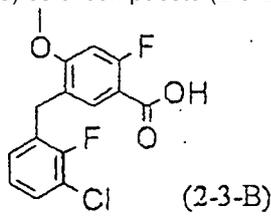


en la que R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄, y R²⁰⁰ es un grupo protector hidroxilo (en lo sucesivo en el presente documento con frecuencia se abreviará como compuesto (9)).

5 [9] El uso de [7], en el que el compuesto (2-2) es un compuesto representado por la fórmula (2-2-B):

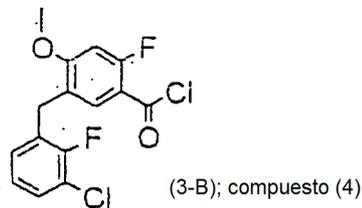


en la que R³⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄ (en lo sucesivo en el presente documento con frecuencia se abreviará como compuesto (2-2-B)); el compuesto (2-3) es el compuesto (2-3-B):



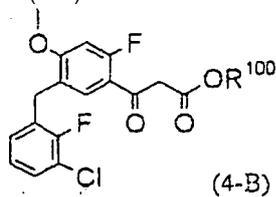
10

o una sal del mismo; el compuesto (3) es el compuesto (3-B):



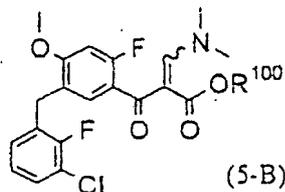
15

es un compuesto representado por la fórmula (4-B):

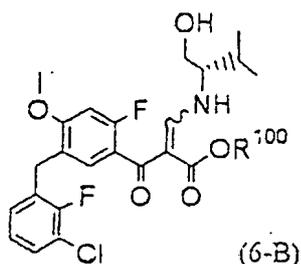


en la que R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄ (en lo sucesivo en el presente documento con frecuencia se abreviará como compuesto (4-B)), o una sal del mismo; el compuesto (5) es un compuesto representado por la fórmula (5-B):

20

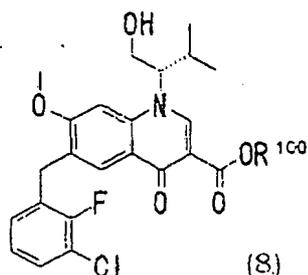


en la que R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄ (en lo sucesivo en el presente documento con frecuencia se abreviará como compuesto (5-B)), el compuesto (6) es un compuesto representado por la fórmula (6-B):



5

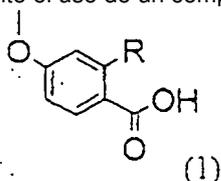
en la que R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄ (en lo sucesivo en el presente documento con frecuencia se abreviará como compuesto (6-B)), y que comprende adicionalmente el uso de un compuesto representado por la fórmula (8):



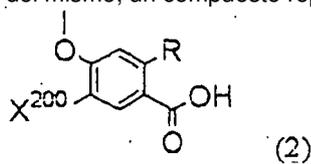
10

en la que R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄ (en lo sucesivo en el presente documento con frecuencia se abreviará como compuesto (8)).

[10] El uso de [7] que comprende adicionalmente el uso de un compuesto representado por la fórmula (1):

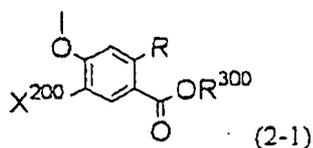


en la que R es un átomo de flúor o un grupo metoxi (en lo sucesivo en el presente documento con frecuencia se abreviará como compuesto (1)), o una sal del mismo, un compuesto representado por la fórmula (2):



15

en la que R es un átomo de flúor o un grupo metoxi, y X²⁰⁰ es un átomo de halógeno (en lo sucesivo en el presente documento con frecuencia se abreviará como compuesto (2)), o una sal del mismo, y un compuesto representado por la fórmula (2-1):

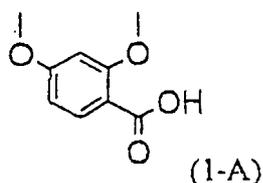


20

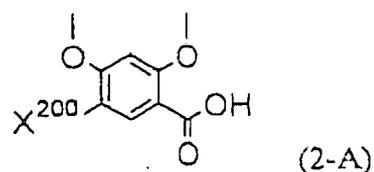
en la que R es un átomo de flúor o un grupo metoxi, R³⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄, y X²⁰⁰ es un átomo de halógeno.

[11] El uso de [10], en el que el compuesto (1) es el compuesto (1-A):

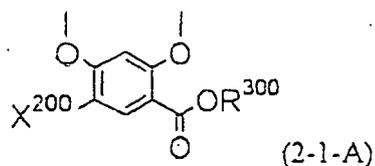
25



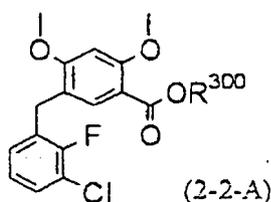
o una sal del mismo; el compuesto (2) es un compuesto representado por la fórmula (2-A)



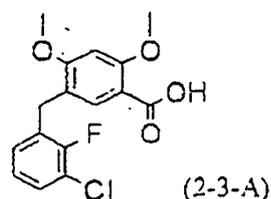
5 en la que X²⁰⁰ es un átomo de halógeno (en lo sucesivo en el presente documento con frecuencia se abreviará como compuesto (2-A)), o una sal del mismo; el compuesto (2-1) es un compuesto representado por la fórmula (2-1-A):



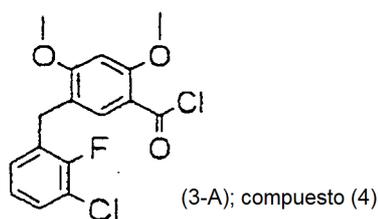
10 en la que R³⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄, y X²⁰⁰ es un átomo de halógeno (en lo sucesivo en el presente documento con frecuencia se abreviará como compuesto (2-1-A)); el compuesto (2-2) es un compuesto representado por la fórmula (2-2-A):



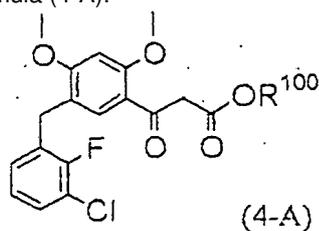
15 en la que R³⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄; el compuesto (2-3) es el compuesto (2-3-A):



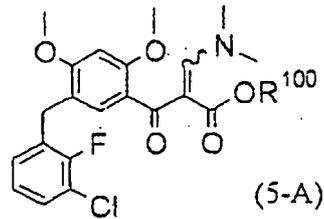
20 o una sal del mismo; el compuesto (3) es el compuesto (3-A):



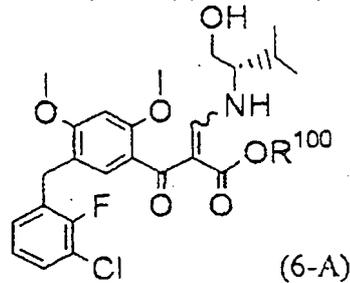
es un compuesto representado por la fórmula (4-A):



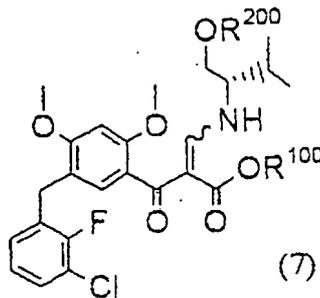
25 en la que R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄, o una sal del mismo; el compuesto (5) es un compuesto representado por la fórmula (5-A):



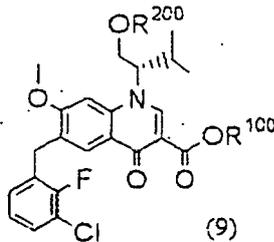
en la que R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄; el compuesto (6) es un compuesto representado por la fórmula (6-A):



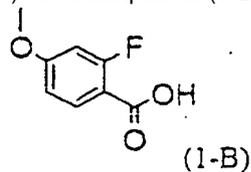
5 en la que R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄; y que comprende adicionalmente el uso de un compuesto representado por la fórmula (7):



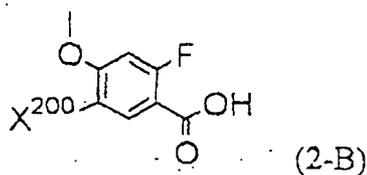
10 en la que R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄, y R²⁰⁰ es un grupo protector hidroxilo, y un compuesto representado por la fórmula (9):



15 en la que R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄, y R²⁰⁰ es un grupo protector hidroxilo. [12] El uso de [10], en el que el compuesto (1) es el compuesto (1-B):

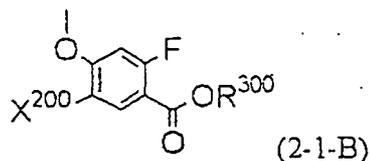


o una sal del mismo; el compuesto (2) es un compuesto representado por la fórmula (2-B):

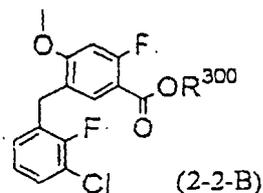


20 en la que X²⁰⁰ es un átomo de halógeno (en lo sucesivo en el presente documento con frecuencia se abreviará

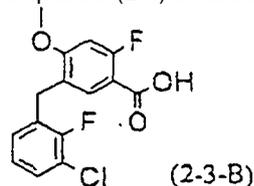
como compuesto (2-B)), o una sal del mismo; el compuesto (2-1) es un compuesto representado por la fórmula (2-1-B):



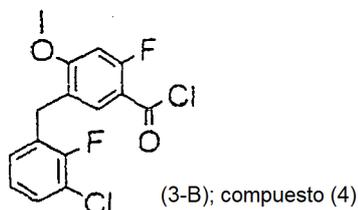
5 en la que R³⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄, y X²⁰⁰ es un átomo de halógeno (en lo sucesivo en el presente documento con frecuencia se abreviará como compuesto (2-1-B)); el compuesto (2-2) es un compuesto representado por la fórmula (2-2-B):



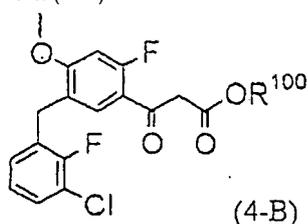
10 en la que R³⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄; el compuesto (2-3) es el compuesto (2-3-B):



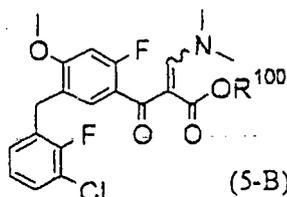
o una sal del mismo; el compuesto (3) es el compuesto (3-B):



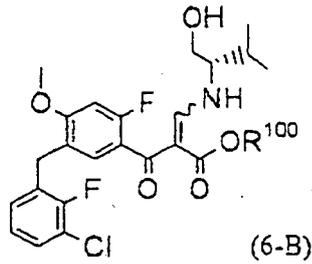
15 es un compuesto representado por la fórmula (4-B):



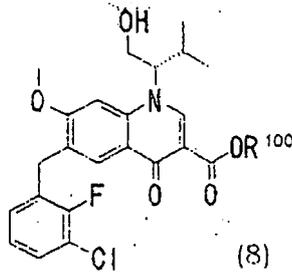
20 en la que R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄, o una sal del mismo, el compuesto (5) es un compuesto representado por la fórmula (5-B):



en la que R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄; el compuesto (6) es un compuesto representado por la fórmula (6-B):



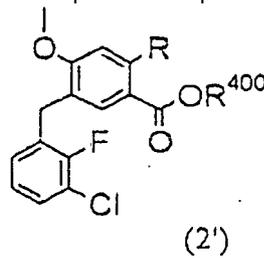
en la que R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄; y que comprende adicionalmente el uso de un compuesto representado por la fórmula (8):



5

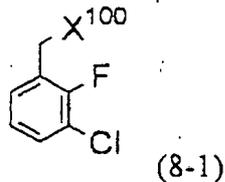
en la que R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄.

[13] Un método de producción de un compuesto representado por la fórmula (2'):



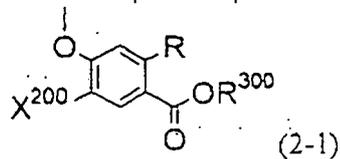
10

en la que R es un átomo de flúor o un grupo metoxi, y R⁴⁰⁰ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄, o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (8-1):



15

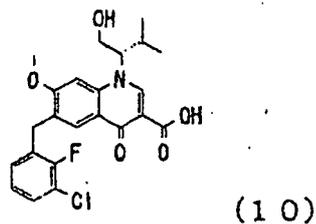
en la que X¹⁰⁰ es un átomo de halógeno, con un compuesto representado por la fórmula (2-1):



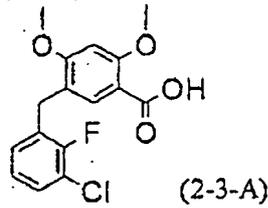
20

en la que R es un átomo de flúor o un grupo metoxi, R³⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄, y X²⁰⁰ es un átomo de halógeno, en presencia de un átomo de metal M¹.

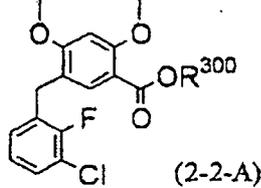
[14] Un método de producción del compuesto (10):



o una sal del mismo, que comprende una etapa de producción del compuesto (2-3-A):

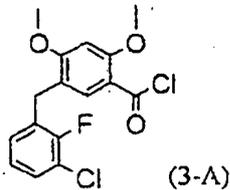


o una sal del mismo, a partir de un compuesto representado por la fórmula (2-2-A):



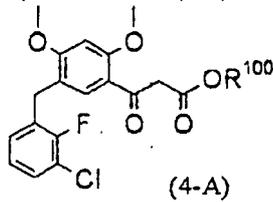
5

en la que R³⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄; una etapa de producción del compuesto (3-A):



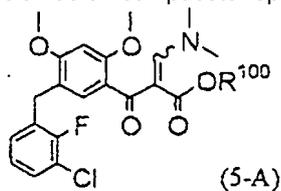
10

a partir del compuesto que se ha mencionado anteriormente (2-3-A) o una sal del mismo; una etapa de producción de un compuesto representado por la fórmula (4-A):

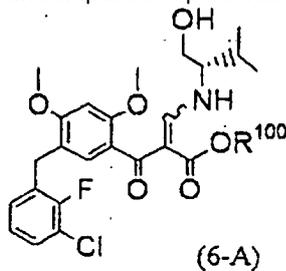


15

en la que R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄, o una sal del mismo, a partir del compuesto que se ha mencionado anteriormente (3-A); una etapa de producción de un compuesto representado por la fórmula (5-A):

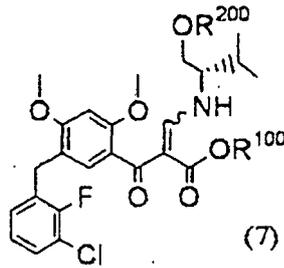


en la que R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄, a partir del compuesto que se ha mencionado anteriormente (4-A) o una sal del mismo; una etapa de producción de un compuesto representado por la fórmula (6-A):

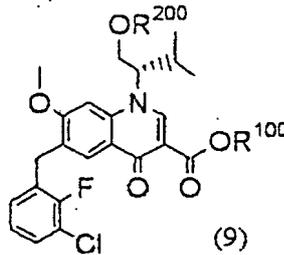


20

en la que R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄, a partir del compuesto que se ha mencionado anteriormente (5-A); una etapa de producción de un compuesto representado por la fórmula (7):

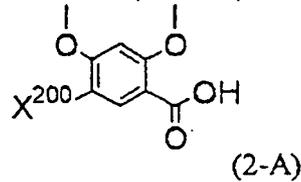


en la que R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄, y R²⁰⁰ es un grupo protector hidroxilo, a partir del compuesto que se ha mencionado anteriormente (6-A); una etapa de producción de un compuesto representado por la fórmula (9):

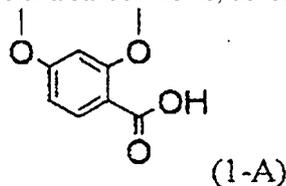


5 en la que R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄, y R²⁰⁰ es un grupo protector hidroxilo, a partir del compuesto que se ha mencionado anteriormente (7); y una etapa de producción del compuesto que se ha mencionado anteriormente (10) o una sal del mismo, a partir del compuesto que se ha mencionado anteriormente (9).

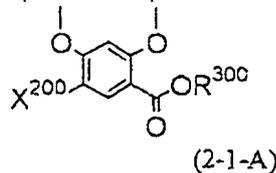
10 [15] El método de producción del punto [14] que se ha mencionado anteriormente, que comprende adicionalmente una etapa de producción de un compuesto representado por la fórmula (2-A):



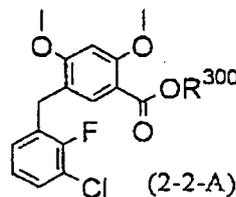
en la que X²⁰⁰ es un átomo de halógeno, o una sal del mismo, del compuesto (1-A):



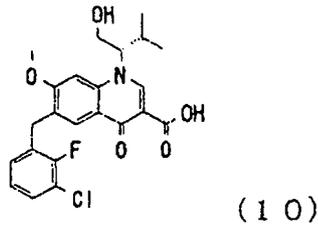
15 o una sal del mismo;
una etapa de producción de un compuesto representado por la fórmula (2-1-A):



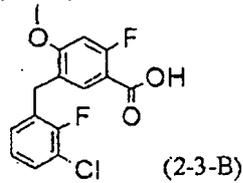
20 en la que R³⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄, y X²⁰⁰ es un átomo de halógeno, del compuesto que se ha mencionado anteriormente (2-A) o una sal del mismo; y una etapa de producción de un compuesto representado por la fórmula (2-2-A):



25 en la que R³⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄, del compuesto que se ha mencionado anteriormente (2-1-A).
[16] Un método de producción del compuesto (10):

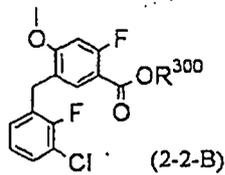


o una sal del mismo, que comprende una etapa de producción del compuesto (2-3-B):

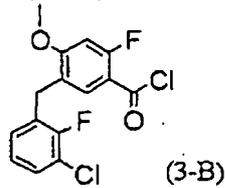


5

o una sal del mismo, de un compuesto representado por la fórmula (2-2-B):

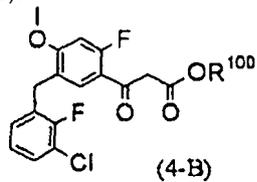


en la que R³⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄; una etapa de producción del compuesto (3-B):



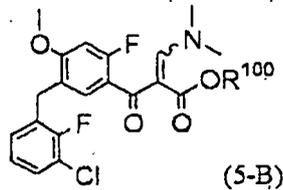
10

del compuesto que se ha mencionado anteriormente (2-3-B) o una sal del mismo; una etapa de producción de un compuesto representado por la fórmula (4-B):



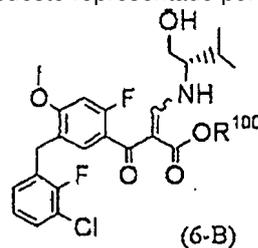
15

en la que R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄, o una sal del mismo, del compuesto que se ha mencionado anteriormente (3-B); una etapa de producción de un compuesto representado por la fórmula (5-B):

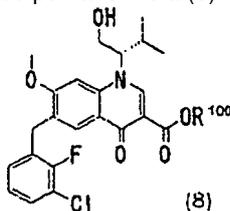


20

en la que R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄, del compuesto que se ha mencionado anteriormente (4-B) o una sal del mismo; una etapa de producción de un compuesto representado por la fórmula (6-B):

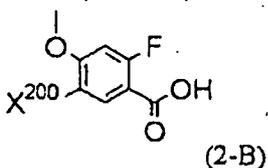


en la que R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄, del compuesto que se ha mencionado anteriormente (5-B); una etapa de producción de un compuesto representado por la fórmula (8):



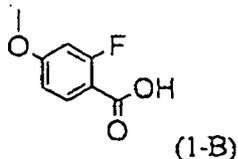
5 en la que R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄, del compuesto que se ha mencionado anteriormente (6-B); y una etapa de producción del compuesto que se ha mencionado anteriormente (10) o una sal del mismo del compuesto que se ha mencionado anteriormente (8).

[17] El método de producción del punto [16] que se ha mencionado anteriormente, que comprende adicionalmente una etapa de producción de un compuesto representado por la fórmula (2-B):



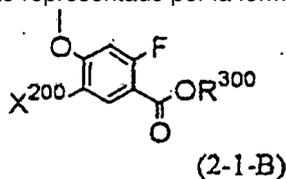
10

en la que X²⁰⁰ es un átomo de halógeno, o una sal del mismo, del compuesto (1-B):



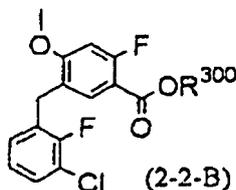
15

o una sal del mismo; una etapa de producción de un compuesto representado por la fórmula (2-1-B):



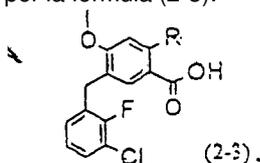
20

en la que R³⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄, y X²⁰⁰ es un átomo de halógeno, del compuesto que se ha mencionado anteriormente (2-B) o una sal del mismo; y una etapa de producción de un compuesto representado por la fórmula (2-2-B):



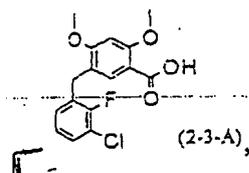
25

en la que R³⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄, del compuesto que se ha mencionado anteriormente (2-1-B). [18] El compuesto de [1], que se representa por la fórmula (2-3):



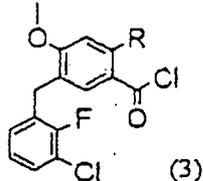
o una sal del mismo.

[19] El compuesto de [18], que se representa por la fórmula (2-3-A):



o una sal del mismo.

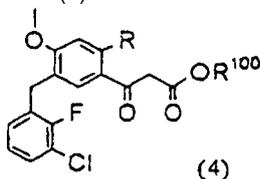
[20] Un compuesto representado por la fórmula (3):



5

en la que R es un átomo de flúor o un grupo metoxi.

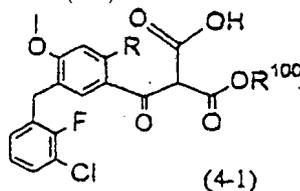
[21] Un compuesto representado por la fórmula (4):



10

en la que R es un átomo de flúor o un grupo metoxi, y R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄, o una sal del mismo.

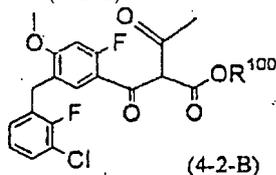
[22] Un compuesto representado por la fórmula (4-1):



15

en la que R es un átomo de flúor o un grupo metoxi, y R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄ (en lo sucesivo en el presente documento con frecuencia se abreviará como compuesto (4-1)), o una sal del mismo.

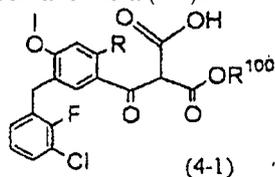
[23] Un compuesto representado por la fórmula (4-2-B):



20

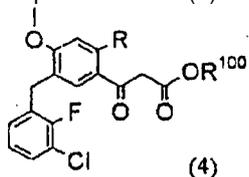
en la que R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄ (en lo sucesivo en el presente documento con frecuencia se abreviará como compuesto (4-2-B)), o una sal del mismo.

[24] Uso de un compuesto representado por la fórmula (4-1):

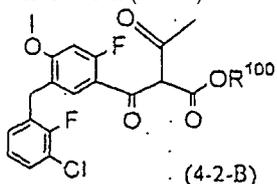


25

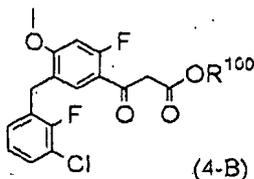
en la que R es un átomo de flúor o un grupo metoxi, y R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄, o una sal del mismo, para la producción de un compuesto representado por la fórmula (4):



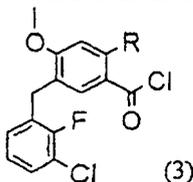
en la que R es un átomo de flúor o un grupo metoxi, y R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄, o una sal del mismo.
 [25] Uso de un compuesto representado por la fórmula (4-2-B):



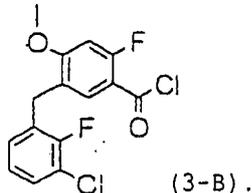
5 en la que R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄, o una sal del mismo, para la producción de un compuesto representado por la fórmula (4-B):



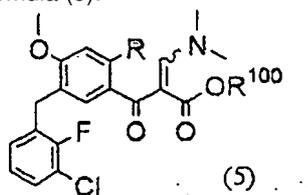
10 en la que R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄, o una sal del mismo.
 [26] El uso de [24], que comprende adicionalmente el uso de un compuesto representado por la fórmula (3):



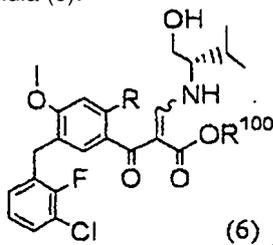
en la que R es un átomo de flúor o un grupo metoxi.
 [27] El uso de [25], que comprende adicionalmente el uso del compuesto (3-B):



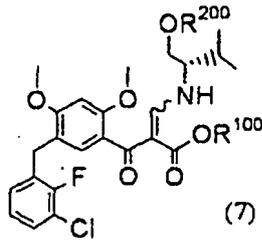
15 [28] Un compuesto representado por la fórmula (5):



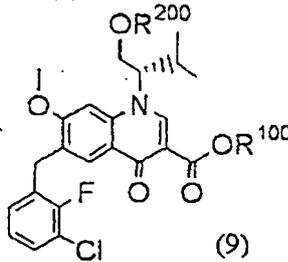
20 en la que R es un átomo de flúor o un grupo metoxi y R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄.
 [29] Un compuesto representado por la fórmula (6):



25 en la que R es un átomo de flúor o un grupo metoxi, y R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄.
 [30] Un compuesto representado por la fórmula (7):

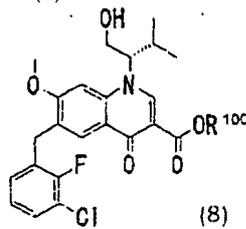


en la que R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄, y R²⁰⁰ es un grupo protector hidroxilo.
 [31] Un compuesto representado por la fórmula (9):



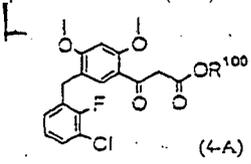
5

en la que R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄, y R²⁰⁰ es un grupo protector hidroxilo.
 [32] Un compuesto representado por la fórmula (8):



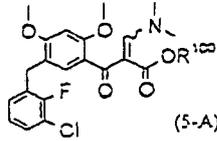
10

en la que R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄. También se desvelan en el presente documento los siguientes puntos:
 [33] El compuesto de [21], que se representa por la fórmula (9-A):



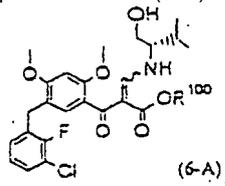
15

en la que R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄, o una sal del mismo.
 [34] El compuesto de [28], que se representa por la fórmula (5-A):

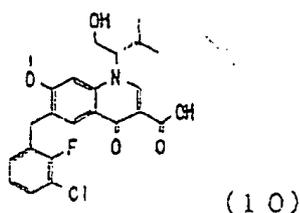


20

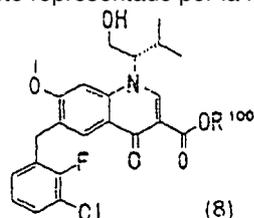
en la que R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄, o una sal del mismo.
 [35] El compuesto de [29], que se representa por la fórmula (6-A):



en la que R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄, o una sal del mismo.
 [36] Un método de producción del compuesto (10)



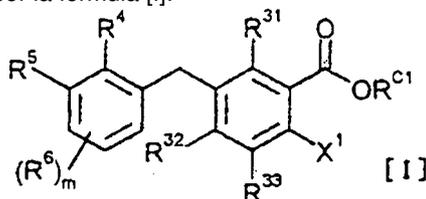
o una sal del mismo, a partir de un compuesto representado por la fórmula (8)



5

en la que R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄.

[37] Un compuesto representado por la fórmula [I]:



10

en la que

R^{C1} es un átomo de hidrógeno o un grupo protector carboxilo,

X¹ es un átomo de halógeno,

R⁴ y R⁶ son iguales o diferentes y cada uno es un grupo seleccionado entre el grupo A:

15

grupo ciano, grupo fenilo, grupo nitro, átomo de halógeno, grupo alquilo C₁₋₄, grupo halo alquilo C₁₋₄, grupo halo alquiloxi C₁₋₄, OR^{a1}, -SR^{a1}, -NR^{a1}R^{a2}, -CONR^{a1}R^{a2}, -SO₂NR^{a1}R^{a2}, -COR^{a3}, -NR^{a1}COR^{a3}, -SO₂R^{a3}, -NR^{a1}SO₂R^{a3}, -COOR^{a1} y -NR^{a2}COOR^{a3}

donde R^{a1} y R^{a2} son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₄ o un grupo bencilo, y R^{a3} es un grupo alquilo C₁₋₄,

20

R⁵ es un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre el grupo A que se ha mencionado anteriormente, R⁴ y R⁵ en combinación forman opcionalmente un anillo condensado junto con un anillo de benceno unido al mismo, m es 0, 1, 2 ó 3, y cuando m es 2 ó 3, cada R⁶ pueden ser iguales o diferentes,

25

R³¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo nitro, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₄, un grupo alquilsulfanilo C₁₋₄, un grupo halo alquilo C₁₋₄ o un grupo halo alquiloxi C₁₋₄,

30

R³² y R³³ son iguales o diferentes y cada uno es (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo ciano, (3) un grupo nitro, (4) un átomo de halógeno, (5) un grupo del anillo de carbono C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo A que se ha mencionado anteriormente, (6) un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo A que se ha mencionado anteriormente (donde el grupo heterocíclico es un anillo saturado o insaturado que contiene, además de un átomo de carbono, al menos un heteroátomo seleccionado entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre), (7) un grupo alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y el grupo B: un grupo del anillo de carbono C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo A que se ha mencionado anteriormente, un grupo heterocíclico (como se ha definido anteriormente) opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo A que se ha mencionado anteriormente, -OR^{a4}, -SR^{a4}, -NR^{a4}R^{a5}, -CONR^{a4}R^{a5}, -SO₂NR^{a4}R^{a5}, -COR^{a6}, -NR^{a4}COR^{a6}, -SO₂R^{a6}, -NR^{a4}SO₂R^{a6}, -COOR^{a4} y -NR^{a5}COOR^{a6}

35

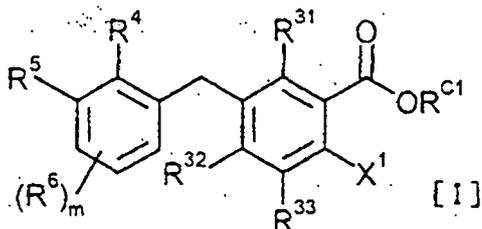
donde R^{a4} y R^{a5} son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo del anillo de carbono C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo A que se ha mencionado anteriormente o un grupo heterocíclico (como se ha definido anteriormente) opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo A que se ha mencionado anteriormente, R^{a6} es un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo del anillo de carbono C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo A que se ha mencionado anteriormente o un grupo heterocíclico (como se ha definido anteriormente) opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo A que se ha mencionado anteriormente, (8) -OR^{a7}, (9) -SR^{a7}, (10) -NR^{a7}R^{a8}, (11)

45

-NR^{a7}COR^{a9}, (12) -COOR^{a10} o (13) -N=CH-NR^{a10}R^{a11} donde R^{a7} y R^{a8} son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo seleccionado el grupo B que se ha mencionado anteriormente, o un grupo alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y el grupo B que se ha mencionado anteriormente, R^{a9} es un grupo alquilo C₁₋₄; R^{a10} y R^{a11} son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄, o una sal del mismo.

[38] El compuesto del punto [37] que se ha mencionado anteriormente, en el que el compuesto representado por la fórmula [I] se selecciona entre el grupo que consiste en ácido 5-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-fluoro-4-metoxibenzoico, éster metílico del ácido 5-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-fluoro-4-metoxibenzoico y éster etílico del ácido 5-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-fluoro-4-metoxibenzoico, o una sal de los mismos.

[39] Un método de producción de un compuesto representado por la fórmula [I]:



en la que

R^{C1} es un átomo de hidrógeno o un grupo protector carboxilo,

X¹ es un átomo de halógeno,

R⁴ y R⁶ son iguales o diferentes y cada uno es un grupo seleccionado entre el grupo A:

grupo ciano, grupo fenilo, grupo nitro, átomo de halógeno, grupo alquilo C₁₋₄, grupo haloalquilo C₁₋₄, grupo halo alquiloxi C₁₋₄, -OR^{a1}, -SR^{a1}, -N^{a1}R^{a2}, -CONR^{a1}R^{a2}, -SO₂NR^{a1}R^{a2}, -COR^{a3}, -NR^{a1}COR^{a3}, -SC₂R^{a3}, -NR^{a1}SO₂R^{a3}, -COOR^{a1} y -NR^{a2}COOR^{a3} donde R^{a1} y R^{a2} son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₄ o un grupo bencilo, y R^{a3} es un grupo alquilo C₁₋₄,

R⁵ es un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre el grupo A que se ha mencionado anteriormente, R⁴ y R⁵ en combinación forman opcionalmente un anillo condensado junto con el anillo benceno unido al mismo, m es 0, 1, 2 ó 3, y cuando m es 2 ó 3, cada R⁶ pueden ser iguales o diferentes,

R³¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo nitro, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₂₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₄, un grupo alquilsulfanilo C₁₋₄, un grupo haloalquilo C₁₋₄ o un grupo halo alquiloxi C₁₋₄,

R³² y R³³ son iguales o diferentes y cada uno es (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo ciano, (3) un grupo nitro, (4) un átomo de halógeno, (5) un grupo del anillo de carbono C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo A que se ha mencionado anteriormente, (6) un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo A que se ha mencionado anteriormente (donde el grupo heterocíclico es un anillo saturado o insaturado que contiene, además de un átomo de carbono, al menos un heteroátomo seleccionado entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre), (7) un grupo alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y el grupo B:

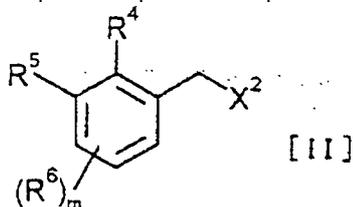
un grupo del anillo de carbono C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo A que se ha mencionado anteriormente, un grupo heterocíclico (como se ha definido anteriormente) opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo A que se ha mencionado anteriormente, -OR^{a4}, -SR^{a4}, -NR^{a4}R^{a5}, -CONR^{a4}R^{a5}, -SO₂NR^{a4}R^{a5}, -COR^{a6}, -NR^{a4}COR^{a6}, -SO₂R^{a6}, -NR^{a4}SO₂R^{a6}, -COOR^{a4} y -NR^{a5}COOR^{a6}

donde R⁴ y R^{a5} son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo del anillo de carbono C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo A que se ha mencionado anteriormente o un grupo heterocíclico (como se ha definido anteriormente) opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo A que se ha mencionado anteriormente, R^{a6} es un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo del anillo de carbono C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo A que se ha mencionado anteriormente o un grupo heterocíclico (como se ha definido anteriormente) opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo A que se ha mencionado anteriormente, (8) -OR^{a7}, (9) -SR^{a7}, (10) -NR^{a7}R^{a8}, (11) -NR^{a7}COR^{a9}, (12) -COOR^{a10} o (13) -N=CH-NR^{a10}R^{a11}

donde R^{a7} y R^{a8} son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo seleccionado entre el grupo B que se ha mencionado anteriormente o un grupo alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y el grupo B que se ha mencionado anteriormente, R^{a9} es un grupo alquilo C₁₋₄, R^{a10} y R^{a11} son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un

grupo alquilo C₁₋₄,

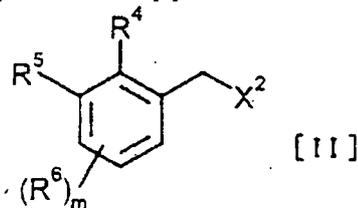
o una sal de los mismos, a partir de un compuesto representado por la fórmula [II]:



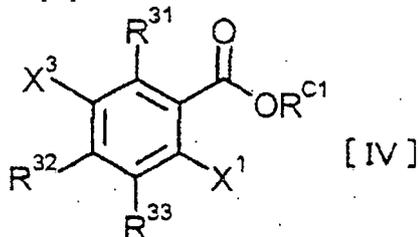
5 en la que R⁴ y R⁵ son iguales o diferentes y cada uno es un grupo seleccionado entre el grupo A:

10 grupo ciano, grupo fenilo, grupo nitro, átomo de halógeno, grupo alquilo C₁₋₄, grupo haloalquilo C₁₋₄, grupo halo alquiloxi C₁₋₄, -OR^{a1}, -SR^{a1}, -NR^{a1}R^{a2}, -CONR^{a1}R^{a2}, -SO₂NR^{a1}R^{a2}, -COR^{a3}, -NR^{a1}COR^{a3}, -SO₂R^{a3}, -NR^{a1}SO₂R^{a3}, -COOR^{a1} y -NR^{a2}COOR^{a3} donde R^{a1} y R^{a2} son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₄ o un grupo bencilo, y R^{a3} es un grupo alquilo C₁₋₄, R⁵ es un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre el grupo A que se ha mencionado anteriormente, R⁴ y R⁵ en combinación forman opcionalmente un anillo condensado junto con el anillo benceno unido al mismo, m es 0, 1, 2 ó 3, y cuando m es 2 ó 3, cada R⁶ pueden ser iguales o diferentes, y X² es un átomo de halógeno.

[40] El método de producción del punto [39] que se ha mencionado anteriormente, que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula [II]:

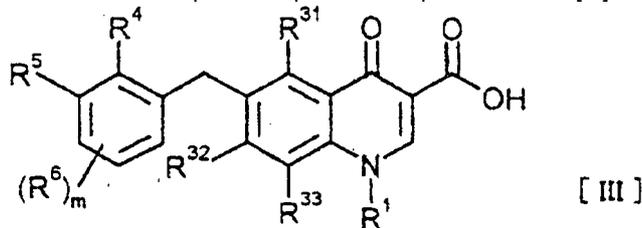


20 en la que cada símbolo es como se ha definido en el punto [39] que se ha mencionado anteriormente, con un compuesto representado por la fórmula [IV]:

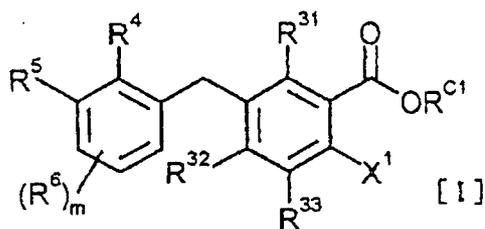


25 en la que X³ es un átomo de halógeno, y los demás símbolos son como se definen en el punto [39] que se ha mencionado anteriormente, en presencia de un átomo de metal M¹.

[41] Un método de producción de un compuesto representado por la fórmula [III]:



30 en la que R¹ es un grupo seleccionado el grupo B que se ha mencionado anteriormente, o un grupo alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y el grupo B que se ha mencionado anteriormente, y los demás símbolos son como se han definido anteriormente, o una sal de los mismos, a partir de un compuesto representado por la fórmula [I]:



en la que

R^{C1} es un átomo de hidrógeno o un grupo protector carboxilo,

X^1 es un átomo de halógeno,

R^4 y R^6 son iguales o diferentes y cada uno es un grupo seleccionado entre el grupo A:

grupo ciano, grupo fenilo, grupo nitro, átomo de halógeno, grupo alquilo C_{1-4} , grupo haloalquilo C_{1-4} , grupo halo alquilo C_{1-4} , $-OR^{a1}$, $-SR^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a2}$, $-CONR^{a1}R^{a2}$, $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$, $-COR^{a3}$, $-NR^{a1}COR^{a3}$, $-SO_2R^{a2}$, $-NR^{a1}SO_2R^{a3}$, $-COOR^{a1}$ y $-NR^{a2}COOR^{a3}$
 donde R^{a1} y R^{a2} son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-4} o un grupo bencilo, y R^{a3} es un grupo alquilo C_{1-4} ,

R^5 es un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre el grupo A que se ha mencionado anteriormente, R^4 y R^5 en combinación forman opcionalmente un anillo condensado junto con el anillo benceno unido al mismo, m es 0, 1, 2 ó 3, y cuando m es 2 ó 3, cada R^6 pueden ser iguales o diferentes,

R^{31} es un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo nitro, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-4} , un grupo alcoxi C_{1-4} , un grupo alquilsulfanilo C_{1-4} , un grupo haloalquilo C_{1-4} o un grupo halo alquilo C_{1-4} ,

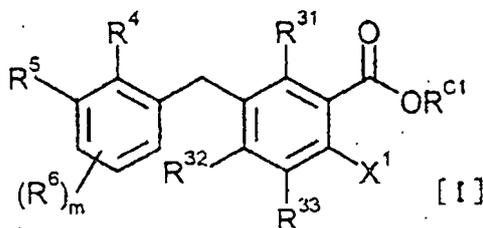
R^{32} y R^{33} son iguales o diferentes y cada uno es (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo ciano, (3) un grupo nitro, (4) un átomo de halógeno, (5) un grupo del anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo A que se ha mencionado anteriormente, (6) un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo A que se ha mencionado anteriormente (donde el grupo heterocíclico es un anillo saturado o insaturado que contiene, además de un átomo de carbono, al menos un heteroátomo seleccionado entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, (7) un grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y el grupo B:

un grupo del anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo A que se ha mencionado anteriormente, un grupo heterocíclico (como se ha definido anteriormente) opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo A que se ha mencionado anteriormente, $-OR^{a4}$, $-SR^{a4}$, $-NR^{a4}R^{a5}$, $-CONR^{a4}R^{a5}$, $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$, $-COR^{a6}$, $-NR^{a4}COR^{a6}$, $-SO_2R^{a6}$, $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$, $-COOR^{a4}$ y $-NR^{a5}COOR^{a6}$

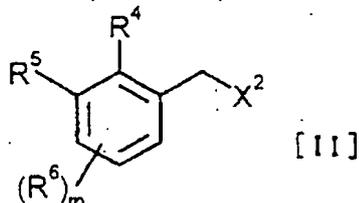
donde R^{a4} y R^{a5} son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-4} , un grupo del anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo A que se ha mencionado anteriormente o un grupo heterocíclico (como se ha definido anteriormente) opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo A que se ha mencionado anteriormente, R^{a6} es un grupo alquilo C_{1-4} , un grupo del anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo A que se ha mencionado anteriormente o un grupo heterocíclico (como se ha definido anteriormente) opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo A que se ha mencionado anteriormente,

(8) $-OR^{a7}$, (9) $-SR^{a7}$, (10) $-NR^{a7}R^{a8}$, (11) $-NR^{a7}COR^{a9}$, (12) $-COOR^{a10}$ o (13) $-N=CH-NR^{a10}R^{a11}$ donde R^{a7} y R^{a8} son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo seleccionado entre el grupo B que se ha mencionado anteriormente, o un grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y el grupo B que se ha mencionado anteriormente, R^{a9} es un grupo alquilo C_{1-4} , R^{a10} y R^{a11} son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} .

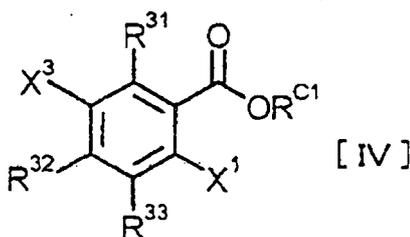
[42] El método de producción del punto [41] que se ha mencionado anteriormente, que comprende una etapa de preparación de un compuesto representado por la fórmula [I]:



en la que cada símbolo es como se ha definido en el punto [41] que se ha mencionado anteriormente, o una sal del mismo, haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula [II]:



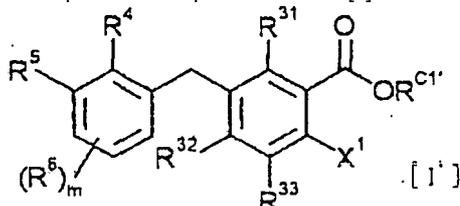
5 en la que X² es un átomo de halógeno, y los demás símbolos son como se definen en el punto [41] que se ha mencionado anteriormente, con un compuesto representado por la fórmula [IV]:



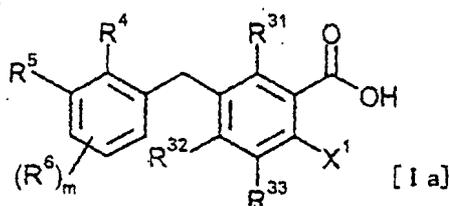
10 en la que X³ es un átomo de halógeno, y los demás símbolos son como se definen en el punto [41] que se ha mencionado anteriormente, en presencia de un átomo de metal M¹.

[43] El método de producción del punto [42] que se ha mencionado anteriormente, que comprende adicionalmente al menos una de las siguientes etapas:

una etapa de someter un compuesto representado por la fórmula [I']

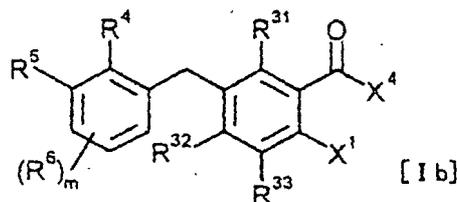


15 en la que R^{C1'} es un grupo protector carboxilo, y los demás símbolos son como se definen en el punto [41] que se ha mencionado anteriormente, o una sal del mismo, a hidrólisis para preparar un compuesto representado por la fórmula [Ia]:



20 en la que cada símbolo es como se ha definido en el punto [41] que se ha mencionado anteriormente, o una sal del mismo;

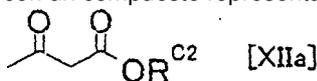
25 una etapa de hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula que se ha mencionado anteriormente [Ia], o una sal del mismo, con un agente de halogenación para preparar un compuesto representado por la fórmula [Ib]:



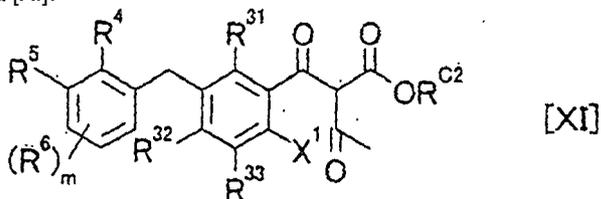
30 en la que X⁴ es un átomo de halógeno, y los demás símbolos son como se definen en el punto [41] que se ha mencionado anteriormente;

una etapa de hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula que se ha mencionado

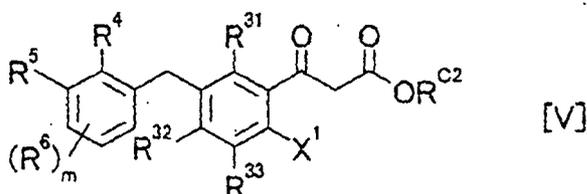
anteriormente [Ib], o una sal del mismo, con un compuesto representado por la fórmula [XIIa]:



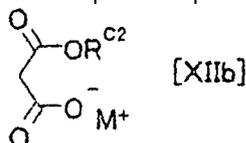
5 en la que R^{C2} es un grupo protector carboxilo, en presencia de una base, para preparar un compuesto representado por la fórmula [XI]:



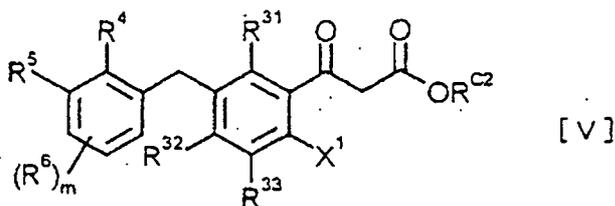
10 en la que cada símbolo es como se ha definido en el punto [41] que se ha mencionado anteriormente, o una sal del mismo;
una etapa de someter un compuesto representado por la fórmula que se ha mencionado anteriormente [XI], o una sal del mismo, a desacetilación para preparar un compuesto representado por la fórmula [V]:



15 en la que cada símbolo es como se ha definido en el punto [41] que se ha mencionado anteriormente, o una sal del mismo;
una etapa de hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula que se ha mencionado anteriormente [Ib], o una sal del mismo, con un compuesto representado por la fórmula [XIIb]:



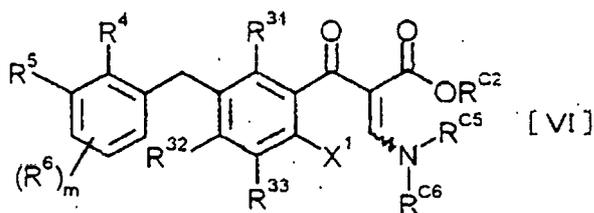
20 en la que R^{C2} es un grupo protector carboxilo y M es un átomo de metal M, en presencia de una base y un quelante, y tratando el compuesto resultante con un ácido para preparar un compuesto representado por la fórmula [V]:



25 en la que cada símbolo es como se ha definido en el punto [41] que se ha mencionado anteriormente, o una sal del mismo;
una etapa de hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula que se ha mencionado anteriormente [V], o una sal del mismo, con un compuesto representado por la fórmula [XVII]:



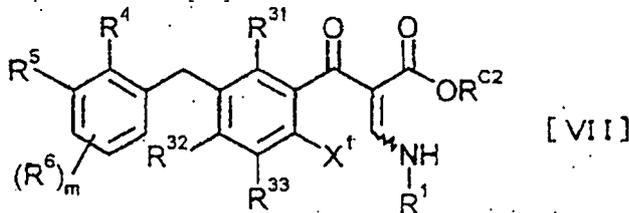
35 en la que R^{C5} y R^{C6} son iguales o diferentes y cada uno es un grupo alquilo C₁₋₄, o pueden formar un heterociclo de 5 ó 6 miembros junto con el átomo de nitrógeno adyacente, y R^{C10} y R^{C11} son iguales o diferentes y cada uno es un grupo alquilo C₁₋₄, para preparar un compuesto representado por la fórmula [VI]:



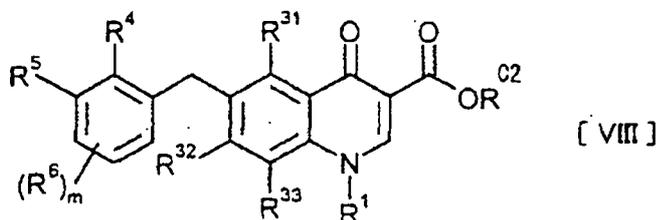
en la que cada símbolo es como se ha definido en el punto [41] que se ha mencionado anteriormente, o una sal del mismo;
 5 una etapa de hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula que se ha mencionado anteriormente [VI], o una sal del mismo, con un compuesto representado por la fórmula [XVI]:



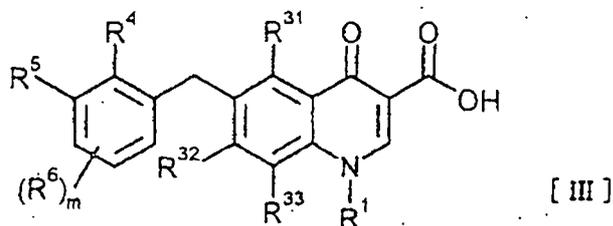
10 en la que R^1 es como se define en el punto [41] que se ha mencionado anteriormente, para preparar un compuesto representado por la fórmula [VII]:



15 en la que cada símbolo es como se ha definido en el punto [41] que se ha mencionado anteriormente, o una sal del mismo;
 una etapa de someter un compuesto representado por la fórmula que se ha mencionado anteriormente [VII] a una reacción de ciclación para preparar un compuesto representado por la fórmula [VIII]:



20 en la que cada símbolo es como se ha definido en el punto [41] que se ha mencionado anteriormente, o una sal del mismo; y
 una etapa de someter un compuesto representado por la fórmula que se ha mencionado anteriormente [VIII],
 25 o una sal del mismo, a hidrólisis para preparar un compuesto representado por la fórmula [III]:



30 en la que cada símbolo es como se ha definido en el punto [41] que se ha mencionado anteriormente, o una sal del mismo.

[44] El método de producción del punto [43] que se ha mencionado anteriormente, que comprende una etapa de someter un compuesto representado por la fórmula que se ha mencionado anteriormente [I'], o una sal del mismo, a hidrólisis para preparar un compuesto representado por la fórmula que se ha mencionado anteriormente [Ia], o una sal del mismo;

35 una etapa de hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula que se ha mencionado anteriormente [Ia], o una sal del mismo, con un agente de halogenación para preparar un compuesto representado por la fórmula que se ha mencionado anteriormente [Ib], o una sal del mismo;

una etapa de hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula que se ha mencionado anteriormente

[Ib], o una sal del mismo, con un compuesto representado por la fórmula que se ha mencionado anteriormente [XIb] en presencia de una base y un quelante, y tratando el compuesto resultante con un ácido para preparar un compuesto representado por la fórmula que se ha mencionado anteriormente [V], o una sal del mismo;

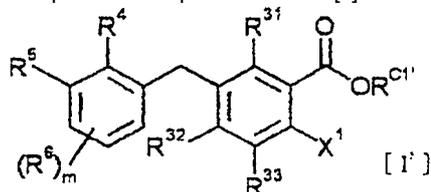
una etapa de hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula que se ha mencionado anteriormente [V], o una sal del mismo, con un compuesto representado por la fórmula que se ha mencionado anteriormente [XVII] para preparar un compuesto representado por la fórmula que se ha mencionado anteriormente [VI], o una sal del mismo;

una etapa de hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula que se ha mencionado anteriormente [VI], o una sal del mismo, con un compuesto representado por la fórmula que se ha mencionado anteriormente [XVI] para preparar un compuesto representado por la fórmula que se ha mencionado anteriormente [VII];

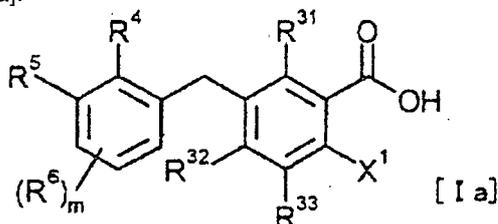
una etapa de someter un compuesto representado por la fórmula que se ha mencionado anteriormente [VII] a una reacción de ciclación para preparar un compuesto representado por la fórmula que se ha mencionado anteriormente [VIII], o una sal del mismo; y una etapa de someter un compuesto representado por la fórmula que se ha mencionado anteriormente [VIII], o una sal del mismo, a hidrólisis para preparar un compuesto representado por la fórmula que se ha mencionado anteriormente [III], o una sal del mismo.

[45] El método de producción del punto [42] que se ha mencionado anteriormente, que comprende adicionalmente al menos una de las siguientes etapas:

una etapa de someter un compuesto representado por la fórmula [I']:

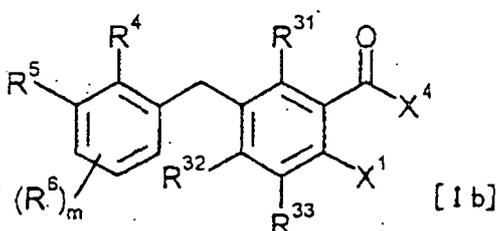


en la que $R^{C1'}$ es un grupo protector carboxilo, y los demás símbolos son como se definen en el punto [41] que se ha mencionado anteriormente, o una sal del mismo, a hidrólisis para preparar un compuesto representado por la fórmula [Ia]:



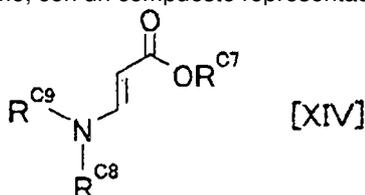
en la que cada símbolo es como se ha definido en el punto [41] que se ha mencionado anteriormente, o una sal del mismo;

una etapa de hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula que se ha mencionado anteriormente [Ia], o una sal del mismo, con un agente de halogenación para preparar un compuesto representado por la fórmula [Ib]:

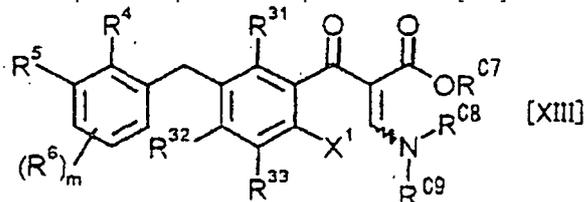


en la que X^4 es un átomo de halógeno, y los demás símbolos son como se definen en el punto [41] que se ha mencionado anteriormente, o una sal del mismo;

una etapa de hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula que se ha mencionado anteriormente [Ib], o una sal del mismo, con un compuesto representado por la fórmula [XIV]:



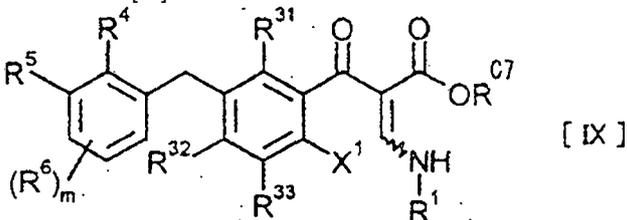
en la que R^{C7} es un grupo alquilo C_{1-4} , R^{C8} y R^{C9} son iguales o diferentes y cada uno es un grupo alquilo C_{1-4} , o pueden formar un heterociclo de 5 ó 6 miembros junto con el átomo de nitrógeno adyacente, en presencia de una base para preparar un compuesto representado por la fórmula [XIII]:



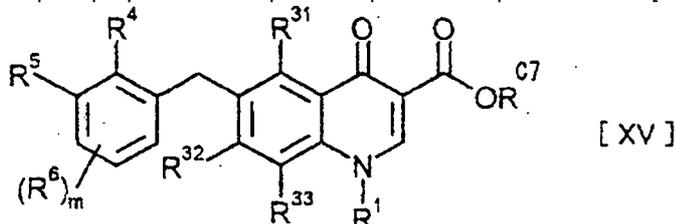
5 en la que cada símbolo es como se ha definido en el punto [41] que se ha mencionado anteriormente;
una etapa de hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula que se ha mencionado anteriormente [XIII] con un compuesto representado por la fórmula [XVI]:



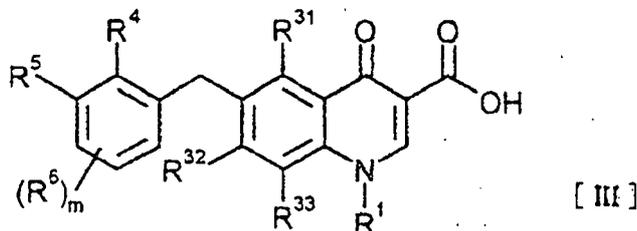
10 en la que R^1 es como se define en el punto [41] que se ha mencionado anteriormente, para preparar un compuesto representado por la fórmula [IX]:



15 en la que cada símbolo es como se ha definido en el punto [41] que se ha mencionado anteriormente;
una etapa de someter un compuesto representado por la fórmula que se ha mencionado anteriormente [IX] a una reacción de ciclación para preparar un compuesto representado por la fórmula [XV]:



20 en la que cada símbolo es como se ha definido en el punto [41] que se ha mencionado anteriormente, o una sal del mismo; y
una etapa de someter un compuesto representado por la fórmula que se ha mencionado anteriormente [XV], o una sal del mismo, a hidrólisis para preparar un compuesto representado por la fórmula [III]:



25 en la que cada símbolo es como se ha definido en el punto [41] que se ha mencionado anteriormente, o una sal del mismo.

30 [46] El método de producción del punto [45] que se ha mencionado anteriormente, que comprende una etapa de someter un compuesto representado por la fórmula que se ha mencionado anteriormente [I], o una sal del mismo, a hidrólisis para preparar un compuesto representado por la fórmula que se ha mencionado anteriormente [Ia] o una sal del mismo;

35 una etapa de hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula que se ha mencionado anteriormente [Ia], o una sal del mismo, con un agente de halogenación para preparar un compuesto representado por la fórmula que se ha mencionado anteriormente [Ib] o una sal del mismo;

una etapa de hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula que se ha mencionado anteriormente [Ib], o una sal del mismo, con un compuesto representado por la fórmula que se ha mencionado anteriormente

[XIV] en presencia de una base para preparar un compuesto representado por la fórmula que se ha mencionado anteriormente [XIII];

una etapa de hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula que se ha mencionado anteriormente [XIII] con un compuesto representado por la fórmula que se ha mencionado anteriormente [XVI] para preparar un compuesto representado por la fórmula que se ha mencionado anteriormente [IX];

una etapa de someter un compuesto representado por la fórmula que se ha mencionado anteriormente [IX] a una reacción de ciclación para preparar un compuesto representado por la fórmula que se ha mencionado anteriormente [XV] o una sal del mismo; y

una etapa de someter un compuesto representado por la fórmula que se ha mencionado anteriormente [XV], o una sal del mismo, a hidrólisis para preparar un compuesto representado por la fórmula que se ha mencionado anteriormente [III] o una sal del mismo

[47] El método de producción de los puntos [39] o [41] que se han mencionado anteriormente, en el que el compuesto representado por la fórmula [I] es ácido 5-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-fluoro-4-metoxibenzoico.

[48] El método de producción de los puntos [39] o [42] que se han mencionado anteriormente, en el que el compuesto representado por la fórmula [II] es cloruro de 3-cloro-2-fluorobencilo.

Efecto de la Invención

La presente invención puede proporcionar un compuesto novedoso útil como un intermedio sintético para un agente anti-VIH (compuesto) que tiene una actividad inhibitoria de la integrasa, un método de producción del intermedio sintético, y un método de producción de un agente anti-VIH (compuesto) (por ejemplo, el compuesto (10)) usando el intermedio sintético.

La presente invención puede proporcionar un método de producción altamente valioso industrialmente de un agente anti-VIH (compuesto). Por ejemplo, usando el compuesto intermedio (2') [compuesto (2-2): compuestos (2-2-A) y (2-2-B) y/o compuesto (2-3): compuestos (2-3-A) y (2-3-B)] que tiene un grupo metoxi como un intermedio sintético para la producción del compuesto (10), que es un agente anti-VIH (compuesto), puede evitarse un descenso del rendimiento debido a la etapa final (alcoxilación, particularmente metoxilación) en la técnica anterior y la subproducción de fluoruro sódico. Usando el compuesto (2') en una etapa de cierre del anillo, además, puede evitarse la generación de fluoruro de hidrógeno (HF) que causa la corrosión de la instalación de producción, por lo que pueden superarse los problemas de la técnica anterior (por ejemplo, evitar un descenso del rendimiento, corrosión de la instalación de producción).

Además, la presente invención también puede proporcionar un método de producción del intermedio sintético que se ha mencionado anteriormente.

Puesto que el intermedio sintético que se ha mencionado anteriormente puede superar los problemas que se han mencionado anteriormente en la técnica anterior durante la producción de un agente anti-VIH (compuesto), el método de producción del intermedio sintético también tiene un elevado valor para la aplicación industrial y es significativo.

De los intermedios sintéticos, el compuesto (2') es estable por sí mismo, y puede tolerar condiciones severas y/o conservación a largo plazo. Además, cuando la calidad del compuesto (2') puede controlarse en la fase de producción inicial, no sólo puede facilitarse la gestión de la calidad en las etapas posteriores, sino también la gestión de la calidad de un agente anti-VIH (compuesto) (por ejemplo, el compuesto (10)). Por lo tanto, el compuesto (2') es un compuesto intermedio extremadamente importante.

Además, la presente invención usa el compuesto altamente circulante (1) como material de partida. Por lo tanto, el método de producción de la presente invención puede producir un agente anti-VIH (compuesto) de forma más rentable, ya que la estabilidad del suministro del material de partida puede mejorarse.

Mejor Modo de Realizar la Invención

Descripción Detallada de la Invención

Los términos y símbolos que se van a usar en la presente invención se definen a continuación.

Un "átomo halógeno" se refiere a un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

Un "grupo alquilo C₁-C₄" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y ejemplos específicos incluyen grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo isopropilo, grupo butilo, grupo isobutilo, grupo sec-butilo y grupo terc-butilo.

Un "grupo protector hidroxilo" se refiere a un grupo protector hidroxilo general conocido por los expertos en la técnica, que se introduce para evitar la reacción del grupo hidroxilo. Ejemplos del mismo incluyen los grupos protectores descritos en Protective Groups in Organic Synthesis, publicado por John Wiley y Sons (1980), y

ejemplos específicos de los mismos incluyen grupos protectores de éter, tales como grupo tetrahidropirano, y grupo metoximetilo; grupos protectores de carbonato, tales como grupo metilcarbonato, y grupo etilcarbonato; grupos protectores de silicio, tales como grupo trimetilsililo, grupo terc-butildimetilsililo y grupo terc-butildifenilsililo.

5 R es un átomo de flúor o un grupo metoxi.

R^{100} es un "grupo alquilo C_1-C_4 ", preferiblemente un grupo metilo o un grupo etilo, y particularmente preferiblemente un grupo etilo.

10 R^{200} es un "grupo protector hidroxilo", preferiblemente un grupo protector de silicio, más preferiblemente un grupo terc-butildimetilsililo

R^{300} es un "grupo alquilo C_1-C_4 ", preferiblemente un grupo metilo o un grupo etilo, particularmente preferiblemente un grupo metilo.

15 R^{400} es un átomo de hidrógeno o un "grupo alquilo C_1-C_4 ", preferiblemente un grupo metilo o un grupo etilo, particularmente preferiblemente un grupo metilo.

20 X^{100} es un "átomo de halógeno", preferiblemente un átomo de cloro o un átomo de bromo.

X^{200} es un "átomo de halógeno", preferiblemente un átomo de bromo o un átomo de yodo, más preferiblemente un átomo de bromo.

25 Un "átomo de metal M" es un átomo de metal alcalino, y también incluye un ión monovalente. Se prefiere un átomo de sodio o un átomo de potasio, más preferiblemente un átomo de potasio.

El "átomo de metal M^{11} " es un átomo de cinc, preferiblemente cinc metálico.

30 Las expresiones de "producido a partir de un compuesto representado por la fórmula [I]" y "producido a partir de un compuesto representado por la fórmula [II]" no se refieren únicamente a producir directamente un compuesto objeto a partir del compuesto [I] o el compuesto [II], sino que también se refieren a que pueden incluirse algunas etapas en la producción.

35 El "grupo protector carboxilo" es un sustituyente introducido para evitar una reacción del grupo carboxilo, y ejemplos del mismo incluyen un grupo bencilo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo terc-butilo, un grupo fenacilo, un grupo 2,2,2-tricloroetilo, un grupo p-nitrobencilo, un grupo difenilmetilo, un grupo 4-picolilo, y un grupo ciclohexilo.

40 El "grupo protector carboxilo" para R^{C1} es preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo o un grupo terc-butilo, más preferiblemente un grupo etilo.

El "grupo protector carboxilo" para R^{C2} es preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo o un grupo terc-butilo, más preferiblemente un grupo etilo.

45 El "átomo de halógeno" es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo y, a menos que se indique otra cosa, es preferiblemente un átomo de flúor, un átomo de cloro o un átomo de bromo.

50 El "átomo de halógeno" para R^{32} , R^{33} o R^6 (incluyendo R^{6i} , R^{6o} o R^{6m} definidos a continuación) o el grupo A (como se define a continuación) es particularmente preferiblemente un átomo de flúor o un átomo de cloro, y el "átomo de halógeno" para R^{32} es más preferiblemente un átomo de cloro.

55 El "átomo de halógeno" para R^{31} , R^{33} , R^6 o R^{6m} y el "átomo de halógeno" del "grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y el grupo B (como se define a continuación)" para R^{32} o R^{33} es más preferiblemente un átomo de flúor.

El "átomo de halógeno" para R^4 es preferiblemente un átomo de flúor o un átomo de cloro, más preferiblemente un átomo de flúor.

60 El "átomo de halógeno" para R^5 es preferiblemente un átomo de flúor o un átomo de cloro, más preferiblemente un átomo de cloro.

El "átomo de halógeno" para X^1 es preferiblemente un átomo de flúor.

65 El "átomo de halógeno" para X^2 es preferiblemente un átomo de cloro o un átomo de bromo, más preferiblemente un átomo de cloro.

El "átomo de halógeno" para X^3 es preferiblemente un átomo de bromo.

El "átomo de halógeno" para X^4 es preferiblemente un átomo de cloro.

5 El "grupo alquilo C_{1-4} " representa un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos específicos incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo y un grupo terc-butilo.

El "grupo alquilo C_{1-4} " para R^{31} o R^{a6} es preferiblemente un grupo metilo o un grupo etilo.

10 El "grupo alquilo C_{1-4} " para R^4 , R^5 o R^6 (incluyendo R^6 , $R^{6''}$ o $R^{6'''}$ definidos a continuación) o el grupo A (como se define a continuación) es preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo isopropilo, más preferiblemente un grupo metilo.

15 El "grupo alquilo C_{1-4} " para R^{a1} o R^{a2} es preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo o un grupo isopropilo, más preferiblemente un grupo metilo.

El "grupo alquilo C_{1-4} " para R^{a3} , R^{a9} , R^{a10} o R^{a11} es preferiblemente un grupo metilo.

20 El "grupo alquilo C_{1-4} " para R^{a4} o R^{a5} es preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo terc-butilo.

El "grupo alquilo C_{1-4} " para R^{a6} es preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo terc-butilo.

25 El "grupo alquilo C_{1-4} " para R^{C5} o R^{C6} es preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo o un grupo isopropilo, más preferiblemente un grupo metilo. R^{C5} y R^{C6} son preferiblemente los mismos grupos alquilo.

El "grupo alquilo C_{1-4} " para R^{C7} es preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo o un grupo isopropilo, más preferiblemente un grupo etilo.

30 El "grupo alquilo C_{1-4} " para R^{C8} o R^{C9} es preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo o un grupo isopropilo, más preferiblemente un grupo metilo. R^{C8} y R^{C9} son preferiblemente los mismos grupos alquilo.

El "grupo alquilo C_{1-4} " para R^{C10} o R^{C11} es preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo o un grupo isopropilo, más preferiblemente un grupo metilo. R^{C10} y R^{C11} son preferiblemente los mismos grupos alquilo.

35 El "grupo haloalquilo C_{1-4} " es el "grupo alquilo C_{1-4} " que se ha definido anteriormente, que está sustituido con 1 a 9, preferiblemente de 1 a 3, "átomos de halógeno" que se han definido anteriormente.

40 Ejemplos de los mismos incluyen un grupo 2-fluoroetilo, un grupo 2-cloroetilo, un grupo 2-bromoetilo, un grupo 3-fluoropropilo, un grupo 3-cloropropilo, un grupo 4-fluorobutilo, un grupo 4-clorobutilo, un grupo trifluorometilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo 3,3,3-trifluoropropilo, un grupo 4,4,4-trifluorobutilo, un grupo pentafluoroetilo y un grupo 2,2,2-trifluoro-1-trifluorometiletilo.

45 El "grupo haloalquilo C_{1-4} " para R^{31} , R^4 , R^5 o R^6 (incluyendo R^6 , $R^{6''}$ o $R^{6'''}$ definidos a continuación) o el grupo A (como se define a continuación) es preferiblemente un grupo trifluorometilo.

El "grupo alcoxi C_{1-4} " es un grupo alquilo en el que el resto alquilo es el "grupo alquilo C_{1-4} " que se ha definido anteriormente, específicamente un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo butoxi, un grupo isobutoxi o un grupo terc-butoxi.

50 El "grupo alcoxi C_{1-4} " para R^{31} es preferiblemente un grupo metoxi.

El "grupo alquilsulfanilo C_{1-4} " es un grupo alquilsulfanilo en el que el resto alquilo es el "grupo alquilo C_{1-4} " que se ha definido anteriormente, específicamente un grupo metilsulfanilo, un grupo etilsulfanilo, un grupo propilsulfanilo, un grupo isopropilsulfanilo, un grupo butilsulfanilo, un grupo isobutilsulfanilo o un grupo terc-butilsulfanilo.

55 El "grupo alquilsulfanilo C_{1-4} " para R^{31} es preferiblemente un grupo metilsulfanilo.

60 El "grupo haloalquilo C_{1-4} " es un grupo haloalquilo en el que el resto haloalquilo es el "grupo haloalquilo C_{1-4} " que se ha definido anteriormente.

65 Ejemplos específicos incluyen un grupo 2-fluoroetiloxi, un grupo 2-cloroetiloxi, un grupo 2-bromoetiloxi, un grupo 3-fluoropropiloxi, un grupo 3-cloropropiloxi, un grupo 4-fluorobutiloxi, un grupo 4-clorobutiloxi, un grupo trifluorometiloxi, un grupo 2,2,2-trifluoroetiloxi, un grupo 3,3,3-trifluoropropiloxi, un grupo 4,4,4-trifluorobutiloxi, un grupo pentafluoroetiloxi y un grupo 2,2,2-trifluoro-1-trifluorometiletiloxi.

El "grupo haloalquiloxi C₁₋₄" para R³¹, R⁴, R⁵, R⁶, R^{6'}, R^{6''} o el grupo A (como se define a continuación) es preferiblemente un grupo trifluorometiloxi.

5 El "grupo del anillo de carbono C₃₋₁₀" es un grupo hidrocarburo saturado o insaturado cíclico que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, y se refiere a un grupo arilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquenilo o un anillo condensado de los mismos.

10 Ejemplos del "grupo arilo" incluyen un grupo arilo C₆₋₁₀, específicamente un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo pentalenilo y un grupo azuleno, preferiblemente un grupo fenilo y un grupo naftilo, y particularmente preferiblemente un grupo fenilo.

15 Ejemplos del "grupo cicloalquilo" incluyen un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, específicamente un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo ciclooctilo, un grupo adamantilo y un grupo norbornanilo, preferiblemente un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclohexilo y un grupo ciclohexilo.

20 Ejemplos del "grupo cicloalquenilo" incluyen un grupo cicloalquenilo C₃₋₁₀ que comprende al menos uno, preferiblemente 1 ó 2, dobles enlaces, específicamente un grupo ciclopropenilo, un grupo ciclobutenilo, un grupo ciclopentenilo, un grupo ciclopentadienilo, un grupo ciclohexenilo, un grupo ciclohexadienilo (por ejemplo, un grupo 2,4-ciclohexadien-1-ilo, un grupo 2,5-ciclohexadien-1-ilo), un grupo cicloheptenilo y un grupo ciclooctenilo.

25 Ejemplos del anillo al que estos "grupo arilo", "grupo cicloalquilo" y "grupo cicloalquenilo" se condensan para formarse incluyen, por ejemplo, un grupo indenilo, un grupo indanilo, un grupo 1,4-dihidronaftilo, un grupo 1,2,3,4-tetrahidronaftilo (por ejemplo, un grupo 1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilo, un grupo 5,6,7,8-tetrahidro-2-naftilo) y un grupo perhidronaftilo. Se prefiere un anillo condensado de un grupo fenilo y otro anillo, un grupo indenilo, un grupo indanilo, un grupo 1,4-dihidronaftilo y un grupo 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, particularmente se prefiere un grupo indanilo.

30 El "grupo del anillo de carbono C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo A" es el "grupo del anillo de carbono C₃₋₁₀" que se ha definido anteriormente opcionalmente sustituido con 1 a 5, preferiblemente de 1 a 3, sustituyentes seleccionados entre el grupo A que se define a continuación, e incluye un "grupo del anillo de carbono C₃₋₁₀" no sustituido. Además, la posición de la sustitución no se limita particularmente siempre que sea una posición sustituible.

35 En la memoria descriptiva, el "grupo A" es un grupo que consiste en un grupo ciano, un grupo fenilo, un grupo nitro, el "átomo de halógeno" que se ha definido anteriormente, el "grupo alquilo C₁₋₄" que se ha definido anteriormente, el "grupo haloalquilo C₁₋₄" que se ha definido anteriormente, el "grupo haloalquiloxi C₁₋₄" que se ha definido anteriormente, -OR^{a1}, -SR^{a1}, -NR^{a1}R^{a2}, -CONR^{a1}R^{a2}, -SO₂NR^{a1}R^{a2}, -COR^{a3}, -NR^{a1}COR^{a3}, -SO₂R^{a3}, -NR^{a1}SO₂R^{a3}, -COOR^{a1} y -NR^{a2}COOR^{a3}, donde R^{a1} y R^{a2} son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, el "grupo alquilo C₁₋₄" que se ha definido anteriormente o un grupo bencilo, y R^{a3} es el "grupo alquilo C₁₋₄" que se ha definido anteriormente.

40 Ejemplos de "-OR^{a1}" incluyen un grupo hidroxilo, un grupo metoxilo, un grupo etoxilo, un grupo propoxilo, un grupo isopropoxilo y un grupo terc-butoxilo.

45 Ejemplos del "-SR^{a1}" incluyen un grupo mercapto, un grupo metilsulfanilo, un grupo etilsulfanilo, un grupo propilsulfanilo, un grupo isopropilsulfanilo y un grupo terc-butilsulfanilo.

50 Ejemplos de "-NR^{a1}R^{a2}" incluyen un grupo amina, un grupo metilamino, un grupo etilamino, un grupo propilamino, un grupo isopropilamino, un grupo terc-butilamino, un grupo dimetilamino, un grupo dietilamino, un grupo N-etil-N-metilamino, un grupo N-metil-N-propilamino, un grupo N-isopropil-N-metilamino y un grupo N-bencil-N-metilamino.

55 Ejemplos de "-CONR^{a1}R^{a2}" incluyen un grupo carbamoilo, un grupo metilaminocarbonilo, un grupo etilaminocarbonilo, un grupo propilaminocarbonilo, un grupo isopropilaminocarbonilo, un grupo terc-butilaminocarbonilo, un grupo dimetilaminocarbonilo, un grupo dietilaminocarbonilo y un grupo N-metil-N-etilaminocarbonilo.

60 Ejemplos de "-SO₂NR^{a1}R^{a2}" incluyen un grupo sulfamoilo, un grupo metilaminosulfonilo, un grupo etilaminosulfonilo, un grupo propilaminosulfonilo, un grupo isopropilaminosulfonilo, un grupo terc-butilaminosulfonilo, un grupo dimetilaminosulfonilo, un grupo dietilaminosulfonilo y un grupo N-metil-N-etilaminosulfonilo.

65 Ejemplos de "-COR^{a3}" incluyen un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo butirilo, un grupo isobutirilo y un grupo pivaloilo.

Ejemplos de "-NR^{a1}COR^{a3}" incluyen un grupo acetilamino, un grupo propionilamino, un grupo butirilamino, un grupo isobutirilamino, un grupo pivaloilamino y un grupo N-acetil-N-metilamino.

Ejemplos de "-SO₂R^{a3}" incluyen un grupo metilsulfonilo, un grupo etilsulfonilo, un grupo propilsulfonilo, un grupo isopropilsulfonilo y un grupo terc-butilsulfonilo.

5 Ejemplos de "-NR^{a1}SO₂R^{a3}" incluyen un grupo metilsulfonilamino, un grupo etilsulfonilamino, un grupo propilsulfonilamino, un grupo isopropilsulfonilamino, un grupo terc-butilsulfonilamino y un grupo N-metil-N-(metilsulfonil)amino.

Ejemplos de "-COOR^{a1}" incluyen un grupo carboxilo, un grupo metoxycarbonilo, un grupo etoxycarbonilo, un grupo propoxycarbonilo, un grupo isopropoxycarbonilo y un grupo terc-butoxycarbonilo.

10 Ejemplos de "-NR^{a2}COOR^{a3}" incluyen un grupo metoxycarbonilamino, un grupo etoxycarbonilamino, un grupo propoxycarbonilamino, un grupo isopropoxycarbonilamino y un grupo terc-butoxycarbonilamino.

15 El grupo A contiene preferiblemente un grupo ciano, un grupo fenilo, un grupo nitro, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo trifluorometilo, un grupo trifluorometiloxi, un grupo hidroxilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo metilsulfanilo, un grupo amino, un grupo metilamino, un grupo etilamino, un grupo isopropilamino, un grupo dimetilamino, un grupo dietilamino, un grupo N-etil-N-metilamino, un grupo N-metil-N-propilamino, un grupo N-isopropil-N-metilamino, un grupo N-bencil-N-metilamino, un grupo carbamoilo, un grupo metilaminocarbonilo, un grupo dimetilaminocarbonilo, un grupo sulfamoilo, un grupo metilaminosulfonilo, un grupo dimetilaminosulfonilo, un grupo acetilo, un grupo acetilamino, un grupo N-acetil-N-metilamino, un grupo metilsulfonilo, un grupo metilsulfonilamino, un grupo N-metil-N-(metilsulfonil)amino, un grupo carboxilo, un grupo metoxycarbonilo, un grupo carboxiamino y un grupo metoxycarbonilamino.

25 El grupo A particularmente contiene preferiblemente un grupo ciano, un grupo fenilo, un grupo nitro, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo, un grupo trifluorometilo, un grupo trifluorometiloxi, un grupo hidroxilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo metilsulfanilo, un grupo amino, un grupo metilamino, un grupo dimetilamino, un grupo dietilamino, un grupo N-etil-N-metilamino, un grupo N-metil-N-propilamino, un grupo N-isopropil-N-metilamino, un grupo N-bencil-N-metilamino, un grupo dimetilaminocarbonilo, un grupo metilaminosulfonilo, un grupo dimetilaminosulfonilo, un grupo acetilamino, un grupo N-acetil-N-metilamino, un grupo metilsulfonilo, un grupo N-metil-N-(metilsulfonil)amino y un grupo carboxilo, más preferiblemente contiene un átomo de flúor y un átomo de cloro.

35 El número de sustituyentes que el grupo del anillo de carbono C₃₋₁₀ que se ha mencionado anteriormente puede tener es preferiblemente de 1 a 3, y cuando el "grupo del anillo de carbono C₃₋₁₀" es un grupo fenilo, se prefieren monosustitución en la posición 2, monosustitución en la posición 3, disustitución en la posición 2,3, disustitución en la posición 2,4, disustitución en la posición 2,5, disustitución en la posición 2,6, trisustitución en la posición 2,3,4, trisustitución en la posición 2,3,5 y trisustitución en la posición 2,3,6, particularmente se prefiere disustitución en la posición 2,3.

40 Ejemplos específicos del "grupo del anillo de carbono C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo A" incluyen un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo 2-fluorofenilo, un grupo 2-clorofenilo, un grupo 2-bromofenilo, un grupo 3-fluorofenilo, un grupo 3-clorofenilo, un grupo 3-bromofenilo, un grupo 4-fluorofenilo, un grupo 2-nitrofenilo, un grupo 3-nitrofenilo, un grupo 2-cianofenilo, un grupo 3-cianofenilo, un grupo 2-metilfenilo, un grupo 3-metilfenilo, un grupo 4-metilfenilo, un grupo 2-etilfenilo, un grupo 3-etilfenilo, un grupo 2-isopropilfenilo, un grupo 3-isopropilfenilo, un grupo 2-trifluorometilfenilo, un grupo 3-trifluorometilfenilo, un grupo 2-hidroxifenilo, un grupo 3-hidroxifenilo, un grupo 4-hidroxifenilo, un grupo 2-metoxifenilo, un grupo 3-metoxifenilo, un grupo 2-etoxifenilo, un grupo 3-etoxifenilo, un grupo 2-propoxifenilo, un grupo 3-propoxifenilo, un grupo 2-(trifluorometil)fenilo, un grupo 3-(trifluorometil)fenilo, un grupo 2-(trifluorometiloxi)fenilo, un grupo 3-(trifluorometiloxi)fenilo, un grupo 2-metilsulfamoilfenilo, un grupo 3-metilsulfamoilfenilo, un grupo 2-aminofenilo, un grupo 3-aminofenilo, un grupo 2-(metilamino)fenilo, un grupo 3-(metilamino)fenilo, un grupo 2-(dimetilamino)fenilo, un grupo 3-(dimetilamino)fenilo, un grupo 2-(acetilamino)fenilo, un grupo 3-(acetilamino)fenilo, un grupo 2-bifenilo, un grupo 3-bifenilo, un grupo 2-(metilsulfonil)fenilo, un grupo 3-(metilsulfonil)fenilo, un grupo 2-sulfamoilfenilo, un grupo 3-sulfamoilfenilo, un grupo 2-(metilaminosulfonil)fenilo, un grupo 3-(metilaminosulfonil)fenilo, un grupo 2-(dimetilaminosulfonil)fenilo, un grupo 3-(dimetilaminosulfonil)fenilo, un grupo 2-(dimetilsulfonil)fenilo, un grupo 2-(metilsulfonilamino)fenilo, un grupo 3-(metilsulfonilamino)fenilo, un grupo 2-carbamoilfenilo, un grupo 3-carbamoilfenilo, un grupo 2-(metilcarbamoil)fenilo, un grupo 3-(metilcarbamoil)fenilo, un grupo 2-(dimetilcarbamoil)fenilo, un grupo 3-(dimetilcarbamoil)fenilo, un grupo 2,3-difluorofenilo, un grupo 3,4-difluorofenilo, un grupo 2,3-diclorofenilo, un grupo 3,4-diclorofenilo, un grupo 2,3-dibromofenilo, un grupo 3,4-dibromofenilo, un grupo 2,4-difluorofenilo, un grupo 2,4-diclorofenilo, un grupo 2,5-diclorofenilo, un grupo 2,6-diclorofenilo, un grupo 2-cloro-3-fluorofenilo, un grupo 2-cloro-4-fluorofenilo, un grupo 2-cloro-5-fluorofenilo, un grupo 2-cloro-6-fluorofenilo, un grupo 3-cloro-2-fluorofenilo, un grupo 5-cloro-2-fluorofenilo, un grupo 5-bromo-2-clorofenilo, un grupo 2-cloro-5-nitrofenilo, un grupo 2-cloro-3-metilfenilo, un grupo 2-cloro-5-metilfenilo, un grupo 2-cloro-3-(trifluorometil)fenilo, un grupo 2-cloro-5-(trifluorometil)fenilo, un grupo 2-cloro-3-hidroxifenilo, un grupo 2-cloro-5-hidroxifenilo, un grupo 2-cloro-3-metoxifenilo, un grupo 2-cloro-5-metoxifenilo, un grupo 2-cloro-3-metilsulfamoilfenilo, un grupo 2-cloro-5-metilsulfamoilfenilo, un grupo 2-cloro-5-metilsulfanilfenilo, un grupo 2-cloro-3-aminofenilo, 2-cloro-5-aminofenilo, un

grupo 2-cloro-3-(metil-amino)fenilo, un grupo 2-cloro-5-(metilamino)fenilo, un grupo 2-cloro-3-(dimetilamino)fenilo, un grupo 2-cloro-5-(dimetilamino)fenilo, un grupo 2-cloro-3-(acetilamino)fenilo, un grupo 2-cloro-5-(acetilamino)fenilo, un grupo 2-cloro-3-(metilsulfonyl)fenilo, un grupo 2-cloro-5-(metilsulfonyl)fenilo, un grupo 2-cloro-3-(metilsulfonylamino)fenilo, un grupo 2-cloro-5-(metilsulfonylamino)fenilo, un grupo 2,3,4-trifluorofenilo, un grupo 2-cloro-3,4-difluorofenilo, un grupo 2-cloro-3,5-difluorofenilo, un grupo 2-cloro-3,6-difluorofenilo, un grupo 2-cloro-4,5-difluorofenilo, un grupo 2-cloro-4,6-difluorofenilo, un grupo 3-cloro-2,4-difluorofenilo, un grupo 3-cloro-2,5-difluorofenilo, un grupo 3-cloro-2,6-difluorofenilo, un grupo 2,3-dicloro-4-fluorofenilo, un grupo 3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometilfenilo, un grupo 2-cloro-3,5,6-trifluorofenilo, un grupo 3-cloro-2,4,5-trifluorofenilo, un grupo 3-cloro-2,4,6-trifluorofenilo, un grupo 2,3-dicloro-4,5,6-trifluorofenilo, un grupo 3,5-dicloro-3,4,6-trifluorofenilo, un grupo 2,6-dicloro-3,4,5-trifluorofenilo, un grupo perfluorofenilo, un grupo 2-bifenililo, un grupo 3-bifenililo, un grupo 4-bifenililo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo 2-hidroxiciclopropilo, un grupo 2-hidroxiciclobutilo, un grupo 3-hidroxiciclobutilo, un grupo 2-hidroxiciclopentilo, un grupo 3-hidroxiciclopentilo, un grupo 2-hidroxiciclohexilo, un grupo 3-hidroxiciclohexilo, un grupo 4-hidroxiciclohexilo, un grupo 4-indanilo y un grupo 1H-inden-4-ilo.

Preferiblemente es un grupo 2-clorofenilo, un grupo 2-bromofenilo, un grupo 2-etilfenilo, un grupo 2-trifluorometilfenilo, un grupo 2-hidroxifenilo, un grupo 2-etoxifenilo, un grupo 2-(metilsulfonyl)fenilo, un grupo 2-(dimetilaminosulfonyl)fenilo, un grupo 2,3-difluorofenilo, un grupo 2,3-diclorofenilo, un grupo 2-cloro-3-fluorofenilo, un grupo 2-cloro-4-fluorofenilo, un grupo 2-cloro-5-fluorofenilo, un grupo 2-cloro-6-fluorofenilo, un grupo 3-cloro-2-fluorofenilo, un grupo 5-bromo-2-clorofenilo, un grupo 2-cloro-3-metilfenilo, un grupo 2-cloro-5-metilfenilo, un grupo 2-cloro-5-hidroxifenilo, un grupo 2-cloro-3-metoxifenilo, un grupo 2-cloro-5-metilsulfanilfenilo, un grupo 2-cloro-5-(metilsulfonyl)fenilo, un grupo 2-cloro-3,6-difluorofenilo y un grupo 3-cloro-2,6-difluorofenilo.

Son más preferidos un grupo 2,3-difluorofenilo, un grupo 2,3-diclorofenilo, un grupo 2-cloro-3-fluorofenilo y un grupo 3-cloro-2-fluorofenilo.

El "grupo del anillo de carbono C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo A" para R¹ o el grupo B (como se define a continuación) es preferiblemente un grupo fenilo, un grupo 3,4-diclorofenilo, un grupo 2-bifenililo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo 2-hidroxiciclopropilo, un grupo 2-hidroxiciclobutilo, un grupo 3-hidroxiciclobutilo, un grupo 2-hidroxiciclopentilo, un grupo 3-hidroxiciclopentilo, un grupo 2-hidroxiciclohexilo, un grupo 3-hidroxiciclohexilo o un grupo 4-hidroxiciclohexilo, particularmente preferiblemente un grupo fenilo, un grupo 3,4-diclorofenilo, un grupo 2-bifenililo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo o un grupo ciclohexilo, más preferiblemente un grupo fenilo o un grupo ciclohexilo.

El "grupo del anillo de carbono C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo A" para R³² o R³³ es preferiblemente un grupo fenilo o un grupo ciclohexilo.

El "grupo heterocíclico" se refiere a un grupo obtenido a partir de un heterociclo saturado o insaturado (incluyendo parcial o completamente insaturado) monocíclico de 5 miembros o 6 miembros que contiene, además de un átomo de carbono, al menos uno, preferiblemente de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, o un anillo condensado de los heterociclos, o un anillo condensado de un anillo de carbono C₃₋₁₀ seleccionado entre benceno, ciclopentano y ciclohexano y el heterociclo (en lo sucesivo en el presente documento con frecuencia se abreviará como heterociclo condensado).

Ejemplos del "grupo heterocíclico saturado monocíclico de 5 miembros o 6 miembros" incluyen un grupo pirrolidinilo, un grupo tetrahidrofurilo, un grupo tetrahidrotienilo, un grupo imidazolidinilo, un grupo pirazolidinilo, un grupo 1,3-a-dioxolanilo, un grupo 1,3-oxatiolanilo, un grupo oxazolidinilo, un grupo tiazolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, un grupo tetrahidropirranilo, un grupo tetrahidrotiopirranilo, un grupo dioxanilo, un grupo morfolinilo, un grupo tiomorfolinilo, un grupo 2-oxopirrolidinilo, un grupo 2-oxopiperidinilo, un grupo 4-oxopiperidinilo y un grupo 2,6-dioxopiperidinilo. Se prefiere un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo o un grupo morfolinilo.

Ejemplos del "grupo heterocíclico insaturado monocíclico de 5 miembros o 6 miembros" incluyen un grupo pirrolilo, un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo imidazolilo, un grupo 1,2-dihidro-2-oxoimidazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo diazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo 1,2,4-triazolilo, un grupo 1,2,3-triazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo 1,3,4-oxadiazolilo, un grupo 1,2,4-oxadiazolilo, un grupo 1,3,4-tiadiazolilo, un grupo 1,2,4-tiadiazolilo, un grupo furazanilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo 3,4-dihidro-4-oxopirimidinilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirazinilo, un grupo 1,3,5-triazinilo, un grupo imidazolinilo, un grupo pirazolinilo, un grupo oxazolinilo (por ejemplo, un grupo 2-oxazolinilo, un grupo 3-oxazolinilo, un grupo 4-oxazolinilo), un grupo isoxazolinilo, un grupo tiazolinilo, un grupo isotiazolinilo, un grupo piranilo, un grupo 2-oxopirranilo, un grupo 2-oxo-2,5-dihidrofuranilo y un grupo 1,1-dioxo-1H-isotiazolilo. Se prefiere un grupo pirrolilo, un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo imidazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo piridilo, un grupo 2-oxo-2,5-dihidrofuranilo o un grupo 1,1-dioxo-1H-isotiazolilo.

Ejemplos del "grupo heterociclo condensado" incluyen un grupo indolilo (por ejemplo, un grupo 2-indolilo, un grupo 3-indolilo, un grupo 4-indolilo, un grupo 7-indolilo), un grupo isoindolilo, un grupo 1,3-dihidro-1,3-dioxoisindolilo, un grupo benzofuranilo (por ejemplo, un grupo 2-benzofuranilo, un grupo 4-benzofuranilo, un grupo 7-benzofuranilo), un grupo indazolilo, un grupo isobenzofuranilo, un grupo benzotiofenilo (por ejemplo, un grupo 2-benzotiofenilo, un grupo 4-benzotiofenilo, un grupo 7-benzotiofenilo), un grupo benzoxazolilo (por ejemplo, un grupo 2-benzoxazolilo, un grupo 4-benzoxazolilo, un grupo 7-benzoxazolilo), un grupo benzoimidazolilo (por ejemplo, un grupo 2-benzoimidazolilo, un grupo 4-benzoimidazolilo, un grupo 7-benzoimidazolilo), un grupo benzotiazolilo (por ejemplo, un grupo 2-benzotiazolilo, un grupo 4-benzotiazolilo, un grupo 7-benzotiazolilo), un grupo indolizínilo, un grupo quinolilo, un grupo isoquinolilo, un grupo 1,2-dihidro-2-oxoquinolilo, un grupo quinazolinilo, un grupo quinoxalinilo, un grupo cinnolinilo, un grupo ftalazinilo, un grupo quinolizínilo, un grupo purinilo, un grupo pteridinilo, un grupo indolinilo, un grupo isoindolinilo, un grupo 5,6,7,8-tetrahidroquinolilo, un grupo 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, un grupo 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, un grupo benzo[1,3]dioxolilo, un grupo 3,4-metilenodioxipiridilo, un grupo 4,5-etilenodioxipirimidinilo, un grupo cromenilo, un grupo cromanilo y un grupo isocromanilo.

Se prefiere un anillo condensado de un heterociclo saturado o insaturado monocíclico de 5 miembros o 6 miembros y un anillo de benceno, específicamente, un grupo indolilo, un grupo benzofuranilo, un grupo benzotiofenilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo benzoimidazolilo, un grupo benzotiazolilo y un grupo benzo[1,3]dioxolilo.

El grupo heterocíclico opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo A" es el "grupo heterocíclico" que se ha definido anteriormente opcionalmente sustituido con 1 a 5, preferiblemente de 1 a 3, sustituyentes seleccionados entre el "grupo A" que se ha definido anteriormente, e incluye un "grupo heterocíclico" no sustituido. Además, la posición de la sustitución no se limita particularmente siempre que sea una posición sustituible.

El "grupo heterocíclico" es preferiblemente un heterociclo monocíclico que contiene 1 ó 2 heteroátomos, o un heterociclo que es un anillo condensado del heterociclo monocíclico con un anillo de benceno.

Ejemplos del "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo A" incluyen un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo morfolinilo, un grupo pirrolilo, un grupo 2-pirrolilo, un grupo 3-pirrolilo, un grupo 2-furilo, un grupo 3-furilo, un grupo 2-tienilo, un grupo 3-tienilo, un grupo 4,5-diclorotiofen-3-ilo, un grupo 2-oxo-2,5-dihidrofuran-3-ilo, un grupo 1, 1-dioxo-1H-isotiazol-5-ilo, un grupo 4-metiltiazol-5-ilo, un grupo imidazolilo, un grupo 2-imidazolilo, un grupo 3-imidazolilo, un grupo 4-imidazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo 2-oxazolilo, un grupo 3-isoxazolilo, un grupo 2-tiazolilo, un grupo 3-isotiazolilo, un grupo 2-piridilo, un grupo 3-fluoropiridin-2-ilo, un grupo 3-cloropiridin-2-ilo, un grupo 3-cloro-4-fluoropiridin-2-ilo, un grupo 3,5-dicloropiridin-2-ilo, un grupo 3-piridilo, un grupo 2-fluoropiridin-3-ilo, un grupo 2-cloropiridin-3-ilo, un grupo 2-cloro-4-fluoropiridin-3-ilo, un grupo 2-cloro-5-fluoropiridin-3-ilo, un grupo 2,5-dicloropiridin-3-ilo, un grupo 2-cloro-6-fluoropiridin-3-ilo, un grupo 2,6-dicloropiridin-3-ilo, un grupo 4-piridilo, un grupo 2-fluoropiridin-4-ilo, un grupo 2-cloropiridin-4-ilo, un grupo 2-cloro-3-fluoropiridin-4-ilo, un grupo 2,3-difluoropiridin-4-ilo, un grupo 2,3-dicloropiridin-4-ilo, un grupo 2,5-dicloropiridin-4-ilo, un grupo 2-cloro-6-fluoropiridin-4-ilo, un grupo 2,6-dicloropiridin-4-ilo, un grupo 2-cloro-3,6-difluoropiridin-4-ilo, un grupo 2-cloro-3,5-difluoropiridin-4-ilo, un grupo 2,3,6-trifluoropiridin-4-ilo, un grupo 2,3,5,6-tetrafluoropiridin-4-ilo, un grupo 2-indolilo, un grupo 3-indolilo, un grupo 4-indolilo, un grupo 7-indolilo, un grupo 2-benzofuranilo, un grupo 4-benzofuranilo, un grupo 7-benzofuranilo, un grupo 2-benzotiofenilo, un grupo 4-benzotiofenilo, un grupo 7-benzotiofenilo, un grupo 2-benzoimidazolilo, un grupo 4-benzoimidazolilo, un grupo 2-benzoxazolilo, un grupo 4-benzoxazolilo, un grupo 7-benzotiazolilo, un grupo 2-benzotiazolilo, un grupo 4-benzotiazolilo, un grupo 7-benzotiazolilo, un grupo 2-benzo[1,3]dioxolilo, un grupo 4-benzo[1,3]dioxolilo y un grupo 5-benzo[1,3]dioxolilo.

El "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo A" para R¹ o el grupo B (como se define a continuación) es preferiblemente un grupo morfolinilo, un grupo 4-metiltiazol-5-ilo, un grupo imidazolilo, un grupo 2-piridilo o un grupo 2-benzotiofenilo.

El "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo A" para R³² o R³³ es preferiblemente un grupo pirrolidinilo.

El "grupo alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y el grupo B (como se define a continuación)" es un grupo alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido por un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre el "átomo de halógeno" que se ha definido anteriormente y el "grupo B" que se define a continuación, y puede ser un grupo alquilo sin sustituir. El resto alquilo es un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, y específicamente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo pentilo, un grupo isopentilo, un grupo 1-metilbutilo, un grupo 1-etilpropilo, un grupo 2-etilpropilo, un grupo 1,1-dimetilpropilo, un grupo 1,2-dimetilpropilo, un grupo terc-pentilo, un grupo hexilo, un grupo isohexilo, un grupo 1-metilpentilo, un grupo 1,1-dimetilbutilo, un grupo 1,2-dimetilbutilo, un grupo 1,3-dimetilbutilo, un grupo 1-etilbutilo, un grupo 1-etil-1-metilpropilo, un grupo 1-etil-2-metilpropilo, un grupo 1,1,2-trimetilpropilo, un grupo 1,2,2-trimetilpropilo, un grupo 1-etil-1-metilpropilo, un grupo heptilo, un grupo isoheptilo, un grupo 1-metilhexilo, un grupo 1,1-dimetilpentilo, un grupo 1,2-dimetilpentilo, un grupo 1,3-dimetilpentilo, un grupo 1,4-dimetilpentilo, un grupo 1,1,2-trimetilbutilo, un grupo 1,1,3-trimetilbutilo, un grupo 1,2,2-trimetilbutilo, un grupo 1,2,3-trimetilbutilo, un grupo 1,3,3-

5 trimetilbutilo, un grupo 1-etilpentilo, un grupo 1-etil-2-metilbutilo, un grupo 1-etil-3-metilbutilo, un grupo 2-etil-1-metilbutilo, un grupo 1-propilbutilo, un grupo 1-etil-2,2-dimetilpropilo, un grupo 1-isopropil-2-metilpropilo, un grupo 1-isopropil-1-metilpropilo, un grupo 1,1-dietilpropilo, un grupo 1,1,2,2-tetrametilpropilo, un grupo 1-isopropilbutilo, un grupo 1-etil-1-metilbutilo, un grupo octilo, un grupo nonilo y un grupo decanilo, y se prefiere un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, particularmente preferiblemente un grupo alquilo de cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Además, la posición de la sustitución no se limita particularmente siempre que sea una posición sustituible.

10 El "grupo B" es un grupo que contiene el "grupo del anillo de carbono C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo A" que se ha definido anteriormente, el "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo A" que se ha definido anteriormente, -OR^{a4}, -SR^{a4}, -NR^{a4}R^{a5}, -CONR^{a4}R^{a5}, -SO₂NR^{a4}R^{a5}, -COR^{a6}, -NR^{a4}COR^{a6}, -SO₂R^{a6}, -NR^{a4}SO₂R^{a6}, -COOR^{a4} y -NR^{a5}COOR^{a6}, donde R^{a4} y R^{a5} son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, el "grupo alquilo C₁₋₄" que se ha definido anteriormente, el "grupo del anillo de carbono C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo A" que se ha definido anteriormente o el "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo A" que se ha definido anteriormente, y R^{a6} es el "grupo alquilo C₁₋₄" que se ha definido anteriormente, el "grupo del anillo de carbono C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo A" que se ha definido anteriormente o el "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo A" que se ha definido anteriormente.

Ejemplos de "-OR^{a4}" incluyen un grupo hidroxilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi y un grupo terc-butoxi.

25 Ejemplos de "-SR^{a4}" incluyen un grupo mercapto, un grupo metilsulfanilo, un grupo etilsulfanilo, un grupo propilsulfanilo, un grupo isopropilsulfanilo y un grupo terc-butilsulfanilo.

30 Ejemplos de "-NR^{a4}R^{a5}" incluyen un grupo amino, un grupo metilamino, un grupo etilamino, un grupo propilamino, un grupo isopropilamino, un grupo terc-butilamino, un grupo dimetilamino, un grupo dietilamino, un grupo N-etil-N-metilamino, un grupo N-metil-N-propilamino, un grupo N-isopropil-N-metilamino y un grupo N-bencil-N-metilamino.

35 Ejemplos de "-CONR^{a4}R^{a5}" incluyen un grupo carbamoilo, un grupo metilaminocarbonilo, un grupo etilaminocarbonilo, un grupo propilaminocarbonilo, un grupo isopropilaminocarbonilo, un grupo terc-butilaminocarbonilo, un grupo dimetilaminocarbonilo, un grupo dietilaminocarbonilo y un grupo N-metil-N-etilaminocarbonilo.

40 Ejemplos de "-SO₂NR^{a4}R^{a5}" incluyen un grupo sulfamoilo, un grupo metilaminosulfonilo, un grupo etilaminosulfonilo, un grupo propilaminosulfonilo, un grupo isopropilaminosulfonilo, un grupo terc-butilaminosulfonilo, un grupo dimetilaminosulfonilo, un grupo dietilaminosulfonilo y un grupo N-metil-N-etilaminosulfonilo.

Ejemplos de "-COR^{a6}" incluyen un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo butirilo, un grupo isobutirilo y un grupo pivaloilo.

45 Ejemplos de "-NR^{a4}COR^{a6}" incluyen un grupo acetilamino, un grupo propionilamino, un grupo butirilamino, un grupo isobutirilamino, un grupo pivaloilamino y un grupo N-acetil-N-metilamino.

Ejemplos de "-SO₂R^{a6}" incluyen un grupo metilsulfonilo, un grupo etilsulfonilo, un grupo propilsulfonilo, un grupo isopropilsulfonilo y un grupo terc-butilsulfonilo.

50 Ejemplos de "-NR^{a4}SO₂R^{a6}" incluyen un grupo metilsulfonilamino, un grupo etilsulfonilamino, un grupo propilsulfonilamino, un grupo isopropilsulfonilamino, un grupo terc-butilsulfonilamino y un grupo N-metil-N-(metilsulfonil)amino.

55 Ejemplos de "-COOR^{a4}" incluyen un grupo carboxilo, un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo propoxicarbonilo, un grupo isopropoxicarbonilo y un grupo terc-butoxicarbonilo.

Ejemplos de "-NR^{a5}COOR^{a6}" incluyen un grupo metoxicarbonilamino, un grupo etoxicarbonilamino, un grupo propoxicarbonilamino, un grupo isopropoxicarbonilamino y un grupo terc-butoxicarbonilamino.

60 Ejemplos del "grupo alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y el grupo B que se ha mencionado anteriormente" que se ha mencionado anteriormente incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo pentilo, un grupo isopentilo, un grupo 1-metilbutilo, un grupo 1-etilpropilo, un grupo 2-etilpropilo, un grupo 1,1-dimetilpropilo, un grupo 1,2-dimetilpropilo, un grupo 1,3-dimetilpropilo, un grupo hexilo, un grupo isohexilo, un grupo 1-metilpentilo, un grupo 1,1-dimetilbutilo, un grupo 1,2-dimetilbutilo, un grupo 1,3-dimetilbutilo, un grupo 1-etilbutilo, un grupo 1-etil-1-metilpropilo, un grupo 1-etil-2-metilpropilo, un grupo 1,1,2-trimetilpropilo, un grupo

1,2,2-trimetilpropilo, un grupo 1-etil-1-metilpropilo, un grupo heptilo, un grupo isoheptilo, un grupo 1-metilhexilo, un grupo 1,1-dimetilpentilo, un grupo 1,2-dimetilpentilo, un grupo 1,3-dimetilpentilo, un grupo 1,4-dimetilpentilo, un grupo 1,1,2-trimetilbutilo, un grupo 1,1,3-trimetilbutilo, un grupo 1,2,2-trimetilbutilo, un grupo 1,2,3-trimetilbutilo, un grupo 1,3,3-trimetilbutilo, un grupo 1-etilpentilo, un grupo 1-etil-2-metilbutilo, un grupo 1-etil-3-metilbutilo, un grupo 2-etil-1-metilbutilo, un grupo 1-propilbutilo, un grupo 1-etil-2,2-dimetilpropilo, un grupo 1-iso-propil-2-metilpropilo, un grupo 1-isopropil-1-metilpropilo, un grupo 1,1-dietilpropilo, un grupo 1,1,2,2-tetrametilpropilo, un grupo 1-isopropilbutilo, un grupo 1-etil-1-metilbutilo, un grupo octilo, un grupo nonilo, un grupo decanilo, un grupo fluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo cloroetilo, un grupo 2-fluoroetilo, un grupo 2-cloroetilo, un grupo 3-fluoropropilo, un grupo 2-cloropropilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxipropilo, un grupo 2-hidroxi-1-metiletilo, un grupo 2-hidroxi-1,1-dimetiletilo, un grupo 1-(hidroximetil)propilo, un grupo 3-hidroxipropilo, un grupo 2-hidroxibutilo, un grupo 4-hidroxibutilo, un grupo 2-hidroxipentilo, un grupo 5-hidroxipentilo, un grupo 2,3-dihidroxipropilo, un grupo 2,3-dihidroxibutilo, un grupo 2-hidroxi-1-(hidroximetil)etilo, un grupo 2-hidroxi-2-metilpropilo, un grupo 1-(hidroximetil)butilo, un grupo 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, un grupo 1-(hidroximetil)-2,2-dimetilpropilo, un grupo 1-(hidroximetil)-2-metilbutilo, un grupo 2-hidroxi-1-feniletilo, un grupo 2-hidroxi-2-feniletilo, un grupo 1-(hidroximetil)-2-feniletilo, un grupo 1-(hidroximetil)-3-metilbutilo, un grupo 2-etil-1-(hidroximetil)butilo, un grupo 3-hidroxi-1-metilpropilo, un grupo 1,1-dimetil-3-hidroxipropilo, un grupo 1,2-dimetil-3-hidroxipropilo, un grupo 1-isopropil-3-hidroxipropilo, un grupo 2,2-dimetil-1-(2-hidroxietil)propilo, un grupo 1-etil-3-hidroxipropilo, un grupo 2-hidroxi-1-isopropilpropilo, un grupo 1-etil-1-(hidroximetil)propilo, un grupo 1,1-dimetil-2-hidroxipropilo, un grupo 1,2-dimetil-2-hidroxipropilo, un grupo 1-etil-2-hidroxipropilo, un grupo 4-hidroxi-1-metilbutilo, un grupo 2-etil-1-(hidroximetil)-2-metilbutilo, un grupo 3,3-dietil-1-(hidroximetil)butilo, un grupo 1-(hidroximetil)pentilo, un grupo 4-metil-1-(hidroximetil)pentilo, un grupo metoximetilo, un grupo 2-metoxietilo, un grupo metilsulfanilmetilo, un grupo 2-(metilsulfanil)etilo, un grupo 2-aminoetilo, un grupo 2-(dimetilamino)etilo, un grupo carboximetilo, un grupo 2-carboxietilo, un grupo 2-carboxipropilo, un grupo 3-carboxipropilo, un grupo carbamoilmetilo, un grupo 2-carbamoiletilo, un grupo metilaminocarbonilmetilo, un grupo dimetilaminocarbonilmetilo, un grupo 2-(fenilaminocarbonil)etilo, un grupo 2-oxopropilo, un grupo metilsulfonilmetilo, un grupo 2-(metilsulfonil)etilo, un grupo sulfamoilmetilo, metilaminosulfonilmetilo, dimetilaminosulfonilmetilo, un grupo terc-butilaminosulfonilmetilo, un grupo 2-(acetilamino)etilo, un grupo 2-(metilsulfonilamino)etilo, un grupo 2-(etoxicarbonilamino)etilo, un grupo bencilo, un grupo fenetilo, un grupo 3-fenilpropilo, un grupo 4-fenilbutilo, un grupo 2-bifenilmetilo, un grupo 3,4-diclorobencilo, un grupo 2-hidroxi-2-feniletilo, un grupo ciclopentilmetilo, un grupo ciclohexilmetilo, un grupo 2-ciclohexiletilo, un grupo 1-ciclohexil-2-hidroxietilo, un grupo 1-ciclohexilmetil-2-hidroxietilo, un grupo fenilaminocarbonilmetilo, un grupo 2-piridin-2-iletilo, un grupo 2-imidazol-1-iletilo, un grupo benzotiofen-2-ilmtilo, un grupo 2-benzotiofen-2-iletilo, un grupo 2-morfolinoetilo, un grupo 2-(4-metiltiazolin-5-il)etilo, un grupo 1-carboxietilo, un grupo 1-carbamoiletilo, un grupo 1-carboxi-2-metilpropilo, un grupo 1-carbamoil-2-metilpropilo, un grupo 2-hidroxi-1-(hidroximetil)propilo, un grupo 1-(hidroximetil)-2-mercaptoetilo, un grupo 1-(hidroximetil)-3-(metilsulfanil)propilo, un grupo 2-carboxi-1-(hidroximetil)etilo, un grupo 2-carbamoil-1-(hidroximetil)etilo, un grupo 2-(indol-3-il)-1-(hidroximetil)etilo, un grupo 2-(imidazol-4-il)-1-(hidroximetil)etilo, un grupo 2-(4-hidroxifenil)-1-(hidroximetil)etilo, un grupo 3-carbamoil-1-(hidroximetil)propilo y un grupo 5-amino-1-(hidroximetil)pentilo.

El "grupo alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y el grupo B que se ha mencionado anteriormente" para R¹ es preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo terc-butilo, un grupo 2-fluoroetilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxipropilo, un grupo 2-hidroxi-1-metiletilo, un grupo 2-hidroxi-1,1-dimetiletilo, un grupo 1-(hidroximetil)propilo, un grupo 3-hidroxipropilo, un grupo 4-hidroxibutilo, un grupo 5-hidroxipentilo, un grupo 2,3-dihidroxipropilo, un grupo 2-hidroxi-1-(hidroximetil)etilo, un grupo 2-hidroxi-2-metilpropilo, un grupo 1-(hidroximetil)butilo, un grupo 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, un grupo 1-(hidroximetil)-2,2-dimetilpropilo, un grupo 1-(hidroximetil)-2-metilbutilo, un grupo 2-hidroxi-1-feniletilo, un grupo 2-hidroxi-2-feniletilo, un grupo 1-(hidroximetil)-2-feniletilo, un grupo 1-(hidroximetil)-3-metilbutilo, un grupo 2-metoxietilo, un grupo metilsulfanilmetilo, un grupo 2-(metilsulfanil)etilo, un grupo 2-aminoetilo, un grupo 2-(dimetilamino)etilo, un grupo carboximetilo, un grupo 2-carboxietilo, un grupo 3-carboxipropilo, un grupo carbamoilmetilo, un grupo 2-carbamoiletilo, un grupo metilaminocarbonilmetilo, un grupo dimetilaminocarbonilmetilo, un grupo 2-(fenilaminocarbonil)etilo, un grupo 2-oxopropilo, un grupo metilsulfonilmetilo, un grupo 2-(metilsulfonil)etilo, un grupo sulfamoilmetilo, un grupo metilaminosulfonilmetilo, un grupo dimetilaminosulfonilmetilo, un grupo terc-butilaminosulfonilmetilo, un grupo 2-(acetilamino)etilo, un grupo 2-(metilsulfonilamino)etilo, un grupo 2-(etoxicarbonilamino)etilo, un grupo bencilo, un grupo fenetilo, un grupo 3-fenilpropilo, un grupo 4-fenilbutilo, un grupo 2-bifenilmetilo, un grupo 3,4-diclorobencilo, un grupo ciclopentilmetilo, un grupo ciclohexilmetilo, un grupo 1-ciclohexil-2-hidroxietilo, un grupo 1-ciclohexilmetil-2-hidroxietilo, un grupo 2-piridin-2-iletilo, un grupo 2-imidazol-1-iletilo, un grupo benzotiofen-2-ilmtilo, un grupo 2-morfolinoetilo o un grupo 2-(4-metiltiazolin-5-il)etilo, particularmente preferiblemente un grupo alquilo ramificado en la posición 1 y/o sustituido por un grupo hidroxi, específicamente un grupo 2-hidroxi-1-metiletilo, un grupo 2-hidroxi-1-(hidroximetil)etilo, un grupo 1-(hidroximetil)-2-metil-propilo, un grupo 1-(hidroximetil)-2,2-dimetilpropilo, un grupo 1-(hidroximetil)-2-metilbutilo o un grupo 1-(hidroximetil)-2-feniletilo. Cuando el sustituyente particularmente preferible es una forma ópticamente activa, es más preferible una forma S.

El "grupo alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y el grupo B que se ha mencionado anteriormente" para R¹ es mucho más preferiblemente un grupo 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, más preferiblemente una forma S.

El grupo alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y el grupo B que se ha mencionado anteriormente" para R³² o R³³ es preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo trifluorometilo.

5 El grupo alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y el grupo B que se ha mencionado anteriormente" para R^{a7} o R^{a8} es preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 3-hidroxipropilo o un grupo ciclohexilmetilo, más preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo isopropilo, particularmente preferiblemente un grupo metilo.

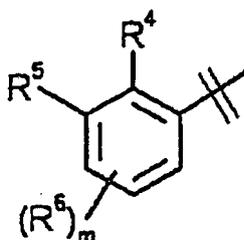
10 Ejemplos del "anillo condensado" opcionalmente formado por R⁴ y R⁵ junto con un anillo de benceno unido al mismo incluyen naftalen-1-ilo.

15 El "heterociclo de 5 ó 6 miembros" opcionalmente formado por R^{C5} y R^{C6} junto con el átomo de nitrógeno adyacente es, del "grupo heterocíclico" que se ha mencionado anteriormente, un heterociclo saturado monocíclico de 5 miembros o 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, y específicamente incluye pirrolidina y piperidina.

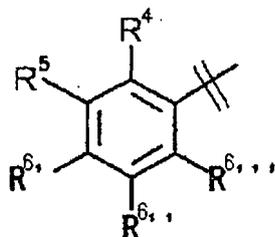
20 El "heterociclo de 5 ó 6 miembros" opcionalmente formado por R^{C8} y R^{C9} junto con el átomo de nitrógeno adyacente es, del "grupo heterocíclico" que se ha mencionado anteriormente, un heterociclo saturado monocíclico de 5 miembros o 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, y específicamente incluye pirrolidina y piperidina.

m es 0, 1, 2 ó 3, y cuando m es 2 ó 3, cada R⁶ pueden ser iguales o diferentes.

El grupo representado por la fórmula:



25 en la que R⁴, R⁵, R⁶ y m son como se han definido anteriormente, es preferiblemente un grupo representado por la fórmula:



30 en la que R⁶, R^{6'} y R^{6''} son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno (es decir, cuando m es 0) o un grupo seleccionado entre el "grupo A" que se ha definido anteriormente, y R⁴ y R⁵ son como se han definido anteriormente.

35 R⁴ es preferiblemente un grupo fenilo, el "átomo de halógeno" que se ha definido anteriormente, el "grupo alquilo C₁₋₄" que se ha definido anteriormente, el "grupo haloalquilo C₁₋₄" que se ha definido anteriormente, el "-OR^{a1}" que se ha definido anteriormente, el "-NR^{a1}R^{a2n}" que se ha definido anteriormente, el "-SO₂NR^{a1}R^{a2n}" que se ha definido anteriormente, el "-NR^{a1}COR^{a3n}" que se ha definido anteriormente, el "-SO₂R^{a3n}" que se ha definido anteriormente, el "-NR^{a1}SO₂R^{a3n}" que se ha definido anteriormente o el "-COOR^{a1}" que se ha definido anteriormente, más preferiblemente "átomo de halógeno", "grupo alquilo C₁₋₄", "grupo haloalquilo C₁₋₄", "-OR^{a1}" o "-NR^{a1}R^{a2n}", particularmente preferiblemente "átomo de halógeno".

45 R⁵ es preferiblemente un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, el "átomo de halógeno" que se ha definido anteriormente, el "grupo alquilo C₁₋₄" que se ha definido anteriormente, el "grupo haloalquilo C₁₋₄" que se ha definido anteriormente, el "-OR^{a1}" que se ha definido anteriormente, el "-SR^{a1}" que se ha definido anteriormente, el "-NR^{a1}R^{a2n}" que se ha definido anteriormente, el "-CONR^{a1}R^{a2n}" que se ha definido anteriormente, el "-SO₂NR^{a1}R^{a2n}" que se ha definido anteriormente o el "-NR^{a1}COR^{a3n}" que se ha definido anteriormente, más preferiblemente un átomo de hidrógeno, "átomo de halógeno" o "grupo alquilo C₁₋₄", particularmente preferiblemente "átomo de halógeno".

50

R⁶ es preferiblemente el "átomo de halógeno" que se ha definido anteriormente, el "grupo alquilo C₁₋₄" que se ha definido anteriormente, el "-OR^{a1}" que se ha definido anteriormente, el "-SR^{a1}" que se ha definido anteriormente o el "-SO₂R^{a3n}" que se ha definido anteriormente, más preferiblemente "átomo de halógeno".

5 R⁶ y R^{6m} son preferiblemente iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o el "átomo de halógeno" que se ha definido anteriormente.

10 R^{6m} es preferiblemente un átomo de hidrógeno, el "átomo de halógeno" que se ha definido anteriormente, el "grupo alquilo C₁₋₄" que se ha definido anteriormente, el "-OR^{a1}" que se ha definido anteriormente, el "-SR^{a1}" que se ha definido anteriormente o el "-SO₂R^{a3n}" que se ha definido anteriormente, más preferiblemente un átomo de hidrógeno, "átomo de halógeno", "grupo alquilo C₁₋₄" o "-SR^{a1}", más preferiblemente un átomo de hidrógeno.

15 Los ejemplos preferibles de grupo fenilo sustituido que se ha mencionado anteriormente incluyen un grupo 2-clorofenilo, un grupo 2-bromofenilo, un grupo 2-etilfenilo, un grupo 2-hidroxifenilo, un grupo 2-etoxifenilo, un grupo 2,3-difluorofenilo, un grupo 2,3-diclorofenilo, un grupo 2-cloro-3-fluorofenilo, un grupo 2-cloro-4-fluorofenilo, un grupo 2-cloro-5-fluorofenilo, un grupo 2-cloro-6-fluorofenilo, un grupo 3-cloro-2-fluorofenilo, un grupo 5-bromo-2-clorofenilo, un grupo 2-cloro-5-metilfenilo, un grupo 2-cloro-5-hidroxifenilo, un grupo 2-cloro-5-(metilsulfonyl)fenilo, un grupo 2-cloro-3,6-difluorofenilo, un grupo 3-cloro-2,4-difluorofenilo, un grupo 3-cloro-2,6-difluorofenilo, un grupo 2-cloro-3-metilfenilo, un grupo 3-cloro-2-metilfenilo, un grupo 2-cloro-3-metoxifenilo, un grupo 3-cloro-2-metoxifenilo, un grupo 2-trifluorometilfenilo, un grupo 2-(trifluorometiloxi)fenilo, un grupo 2-(metilamino)fenilo, un grupo 2-(dimetilamino)fenilo, un grupo 2-(dietilamino)fenilo, un grupo 2-(N-etil-N-metilamino)fenilo, un grupo 2-(N-isopropil-N-metilamino)fenilo, un grupo 2-(N-bencil-N-metilamino)fenilo, un grupo 2-(N-acetil-N-metilamino)fenilo, un grupo 2-(N-metil-N-metilsulfonilamino)fenilo, un grupo 2-carboxifenilo, un grupo 2-bifenililo, un grupo 2-(metilsulfonyl)fenilo, un grupo 2-cloro-5-metilsulfanilfenilo, un grupo 2-cloro-5-metilfenilo, un grupo 2-(metilaminosulfonyl)fenilo y un grupo 2-(dimetilaminosulfonyl)fenilo.

25 Se prefiere un grupo 2-clorofenilo, un grupo 2-bromofenilo, un grupo 2-etilfenilo, un grupo 2-hidroxifenilo, un grupo 2-etoxifenilo, un grupo 2,3-difluorofenilo, un grupo 2,3-diclorofenilo, un grupo 2-cloro-3-fluorofenilo, un grupo 2-cloro-4-fluorofenilo, un grupo 2-cloro-5-fluorofenilo, un grupo 2-cloro-6-fluorofenilo, un grupo 3-cloro-2-fluorofenilo, un grupo 5-bromo-2-clorofenilo, un grupo 2-cloro-5-metilfenilo, un grupo 2-cloro-5-hidroxifenilo, un grupo 2-cloro-5-(metilsulfonyl)fenilo, un grupo 2-cloro-3,6-difluorofenilo, un grupo 3-cloro-2,6-difluorofenilo, un grupo 2-cloro-3-metilfenilo, un grupo 2-cloro-3-metoxifenilo, un grupo 2-trifluorometilfenilo, un grupo 2-(metilsulfonyl)fenilo, un grupo 2-cloro-5-metilsulfanilfenilo y un grupo 2-(dimetilaminosulfonyl)fenilo.

30 Es más preferido un grupo 2,3-difluorofenilo, un grupo 2,3-diclorofenilo, un grupo 2-cloro-3-fluorofenilo o un grupo 3-cloro-2-fluorofenilo.

35 Los ejemplos preferibles de R¹ incluyen el "grupo del anillo de carbono C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo A" que se ha definido anteriormente, el "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo A" que se ha definido anteriormente, el "-OR^{a4}" que se ha definido anteriormente (se prefiere específicamente un grupo metoxi), el "-NR^{a4}R^{a5n}" que se ha definido anteriormente (se prefiere específicamente un grupo amino, un grupo metilamino, un grupo etilamino y un grupo dimetilamino), el "-NR^{a4}COOR^{a6n}" que se ha definido anteriormente (se prefiere específicamente un grupo acetilamino), el "-NR^{a4}SO₂R^{a6n}" que se ha definido anteriormente (se prefiere específicamente un grupo metilsulfonilamino y un grupo N-metil-N-(metilsulfonyl)amino), el "-NR^{a5}COOR^{a6n}" que se ha definido anteriormente (se prefiere específicamente un grupo metoxicarbonilamino) y el "grupo alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y el grupo B que se ha mencionado anteriormente" que se ha definido anteriormente, más preferiblemente "grupo del anillo de carbono C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo A" y el "grupo alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y el grupo B que se ha mencionado anteriormente", aún más preferiblemente el "grupo alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y el grupo B que se ha mencionado anteriormente".

40 Los ejemplos preferibles de R³¹ incluyen un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, el "átomo de halógeno" que se ha definido anteriormente y el "grupo alcoxi C₁₋₄" que se ha definido anteriormente, más preferiblemente un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, "átomo de halógeno" y un "grupo alcoxi C₁₋₄", aún más preferiblemente un átomo de hidrógeno, un grupo ciano y un "grupo alcoxi C₁₋₄", particularmente preferiblemente un átomo de hidrógeno.

45 Los ejemplos preferibles de R³² incluyen un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, el "átomo de halógeno" que se ha definido anteriormente, el "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo A" que se ha definido anteriormente, el "grupo alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y el grupo B que se ha mencionado anteriormente" que se ha definido anteriormente, el "-OR^{a7n}" que se ha definido anteriormente, el "-SR^{a7m}" que se ha definido anteriormente, el "-NR^{a7}R^{a8n}" que se ha definido anteriormente, el "-COOR^{a10n}" que se ha definido anteriormente y el "-N=CH-NR^{a10}R^{a11n}" que se ha definido anteriormente, más preferiblemente un átomo de hidrógeno, "-OR^{a7n}", "-SR^{a7n}" y "-NR^{a7}R^{a8n}", aún

más preferiblemente un átomo de hidrógeno y "-OR^{a7}", particularmente preferiblemente "-OR^{a7}".

Como otra realización para R³², se prefiere el "átomo de halógeno" que se ha definido anteriormente, el "grupo alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y el grupo B que se ha mencionado anteriormente" que se ha definido anteriormente o el "-OR^{a7}" que se ha definido anteriormente, más preferiblemente "-OR^{a7}", donde R^{a7} es preferiblemente el "grupo alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y el grupo B que se ha mencionado anteriormente" que se ha definido anteriormente.

Como R³³, se prefiere un átomo de hidrógeno, el "grupo alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y el grupo B que se ha mencionado anteriormente" que se ha definido anteriormente, el "-OR^{a7}" que se ha definido anteriormente o el "-NR^{a7}R^{a8}" que se ha definido anteriormente, más preferiblemente un átomo de hidrógeno, "-OR^{a7}" o "-NR^{a7}R^{a8}", aún más preferiblemente un átomo de hidrógeno o "-OR^{a7}", particularmente preferiblemente un átomo de hidrógeno.

Uno de R³² y R³³ es preferiblemente un átomo de hidrógeno, y el otro es el "-OR^{a7}" que se ha definido anteriormente.

Es preferible que R³¹ sea un átomo de hidrógeno y R³² o R³³ sean distintos de un átomo de hidrógeno.

R^{C1} es preferiblemente el "grupo protector carboxilo" que se ha definido anteriormente. Particularmente, R^{C1}, que es un grupo protector carboxilo, es R^{C1}.

R^{C5} y R^{C6} son iguales o diferentes y cada uno es preferiblemente el "grupo alquilo C₁₋₄" que se ha definido anteriormente, más preferiblemente el mismo grupo alquilo C₁₋₄.

R^{C7}, R^{C8} y R^{C9} son iguales o diferentes y cada uno es preferiblemente el "grupo alquilo C₁₋₄" que se ha definido anteriormente, preferiblemente el mismo grupo alquilo C₁₋₄.

El compuesto [I] es particularmente preferiblemente ácido 5-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-fluoro-4-metoxibenzoico, éster metílico del ácido 5-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-fluoro-4-metoxibenzoico o éster etílico del ácido 5-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-fluoro-4-metoxibenzoico.

El compuesto [II] es particularmente preferiblemente cloruro de 3-cloro-2-fluorobencilo.

El compuesto (1) [compuestos (1-A) y (1-B)], el compuesto (2) [compuestos (2-A) y (2-B)], el compuesto (2-3) [compuestos (2-3-A) y (2-3-B)], el compuesto (4) [compuestos (4-A) y (4-B)], el compuesto (4-1) [compuestos (4-1-A) y (4-1-B)], el compuesto (4-2) [compuestos (4-2-A) y (4-2-B)], el compuesto (10), y el compuesto [I] que se van a usar o producir en la presente invención pueden ser sales farmacéuticamente aceptables (a veces se denominarán simplemente como sales en la presente memoria descriptiva).

La "sal" puede ser cualquier sal no tóxica siempre que pueda formarse a partir del compuesto que se va a usar en la presente invención y, por ejemplo, pueden mencionarse sales obtenidas por reacción con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido bromhídrico; ácidos orgánicos, tales como ácido oxálico, ácido malónico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido metanosulfónico y ácido bencenosulfónico; bases inorgánicas, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio e hidróxido de amonio; y bases orgánicas, tales como metilamina, dietilamina, trietilamina, trietanolamina, etilendiamina, tris(hidroximetil)metilamina, guanidina, colina y cinchonina; aminoácidos, tales como lisina, arginina y alanina. Preferiblemente, pueden mencionarse sales obtenidas por reacción con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido bromhídrico; ácidos orgánicos, tales como ácido oxálico, ácido malónico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico y ácido bencenosulfónico; bases inorgánicas, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio e hidróxido de amonio; y bases orgánicas, tales como metilamina, dietilamina, trietilamina y tris(hidroximetil)metilamina. El compuesto usado en la presente invención también incluye un producto que contiene agua, el hidrato y solvato de cada compuesto.

Además, el compuesto usado en la presente invención puede tener diversos isómeros. Por ejemplo, cuando está presente un doble enlace, están presentes la forma E y la forma Z como isómeros geométricos. Además, también puede estar presente un tautómero. Además, cuando puede estar presente un isómero óptico como un isómero, cada isómero opcional y una mezcla del mismo también se incluyen en la presente invención. Cuando se desea, estos isómeros pueden resolverse ópticamente o producirse de forma individual mediante un método conocido *per se*.

Por consiguiente, los expertos en la técnica deben entender que todos estos isómeros y mezclas de los mismos se incluyen en la presente invención. El compuesto de la presente invención preferiblemente se aísla y se purifica a partir de diversos isómeros, subproductos, metabolitos y profármacos, y preferiblemente tiene una pureza no inferior

al 90 %, más preferiblemente no inferior al 95 %.

A continuación, se explica un ejemplo del método de producción de la presente invención. Sin embargo, la presente invención no se limita al mismo.

Incluso en ausencia de descripción en los métodos de producción, los expertos en la técnica entenderán que puede realizarse una producción eficiente empleando, cuando sea necesario, la introducción de un grupo protector en un grupo funcional, la eliminación del grupo protector durante el tratamiento, y la conversión en un grupo funcional deseado en cualquier fase.

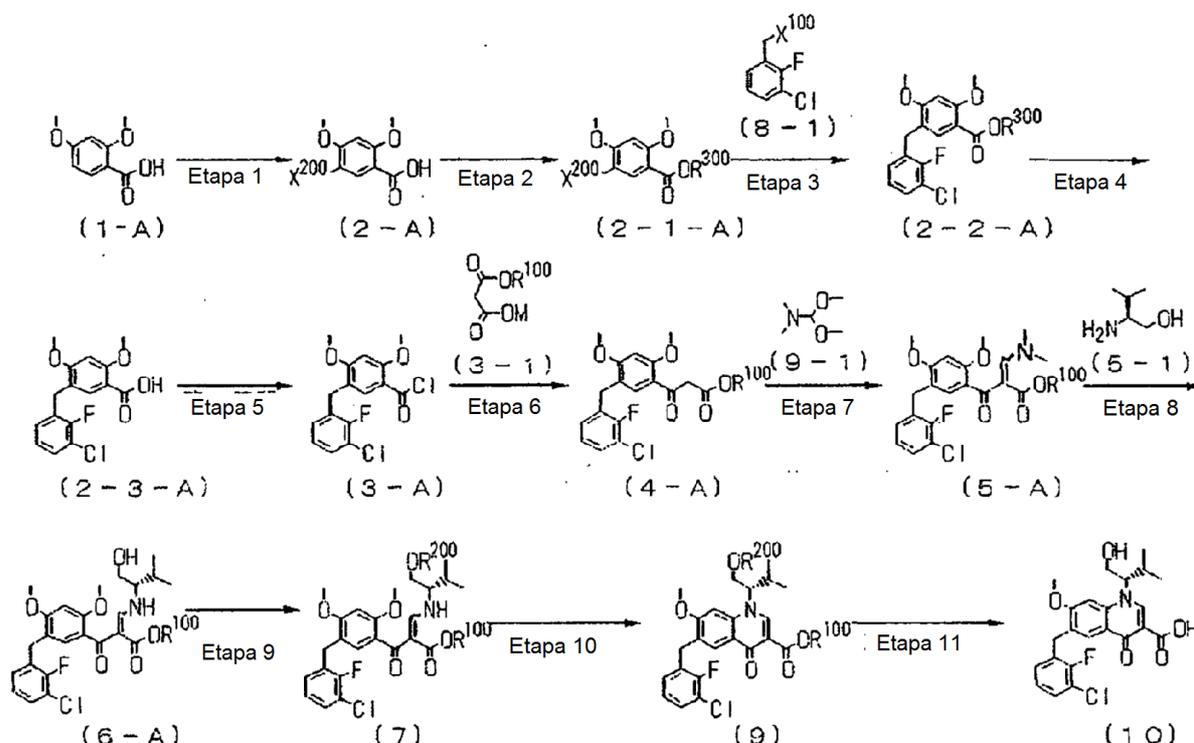
El tratamiento después de la reacción en cada etapa puede aplicarse mediante un método típico, en el que el aislamiento y la purificación se realizan seleccionando o combinando métodos convencionales según sea necesario, tales como cristalización, recristalización, destilación, reparto, cromatografía en columna sobre gel de sílice y HPLC preparativa.

En los siguientes métodos de producción y la presente memoria descriptiva, "temperatura ambiente" significa generalmente 15 °C-30 °C, a menos que se describa particularmente.

A menos que se especifique otra cosa, la cantidad del disolvente que se va a usar en los siguientes métodos de producción y la presente memoria descriptiva es una cantidad que puede agitarse en el sistema de reacción.

En los compuestos representados por las fórmulas (1), (2), (2-1), (2-2), (2-3), (3), (4-1), (4-2), (4), (5) y (6), cuando R es un grupo metoxi, son los compuestos (1-A), (2-A), (2-1-A), (2-2-A), (2-3-A), (3-A), (4-1-A), (4-2-A), (4-A), (5-A) y (6-A), respectivamente, y cuando R es un átomo de flúor, son los compuestos (1-B), (2-B), (2-1-B), (2-2-B), (2-3-B), (3-B), (4-1-B), (4-2-B), (4-B), (5-B) y (6-B), respectivamente.

El método de producción del compuesto (10), o una sal del mismo, que es un agente anti-VIH (compuesto), a partir del compuesto (1) o una sal del mismo, se muestra en el siguiente esquema. Específicamente, se muestra el método que usa el compuesto (1-A), que es el compuesto (1) donde R es un grupo metoxi.



En el esquema que se ha mencionado anteriormente, R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄, R²⁰⁰ es un grupo protector hidroxilo, R³⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄, X¹⁰⁰ es un átomo de halógeno, X²⁰⁰ es un átomo de halógeno, y M es un átomo de metal M.

Etapa 1

El compuesto (2-A) o una sal del mismo, puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (1-A) o una sal del mismo, con un agente de halogenación en un disolvente.

El compuesto (1-A) y una sal del mismo, puede ser un producto disponible en el mercado, o puede sintetizarse por separado de acuerdo con una técnica conocida.

Ejemplos del agente de halogenación incluyen agentes de bromación, tales como bromo, y N-bromosuccinimida, y agentes de yodación, tales como yodo, y N-yodosuccinimida. Es preferible un agente de bromación, y es más preferible bromo.

El agente de halogenación es generalmente de 1,0 a 2,0 mol, preferiblemente de 1,0 a 1,2 mol, por 1 mol del compuesto (1-A).

Además, puede añadirse un sulfito (por ejemplo, sulfito sódico, etc.) después de la finalización de la reacción, con el fin de tratar el halógeno libre.

La cantidad del sulfito que se va a usar es generalmente de 0 a 1,1 mol, preferiblemente de 0 a 0,3 mol, por 1 mol del compuesto (1-A).

Ejemplos del disolvente incluyen disolventes halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; disolventes polares, tales como N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetil-acetamida (DMA), dimetilsulfóxido y acetonitrilo; disolventes ácidos, tales como ácido trifluorometanosulfónico, ácido sulfúrico y ácido acético o un disolvente mixto de los mismos. Se prefiere un disolvente ácido y se prefiere particularmente ácido acético.

La temperatura de reacción es generalmente de 0 °C a 50 °C, preferiblemente de 15 °C a 30 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 1 h a 48 h, preferiblemente de 1 h a 12 h, más preferiblemente de 1 h a 3 h.

Etapa 2

El compuesto (2-1-A) puede obtenerse sometiendo un compuesto representado por la fórmula (2-A) o una sal del mismo, a una reacción de protección carboxilo en un disolvente en una condición ácida.

El compuesto (2-A) y una sal del mismo, puede ser un producto disponible en el mercado, o puede sintetizarse por separado de acuerdo con una técnica conocida.

Como un ejemplo de la reacción de protección carboxilo, a continuación se explica una reacción de esterificación. Sin embargo, los expertos en la técnica entenderán que la reacción de protección carboxilo no se limita a la misma.

Ejemplos del ácido incluyen ácido trifluorometanosulfónico, ácido acético, ácido sulfúrico y ácido sulfúrico concentrado, dando preferencia al ácido sulfúrico.

El número de equivalencia del ácido que se va a usar es de 0,1 a 1,0, preferiblemente de 0,2 a 0,8, por 1 equivalente del compuesto (2-A) o una sal del mismo.

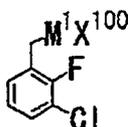
La temperatura de reacción es generalmente de 0 °C a 100 °C, preferiblemente de 30 °C a 80 °C, particularmente preferiblemente de 60 °C a 70 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 1 h a 48 h, preferiblemente de 6 h a 12 h.

Ejemplos del disolvente incluyen disolventes de alcohol, tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol y butanol ramificado, dando preferencia a y etanol.

Etapa 3

El compuesto (2-2-A) puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto (2-1-A) con un compuesto representado por la fórmula (8-1'):



en la que X¹⁰⁰ es un átomo de halógeno, M¹ es un átomo de metal (por ejemplo, un átomo de cinc, etc. (en lo sucesivo en el presente documento con frecuencia se abreviará como compuesto (8-1')) en un disolvente, en presencia de un catalizador, cuando sea necesario en presencia de un ligando.

5 El compuesto (8-1') puede sintetizarse por separado de acuerdo con el Ejemplo de Referencia 1, 2 o una técnica conocida. El compuesto (2-1-A) puede obtenerse de la misma manera que en la Etapa 2 que se ha mencionado anteriormente.

10 Específicamente, un compuesto representado por la fórmula (8-1') puede obtenerse haciendo reaccionar, por adelantado, el átomo de metal M¹ con un haluro y un compuesto alquilsililo en un disolvente, y haciendo reaccionar la mezcla de reacción con la solución del compuesto (8-1).

15 El compuesto (8-1) puede ser un producto disponible en el mercado, o puede sintetizarse por separado de acuerdo con una técnica conocida. Es preferiblemente cloruro de 3-cloro-2-fluorobencilo o bromuro de 3-cloro-2-fluorobencilo.

El átomo de metal M¹ es generalmente de 1 a 5 mol, preferiblemente de 1 a 1,5 mol, por 1 mol del compuesto (8-1).

Ejemplos del haluro incluyen 1,2-dibromoetano y similares, dando preferencia a 1,2-dibromoetano.

20 La cantidad del haluro que se va a usar es de 0,01 a 0,1 mol, preferiblemente de 0,01 a 0,02 mol, por 1 mol del compuesto (8-1).

Ejemplos del compuesto alquilsililo incluyen cloruro de trimetilsililo, dando preferencia a cloruro de trimetilsililo.

25 La cantidad del compuesto alquilsililo que se va a usar es de 0,01 a 0,1 mol, preferiblemente de 0,01 a 0,02 mol, por 1 mol del compuesto (8-1).

30 Ejemplos del disolvente incluyen disolventes de éter, tales como 1,4-dioxano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano y tetrahidrofurano (THF); y disolventes hidrocarburo, tales como tolueno y hexano. Los ejemplos del disolvente preferibles incluyen disolvente de éter, y es particularmente preferiblemente THF.

La temperatura de reacción es generalmente de 0 °C a 100 °C, particularmente preferiblemente de 20 °C a 65 °C.

35 El tiempo de reacción es generalmente de 1 h a 24 h, preferiblemente de 1 h a 12 h, particularmente preferiblemente de 3 h a 8 h.

La reacción se realiza preferiblemente en una atmósfera de argón o en una atmósfera de nitrógeno, particularmente preferiblemente en atmósfera de argón.

40 El compuesto (8-1') es particularmente preferiblemente bromuro de 3-cloro-2-fluorobencilcinc, cloruro de 3-cloro-2-fluorobencilcinc o una solución en tetrahidrofurano de los mismos.

La cantidad del compuesto (8-1') que se va a usar es generalmente de 1 a 5 mol, preferiblemente de 1 a 2 mol, por 1 mol del compuesto (2-1-A).

45 Ejemplos del catalizador incluyen catalizadores de paladio, tales como bis(dibencilidenoacetona)paladio, tris(dibencilidenoacetona)dipaladio, diclorobis(trifenilfosfina)paladio, diclorobis(benzonitrilo)paladio, dicloroetilendiaminapaladio, acetato de paladio, cloruro de paladio, *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio, dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), paladio-carbono y catalizador de níquel, dando preferencia a tris(dibencilidenoacetona)dipaladio.

50 Ejemplos del ligando incluyen trifenilfosfina, tri(2-tolil)fosfina y tri(2-furil)fosfina, dando preferencia a trifenilfosfina.

55 La cantidad del ligando y el catalizador que se va a usar es generalmente de 0,01 a 0,1 mol, preferiblemente de 0,02 a 0,07 mol, particularmente preferiblemente de 0,02 a 0,06 mol, por 1 mol del compuesto (2-1-A), respectivamente.

60 Ejemplos del disolvente incluyen disolventes hidrocarburo, tales como tolueno, xileno, hexano y heptano; disolventes éster, tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo y acetato de isobutilo; disolventes halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; disolventes de éter, tales como 1,4-dioxano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y anisol; disolventes polares, tales como 1-metil-2-pirrolidinona, N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido y acetonitrilo o un disolvente mixto de los mismos. Es preferible un disolvente de éter, un disolvente polar o un disolvente mixto de los mismos y es más preferible tetrahidrofurano, 1- metil-2-pirrolidinona o un disolvente mixto de los mismos.

65

La temperatura de reacción es generalmente de 0 °C a 100 °C, preferiblemente a 40 °C a 80 °C, más preferiblemente de 50 °C a 70 °C.

5 El tiempo de reacción es generalmente de 1 h a 24 h, preferiblemente de 1 h a 10 h, más preferiblemente de 2 h a 6 h.

La reacción se realiza preferiblemente en una atmósfera de argón o en una atmósfera de nitrógeno, particularmente preferiblemente en atmósfera de nitrógeno.

10 Cuando el catalizador usado se retira, la mezcla de reacción se trata preferiblemente con una base, tal como cloruro de amonio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, dietilenotriamina y etilendiamina, particularmente preferiblemente una solución acuosa de cloruro de amonio o una solución acuosa de etilendiamina.

15 Etapa 4

El compuesto (2-3-A) o una sal del mismo, puede obtenerse sometiendo el compuesto (2-2-A) a hidrólisis en un disolvente en una condición básica (por ejemplo, en presencia de una base, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico e hidróxido de litio) o en una condición ácida (por ejemplo, en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico).

20 El compuesto (2-2-A) puede obtenerse de la misma manera que en la Etapa 2 que se ha mencionado anteriormente.

La cantidad de la base que se va a usar es generalmente de 1 a 10 mol, preferiblemente de 1 a 5 mol, particularmente preferiblemente de 1 a 2 mol, por 1 mol del compuesto (2-2-A).

25 La cantidad del ácido que se va a usar no se limita particularmente.

La condición de reacción es preferiblemente una condición básica, y la reacción se realiza más preferiblemente en presencia de hidróxido sódico, particularmente preferiblemente usando una solución acuosa de hidróxido sódico.

30 Ejemplos del disolvente incluyen disolventes hidrocarburo, tales como tolueno, xileno, hexano y heptano; disolventes de éter, tales como 1,4-dioxano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y anisol; disolventes de alcohol, tales como metanol, etanol, n-propanol e isopropanol; disolventes polares, tales como N,N-di-metilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido, acetonitrilo y agua o un disolvente mixto de los mismos, dando preferencia a un disolvente mixto de isopropanol y agua.

35 La temperatura de reacción es generalmente de 0 °C a 100 °C, preferiblemente de 15 °C a 100 °C, más preferiblemente de 50 °C a 70 °C.

40 El tiempo de reacción es generalmente de 1 h a 24 h, preferiblemente de 1 h a 12 h, más preferiblemente de 1 h a 8 h.

45 Para el tratamiento, puede realizarse un tratamiento con carbono activado con el fin de purificar el compuesto (2-3-A). Por ejemplo, cuando la condición de reacción es una condición básica, el tratamiento puede realizarse sin ninguna limitación sobre la cantidad del carbono activado que se va a usar.

Etapa 5

50 El compuesto (3-A) puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto (2-3-A) o una sal del mismo, con un agente de cloración en un disolvente de acuerdo con un método convencional.

El compuesto (2-3-A) y una sal del mismo, puede obtenerse de la misma manera que en la Etapa 4 que se ha mencionado anteriormente.

55 Ejemplos del agente de cloración incluyen cloruro de oxalilo, oxicloruro de fósforo y cloruro de tionilo, dando preferencia a cloruro de tionilo. Cuando se usa cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo como agente de cloración, puede añadirse un catalizador (por ejemplo, N,N-dimetilformamida).

60 La cantidad del agente de cloración que se va a usar es generalmente de 1,0 a 1,5 mol, preferiblemente de 1,0 a 1,2 mol, por 1 mol del compuesto (2-3-A) o una sal del mismo.

65 Ejemplos del disolvente incluyen disolventes hidrocarburo, tales como tolueno, xileno, hexano, heptano y similares; disolventes halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; disolventes de éter, tales como 1,4-dioxano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y anisol; disolventes polares, tales como N,N- dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido y acetonitrilo o un disolvente mixto de los mismos. Es preferible un disolvente hidrocarburo y es más preferible tolueno.

La temperatura de reacción es generalmente de 0 °C a 100 °C, preferiblemente de 60 °C a 80 °C, más preferiblemente de 70 °C a 80 °C.

5 El tiempo de reacción es generalmente de 1 h a 24 h, preferiblemente de 1 h a 10 h, más preferiblemente de 1 h a 5 h.

La reacción se realiza preferiblemente en una atmósfera de argón o en una atmósfera de nitrógeno, particularmente preferiblemente en atmósfera de nitrógeno.

10 Etapa 6

15 El compuesto (4-A) o una sal del mismo, que es un β-cetoéster, puede producirse haciendo reaccionar un monoéster del ácido malónico representado por la fórmula (3-1) o una sal del mismo (en lo sucesivo en el presente documento con frecuencia se abreviará como compuesto (3-1)) con el compuesto (3-A) en un disolvente, en presencia de una base y un quelante, y tratando el compuesto resultante con un ácido.

El compuesto (3-A) puede obtenerse de la misma manera que en la Etapa 5 que se ha mencionado anteriormente.

20 En el compuesto (3-1), M es un átomo de metal M.

El compuesto (3-1) puede ser un producto disponible en el mercado, o puede sintetizarse por separado de acuerdo con una técnica conocida. Preferiblemente, es particularmente etil malonato potásico.

25 La cantidad del compuesto (3-1) que se va a usar es generalmente de 1 a 10 mol, preferiblemente de 1,0 a 2,0 mol, por 1 mol del compuesto (3-A).

Ejemplos de la base incluyen bases orgánicas, tales como trietilamina, y N-metilmorfolina, dando preferencia a trietilamina.

30 La cantidad de la base que se va a usar es generalmente de 1 a 10 mol, preferiblemente de 2,0 a 3,0 mol, por 1 mol del compuesto (3-A).

35 Ejemplos del quelante incluyen un compuesto de magnesio divalente (por ejemplo, cloruro de magnesio), dando preferencia a cloruro de magnesio.

La cantidad del quelante que se va a usar es generalmente de 1 a 10 mol, preferiblemente de 2,0 a 3,0 mol, por 1 mol del compuesto (3-A).

40 Ejemplos del disolvente incluyen disolventes hidrocarburo, tales como tolueno, xileno, hexano y heptano; disolventes éster, tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo y acetato de isobutilo; disolventes halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; disolventes de éter, tales como 1,4-dioxano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y anisol; disolventes polares, tales como N,N- dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido y acetonitrilo o un disolvente mixto de los mismos. Es preferible un disolvente de éter, un disolvente de éster o un disolvente mixto de los mismos, y es más preferible tetrahidrofurano, acetato de etilo o un disolvente mixto de los mismos.

50 La temperatura de reacción es generalmente de 0 °C a 100 °C, preferiblemente de 60 °C a 80 °C, más preferiblemente de 70 °C a 80 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 1 h a 24 h, preferiblemente de 2 h a 10 h, más preferiblemente de 2 h a 5 h.

55 Ejemplos del ácido incluyen ácido acético, ácido clorhídrico y ácido sulfúrico, dando preferencia al ácido clorhídrico.

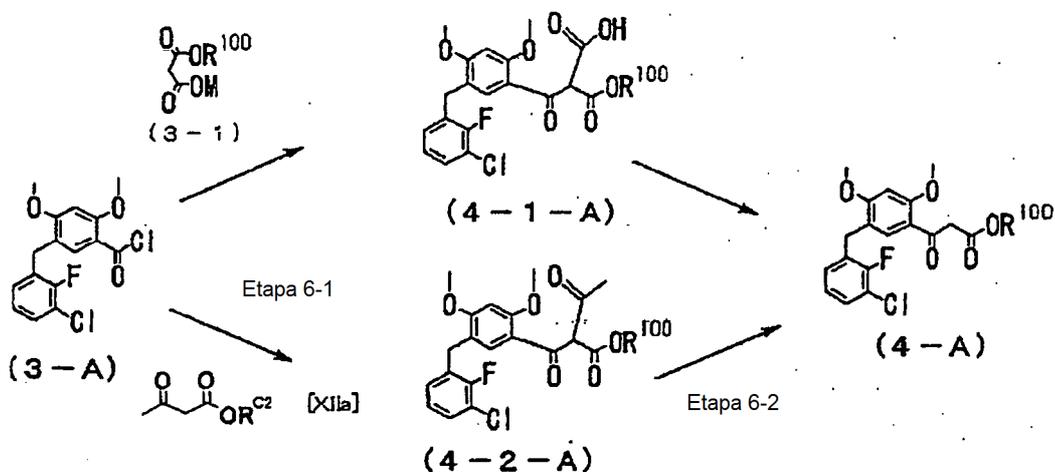
La cantidad del ácido que se va a usar no se limita particularmente.

60 La temperatura de reacción después de la adición del ácido es generalmente de 0 °C a 100 °C, preferiblemente de 0 °C a 50 °C, más preferiblemente de 15 °C a 30 °C. El tiempo de reacción es generalmente de 0,5 h a 10 h, preferiblemente de 0,5 h a 5 h, más preferiblemente de 0,5 h a 2 h.

La reacción se realiza preferiblemente en una atmósfera de argón o en una atmósfera de nitrógeno, particularmente preferiblemente en atmósfera de nitrógeno.

65 El proceso de producción del compuesto (4-A) o una sal del mismo a partir del compuesto (3-A) se muestra en el siguiente esquema.

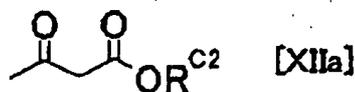
Etapa 6



5 en el que R^{100} es un grupo alquilo C_1-C_4 , R^{C2} es un grupo protector carboxilo.

La Etapa 6 es, en detalle, una etapa de producción del compuesto (4-A) o una sal del mismo, a través del compuesto (4-1-A) o una sal del mismo, haciendo reaccionar el compuesto (3-A) con el compuesto (3-1), y tratando el compuesto resultante con un ácido.

10 El compuesto (4-2-A) o una sal del mismo, puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto (3-A) con un compuesto β -cetoéster representado por la fórmula [XIIa]:



15 en la que R^{C2} es un grupo protector carboxilo, en un disolvente en presencia de una base (Etapa 6-1).

20 Ejemplos de la base usada en la Etapa 6-1 incluyen compuestos de magnesio (por ejemplo, cloruro de magnesio), y óxido de bario, dando preferencia a óxido de bario. La cantidad de la base que se va a usar es generalmente de 1 a 10 mol, preferiblemente de 1 a 2 mol, por 1 mol del compuesto (3-A).

25 Ejemplos del disolvente usado en la Etapa 6-1 incluyen disolventes de alcohol, tales como metanol, etanol, n-propanol e isopropanol; disolventes hidrocarburo, tales como tolueno, hexano y xileno; disolventes halogenados, tales como diclorometano, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; disolventes de éter, tales como 1,4-dioxano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano y THF; disolventes polares, tales como N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido y acetonitrilo; agua o un disolvente mixto de los mismos. Es preferible un disolvente mixto de tolueno y agua, o etanol, y es más preferible un disolvente mixto de tolueno y agua.

30 El compuesto [XIIa] puede ser un producto disponible en el mercado, o puede sintetizarse por separado de acuerdo con una técnica conocida. Preferiblemente, es particularmente acetoacetato de etilo.

35 La cantidad del compuesto [XIIa] que se va a usar es generalmente de 1 a 10 mol, preferiblemente de 1 a 2 mol, por 1 mol del compuesto (3-A).

La temperatura de reacción de la Etapa 6-1 es generalmente de 0 °C a 100 °C, preferiblemente de 0 °C a 50 °C, particularmente preferiblemente de 0 °C a 30 °C.

40 Además, el compuesto (4-A) o una sal del mismo, puede obtenerse sometiendo el compuesto (4-2-A) o una sal del mismo, a una reacción de desacetilación en un disolvente en una condición básica (por ejemplo, en presencia de una base, tal como acetato sódico, acetato potásico, carbonato sódico e hidróxido de litio) o en una condición ácida (por ejemplo, en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido acético) (Etapa 6-2).

45 La cantidad de la base usada en la Etapa 6-2 es generalmente de 1 a 10 mol, preferiblemente de 2 a 4 mol, particularmente preferiblemente 3 mol, por 1 mol del compuesto (4-2-A).

ES 2 531 190 T3

La cantidad del ácido usado en la Etapa 6-2 no se limita particularmente.

La condición de reacción de la Etapa 6-2 es preferiblemente una condición básica, particularmente preferiblemente en presencia de acetato sódico.

5 Ejemplos del disolvente usado en la Etapa 6-2 incluyen disolventes de alcohol, tales como metanol, etanol, n-propanol e isopropanol; disolventes hidrocarburo, tales como tolueno, hexano y xileno; disolventes halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-diclorometano; disolventes de éter, tales como 1,4-dioxano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano y tetrahidrofurano; disolventes polares, tales como acetonitrilo; agua o un disolvente mixto de los mismos, dando preferencia a un disolvente mixto de etanol y agua.

10 La temperatura de reacción de la Etapa 6-2 es generalmente de 0 °C a 100 °C, preferiblemente de 0 °C a 50 °C, particularmente preferiblemente de 0 °C a 30 °C.

15 El tiempo de reacción de la Etapa 6-2 es generalmente de 20 h a 120 h, preferiblemente de 24 h a 100 h.

La Etapa 6-2 puede realizarse de forma continua después de la Etapa 6-1 que se ha mencionado anteriormente sin el tratamiento de aislamiento del compuesto (4-2-A) o una sal del mismo, obtenido en la Etapa 6-1 que se ha mencionado anteriormente.

20 En el caso, la condición de reacción es preferiblemente una condición básica, y la reacción se realiza preferiblemente en presencia de acetato sódico.

25 La cantidad de la base que se va a usar es generalmente de 1 a 10 mol, preferiblemente de 2 a 4 mol, particularmente preferiblemente 3 mol, por 1 mol del compuesto (3-A).

La temperatura de reacción es generalmente de 0 °C a 100 °C, preferiblemente de 0 °C a 50 °C, particularmente preferiblemente de 0 °C a 30 °C.

30 El tiempo de reacción es generalmente de 20 h a 120 h, preferiblemente de 24 h a 100 h.

Etapa 7

35 El compuesto (5-A) puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto (4-A) o una sal del mismo, con el compuesto (9-1): N,N-dimetilformamida dimetil acetal en un disolvente.

El compuesto (4-A) y una sal del mismo, puede obtenerse de la misma manera que en la Etapa 6 que se ha mencionado anteriormente.

40 El compuesto (9-1) puede ser un producto disponible en el mercado, o puede sintetizarse por separado de acuerdo con una técnica conocida.

La cantidad del compuesto (9-1) que se va a usar es generalmente de 1 a 10 mol, preferiblemente de 1,0 a 2 mol, particularmente preferiblemente de 1,0 a 1,5 mol, por 1 mol del compuesto (4-A) o una sal del mismo.

45 Ejemplos del disolvente incluyen disolventes hidrocarburo, tales como tolueno, xileno, hexano y heptano; disolventes éster, tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo y acetato de isobutilo; disolventes halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; disolventes de éter, tales como 1,4-dioxano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y anisol; disolventes polares, tales como N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido y acetonitrilo o un disolvente mixto de los mismos, dando preferencia a tolueno.

50 La temperatura de reacción es generalmente de 20 °C a 110 °C, preferiblemente de 70 °C a 110 °C, más preferiblemente de 90 °C a 100 °C.

55 El tiempo de reacción es generalmente de 1 h a 48 h, preferiblemente de 10 h a 24 h, más preferiblemente de 15 h a 24 h.

60 La reacción se realiza preferiblemente en una atmósfera de argón o en una atmósfera de nitrógeno, particularmente preferiblemente en atmósfera de nitrógeno.

Etapa 8

65 El compuesto (6-A) puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto (5-A) con el compuesto (5-1): L-valinol((S)-2-amino-3-metilbutan-1-ol) en un disolvente.

Etapa 8-1

El compuesto (5-A) puede obtenerse de la misma manera que en la Etapa 7 que se ha mencionado anteriormente.

- 5 El compuesto (5-1) puede ser un producto disponible en el mercado, o puede sintetizarse por separado de acuerdo con una técnica conocida. La pureza óptica del compuesto (5-1) no es inferior al 95 % de ee, preferiblemente no inferior al 97 % de ee, más preferiblemente no inferior al 99 % de ee.

10 La cantidad del compuesto (5-1) que se va a usar es generalmente de 1 a 10 mol, preferiblemente de 1 a 2 mol, particularmente preferiblemente de 1,1 a 1,3 mol, por 1 mol del compuesto (5-A).

15 Ejemplos del disolvente incluyen disolventes hidrocarburo, tales como tolueno, xileno, hexano y heptano; disolventes éster, tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo y acetato de isobutilo; disolventes halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; disolventes de éter, tales como 1,4-dioxano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y anisol; disolventes de alcohol, tales como metanol, etanol, n-propanol e isopropanol; disolventes polares, tales como N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido y acetonitrilo o un disolvente mixto de los mismos, dando preferencia a tolueno.

20 La temperatura de reacción es generalmente de 0 °C a 100 °C, preferiblemente de 0 °C a 50 °C, más preferiblemente de 0 °C a 30 °C.

25 El tiempo de reacción es generalmente de 0,5 h a 24 h, preferiblemente de 0,5 h a 12 h, más preferiblemente de 0,5 h a 3 h.

La reacción se realiza preferiblemente en una atmósfera de argón o en una atmósfera de nitrógeno, particularmente preferiblemente en atmósfera de nitrógeno.

Etapa 8-2

30 El compuesto (7) puede obtenerse directamente haciendo reaccionar el compuesto (5-A) con el compuesto (5-1), en el que el grupo hidroxilo se protege por el "grupo protector hidroxilo" que se ha mencionado anteriormente en un disolvente.

35 El compuesto (5-1) protegido por el grupo protector hidroxilo puede sintetizarse por separado de acuerdo con una técnica conocida. Ejemplos del compuesto (5-1) protegido por el grupo protector hidroxilo incluyen (S)-1-(terc-butildimetilsilaniloximetil)-2-metilpropilamina, (S)-2-metil-1-(trimetilsilaniloximetil)propilamina, (S)-2-metil-1-(tetrahidropiran-2-iloximetil)propilamina, 2-amino-3-metilbutilcarbonato de metilo y 2-amino-3-metilbutilcarbonato de etilo.

40 Es preferiblemente (S)-1-(terc-butildimetilsilaniloximetil)-2-metilpropilamina, (S)-2-metil-1-(tetrahidropiran-2-iloximetil)propilamina o 2-amino-3-metilbutilcarbonato de metilo, particularmente preferiblemente (S)-1-(terc-butildimetilsilaniloximetil)-2-metilpropilamina.

45 La pureza óptica del compuesto (5-1) protegido por el grupo protector hidroxilo no es inferior al 95 % de ee, preferiblemente no inferior al 97 % de ee, más preferiblemente no inferior al 99 % de ee.

50 La cantidad del compuesto (5-1) protegido por el grupo protector hidroxilo que se va a usar es generalmente de 1 a 10 mol, preferiblemente de 1 a 2 mol, particularmente preferiblemente de 1,1 a 1,3 mol, por 1 mol del compuesto (5-A).

55 Ejemplos del disolvente incluyen disolventes hidrocarburo, tales como tolueno, xileno, hexano y heptano; disolventes éster, tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo y acetato de isobutilo; disolventes halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; disolventes de éter, tales como 1,4-dioxano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y anisol; disolventes de alcohol, tales como metanol, etanol, n-propanol e isopropanol; disolventes polares, tales como N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido y acetonitrilo o un disolvente mixto de los mismos, dando preferencia a tolueno.

60 La temperatura de reacción es generalmente de 0 °C a 100 °C, preferiblemente de 0 °C a 50 °C, más preferiblemente de 0 °C a 30 °C.

65 El tiempo de reacción es generalmente de 0,5 h a 24 h, preferiblemente de 0,5 h a 12 h, más preferiblemente de 0,5 h a 3 h.

La reacción se realiza preferiblemente en una atmósfera de argón o en una atmósfera de nitrógeno, particularmente preferiblemente en atmósfera de nitrógeno.

Etapa 9

5 El compuesto (7) puede obtenerse introduciendo un grupo protector al grupo hidroxilo del compuesto (6-A) en un disolvente de acuerdo con un método convencional.

10 El compuesto (6-A) puede obtenerse de la misma manera que en la Etapa 8-1 que se ha mencionado anteriormente.

10 Por ejemplo, cuando el grupo protector hidroxilo es un grupo terc-butildimetilsililo, el compuesto (7) puede obtenerse añadiendo una base y cloruro de terc-butildimetilsililo al compuesto (6-A) en un disolvente.

15 La cantidad del cloruro de terc-butildimetilsililo que se va a usar es generalmente de 1 a 10 mol, preferiblemente de 1 a 2 mol, particularmente preferiblemente de 1 a 1,3 mol, por 1 mol del compuesto (6-A).

Ejemplos de la base incluyen trietilamina, diisopropilamina, piridina e imidazol. Es preferiblemente imidazol.

20 La cantidad de la base que se va a usar es generalmente de 1 a 10 mol, preferiblemente de 1 a 2 mol, particularmente preferiblemente de 1 a 1,3 mol, por 1 mol del compuesto (6-A).

25 Ejemplos del disolvente incluyen disolventes hidrocarburo, tales como tolueno, xileno, hexano y heptano; disolventes éster, tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo y acetato de isobutilo y; disolventes halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; disolventes de éter, tales como 1,4-dioxano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y anisol; disolventes polares, tales como N,N- dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido, acetonitrilo y agua o un disolvente mixto de los mismos. Es preferible un disolvente de éter, un disolvente hidrocarburo, y un disolvente mixto de los mismos, y es más preferible tetrahidrofurano, tolueno y un disolvente mixto de los mismos.

30 La temperatura de reacción es generalmente de 0 °C a 100 °C, preferiblemente de 15 °C a 70 °C, más preferiblemente a 40 °C a 50 °C.

35 El tiempo de reacción es generalmente de 1 h a 24 h, preferiblemente de 1 h a 10 h, más preferiblemente de 1 h a 5 h.

La reacción se realiza preferiblemente en una atmósfera de argón o en una atmósfera de nitrógeno, particularmente preferiblemente en atmósfera de nitrógeno.

Etapa 10

El compuesto (9) puede obtenerse sometiendo el compuesto (7) a una reacción de ciclación en un disolvente. Al sistema de reacción se le puede añadir una base y un aditivo.

45 El compuesto (7) puede obtenerse de la misma manera que en la Etapa 9 que se ha mencionado anteriormente o la Etapa 8-2 que se ha mencionado anteriormente.

50 Ejemplos de la base incluyen carbonato sódico, carbonato potásico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, terc-butóxido potásico, hidruro sódico, hidruro potásico y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno, dando preferencia a carbonato potásico.

La cantidad de la base que se va a usar es generalmente de 0,5 a 10 mol, preferiblemente de 0,5 a 2 mol, particularmente preferiblemente de 0,5 a 1 mol, por 1 mol del compuesto (7).

55 Ejemplos del aditivo incluyen sales de amonio cuaternario, tales como bromuro de tetra-n-butilamonio, sales de fosfonio cuaternario, tales como bromuro de tetra-n-butilfosfonio, y éteres corona, tales como 18-corona-6. Es preferible una sal de amonio cuaternario, una sal de fosfonio cuaternario o un éter corona, y es más preferible bromuro de tetra-n-butilfosfonio.

60 La cantidad del aditivo que se va a usar es generalmente de 0,05 a 10 mol, preferiblemente de 0,05 a 2 mol, particularmente preferiblemente de 0,05 a 1,0 mol, por 1 mol del compuesto (7).

El aditivo puede añadirse durante el progreso de la reacción.

65 Ejemplos del disolvente incluyen disolventes hidrocarburo, tales como tolueno, xileno, hexano y heptano; disolventes éster, tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo y

5 acetato de isobutilo; disolventes halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; disolventes de éter, tales como 1,4-dioxano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y anisol; disolventes de alcohol, tales como metanol, etanol, n-propanol e isopropanol; disolventes polares, tales como N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido, acetonitrilo y agua o un disolvente mixto de los mismos, dando preferencia a tolueno.

La temperatura de reacción es generalmente de 20 °C a 140 °C, preferiblemente de 80 °C a 120 °C, más preferiblemente de 100 °C a 120 °C.

10 El tiempo de reacción es generalmente de 1 h a 48 h, preferiblemente de 4 h a 36 h, más preferiblemente de 8 h a 24 h.

La reacción se realiza preferiblemente en una atmósfera de argón o en una atmósfera de nitrógeno, particularmente preferiblemente en atmósfera de nitrógeno.

15 Etapa 11

20 El compuesto (10) o una sal del mismo, puede obtenerse sometiendo el compuesto (9) a hidrólisis en un disolvente en una condición básica (por ejemplo, en presencia de una base, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico e hidróxido de litio) o en una condición ácida (por ejemplo, en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico).

25 La cantidad de la base que se va a usar es generalmente de 1 a 10 mol, preferiblemente de 1 a 5 mol, particularmente preferiblemente de 1 a 2 mol, por 1 mol del compuesto (9).

La cantidad del ácido que se va a usar no se limita particularmente.

30 La condición de reacción es preferiblemente una condición básica, y la reacción se realiza más preferiblemente en presencia de hidróxido sódico, particularmente preferiblemente usando una solución acuosa de hidróxido sódico.

35 Ejemplos del disolvente incluyen disolventes hidrocarburo, tales como tolueno, xileno, hexano y heptano; disolventes de éter, tales como 1,4-dioxano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y anisol; disolventes de alcohol, tales como metanol, etanol, n-propanol e isopropanol; disolventes polares, tales como N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido, acetonitrilo y agua o un disolvente mixto de los mismos, dando preferencia a un disolvente mixto de isopropanol y agua

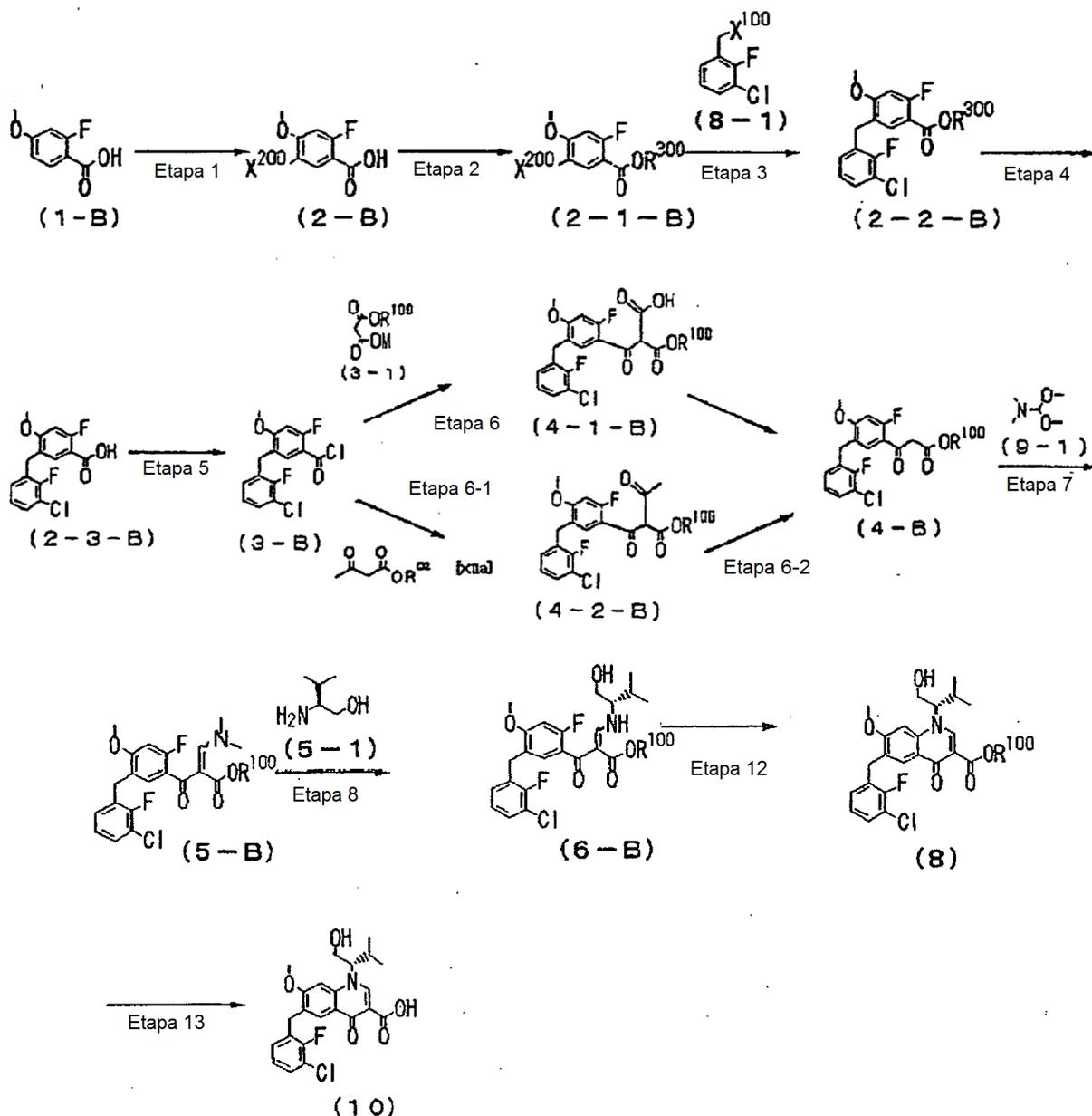
La temperatura de reacción es generalmente de 0 °C a 150 °C, preferiblemente de 15 °C a 100 °C, más preferiblemente de 65 °C a 75 °C.

40 El tiempo de reacción es generalmente de 1 h a 24 h, preferiblemente de 1 h a 12 h, más preferiblemente de 1 h a 8 h.

45 Para el tratamiento, puede realizarse un tratamiento con carbono activado o una operación de extracción para el fin purificar el compuesto (10). Por ejemplo, cuando la condición de reacción es una condición básica, el tratamiento de carbono activado puede realizarse sin ninguna limitación sobre la cantidad del carbono activado que se va a usar. Además, cuando se usa ácido clorhídrico o similares, en la operación de extracción, la cantidad del mismo que se va a usar es generalmente de 1 a 10 mol, preferiblemente de 1 a 5 mol, particularmente preferiblemente de 1 a 2 mol, por 1 mol del compuesto (9).

50 Ejemplos del disolvente usado en la operación de extracción incluyen disolventes hidrocarburo, tales como tolueno, xileno, hexano y heptano; disolventes éster, tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo y acetato de isobutilo; disolventes halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; disolventes cetona, tales como acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona y metilisopropilcetona; disolventes de éter, tales como 1,4-dioxano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y anisol; disolventes polares, tales como acetonitrilo o un disolvente mixto de los mismos, dando preferencia a tolueno, heptano, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, acetato de isobutilo, acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona, metilisopropilcetona y anisol.

60 El compuesto (10) o una sal del mismo, que es un agente anti-VIH (compuesto), también puede producirse usando el compuesto (1-B), que es el compuesto (1) en el que R es un átomo de flúor.



5 En el esquema que se ha mencionado anteriormente, R^{100} es un grupo alquilo C_1-C_4 , R^{300} es un grupo alquilo C_1-C_4 , X^{100} es un átomo de halógeno, X^{200} es un átomo de halógeno, M es un átomo de metal M, R^{C2} es un grupo protector carboxilo.

10 El compuesto (2-B) o una sal del mismo, puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto (1-B) o una sal del mismo, con un agente de halogenación, de la misma manera que en la Etapa 1 que se ha mencionado anteriormente. El compuesto (1-B) y una sal del mismo, puede ser un producto disponible en el mercado, o puede sintetizarse por separado de acuerdo con una técnica conocida.

15 El compuesto (2-1-B) puede obtenerse sometiendo el compuesto (2-B) o una sal del mismo, a una reacción de protección carboxilo, de la misma manera que en la Etapa 2 que se ha mencionado anteriormente.

El compuesto (2-2-B) puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto (2-1-B) con el compuesto (8-1'), de la misma manera que en la Etapa 3 que se ha mencionado anteriormente.

20 El compuesto (2-3-B) o una sal del mismo, puede obtenerse sometiendo el compuesto (2-2-B) a hidrólisis, de la misma manera que en la Etapa 4 que se ha mencionado anteriormente.

El compuesto (3-B) puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto (2-3-B) o una sal del mismo, con un agente de cloración, de la misma manera que en la Etapa 5 que se ha mencionado anteriormente.

5 El compuesto (4-B) o una sal del mismo, puede obtenerse a través del compuesto (4-1-B) o una sal del mismo, haciendo reaccionar el compuesto (3-B) con el compuesto (3-1), de la misma manera que en la Etapa 6 que se ha mencionado anteriormente, y tratando el compuesto resultante con un ácido.

10 Como alternativa, el compuesto (4-B) o una sal del mismo, puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto (3-B) con la fórmula [XIIa] en un disolvente, de la misma manera que en la Etapa 6-1 y la Etapa 6-2 que se han mencionado anteriormente, y sometiendo el compuesto obtenido (4-2-B) a una reacción de desacetilación.

El compuesto (5-B) puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto (4-B) o una sal del mismo, con el compuesto (9-1), de la misma manera que en la Etapa 7 que se ha mencionado anteriormente.

15 El compuesto (6-B) puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto (5-B) con el compuesto (5-1), de la misma manera que en la Etapa 8-1 que se ha mencionado anteriormente.

Etapa 12

20 El compuesto (8) puede obtenerse sometiendo el compuesto (6-B) a una reacción de ciclación en un disolvente (Etapa 12).

Puede añadirse una base al sistema de reacción, según sea necesario.

25 Ejemplos de la base incluyen carbonato sódico, carbonato potásico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, terc-butóxido potásico, hidruro sódico, hidruro potásico y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno, dando preferencia a carbonato potásico.

30 La cantidad de la base que se va a usar es generalmente de 1 a 10 mol, preferiblemente de 1 a 5 mol, particularmente preferiblemente de 1 a 2 mol, por 1 mol del compuesto (6-B).

35 Ejemplos del disolvente incluyen disolventes hidrocarburo, tales como tolueno, hexano y xileno; disolventes halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-diclorometano; disolventes de éter, tales como 1,4-dioxano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano y tetrahidrofurano disolventes polares, tales como N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido y acetonitrilo; acetato de etilo o un disolvente mixto de los mismos, dando preferencia a N,N-dimetilformamida.

40 La temperatura de reacción es generalmente de la temperatura ambiente a 150 °C, preferiblemente de 50 °C a 100 °C o de 60 °C a 110 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 1 h a 24 h, preferiblemente de 5 h a 12 h, particularmente preferiblemente de 8 h a 10 h.

Etapa 13

45 El compuesto (10) o una sal del mismo, puede obtenerse sometiendo el compuesto (8) a hidrólisis en un disolvente en una condición básica (por ejemplo, en presencia de una base, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico e hidróxido de litio) o en una condición ácida (por ejemplo, en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico).

50 La cantidad de la base que se va a usar es generalmente de 1 a 10 mol, preferiblemente de 1 a 5 mol, particularmente preferiblemente de 1 a 2 mol, por 1 mol del compuesto (8).

La cantidad del ácido que se va a usar no se limita particularmente.

55 La condición de reacción es preferiblemente una condición básica, y la reacción particularmente se realiza preferiblemente en presencia de hidróxido sódico.

60 Ejemplos del disolvente incluyen disolventes de alcohol, tales como metanol, etanol, n-propanol e isopropanol; disolventes hidrocarburo, tales como tolueno, hexano y xileno disolventes halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-diclorometano; disolventes de éter, tales como 1,4-dioxano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano y tetrahidrofurano disolventes polares, tales como N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido y acetonitrilo; agua o un disolvente mixto de los mismos, dando preferencia a un disolvente mixto de etanol y agua.

65 La temperatura de reacción es preferiblemente de 0 °C a 100 °C, más preferiblemente a 40 °C a 60 °C.

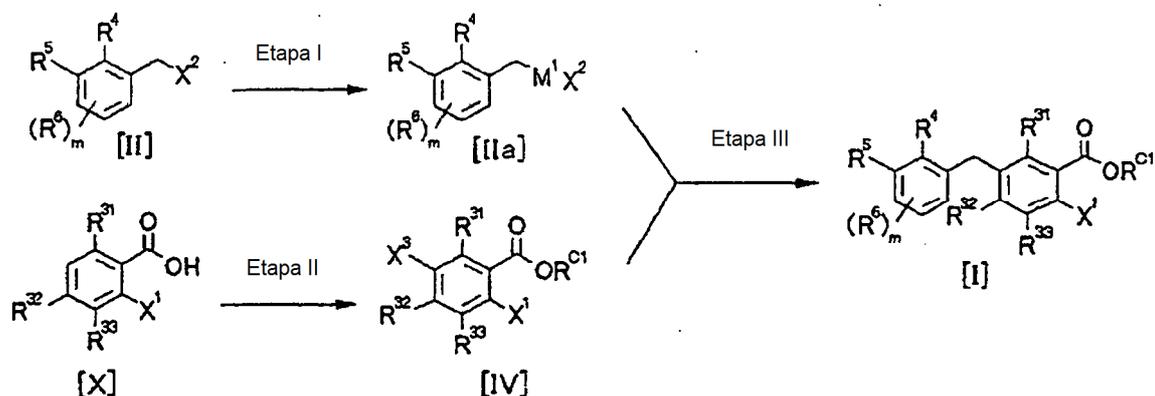
El tiempo de reacción es preferiblemente de 0,5 h a 12 h, preferiblemente de 0,5 h a 3 h.

En el tratamiento, el pH de la mezcla de reacción es preferiblemente 3-5.

- 5 El compuesto obtenido (10) puede purificarse por recristalización. Ejemplos del disolvente incluyen disolventes hidrocarburo, tales como tolueno, xileno, hexano y heptano; disolventes éster, tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo y acetato de isobutilo; disolventes halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; disolventes cetona, tales como acetona, metiletilcetona y metil-isobutilcetona; disolventes de éter, tales como 1,4-dioxano, éter dietílico, 1,2-dimetoxtetano, tetrahidrofurano y anisol; disolventes de alcohol, tales como metanol, etanol, n-propanol e isopropanol; disolventes polares, tales como N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido, acetonitrilo y agua o un disolvente mixto de los mismos, dando preferencia a un disolvente mixto de etanol y agua, y tolueno.
- 10
- 15 A continuación, se muestra el método de producción del compuesto [I] y el método de producción del compuesto [III] a partir del compuesto [I].

Método de producción-1

- 20 El método de producción del compuesto [I] o una sal del mismo, caracterizado por hacer reaccionar el compuesto [II] con el compuesto [IV] en presencia de un átomo de metal M¹ se muestra en el siguiente esquema.



- 25 en el que M¹ es un átomo de metal, tal como cinc, y cada símbolo es como se ha definido anteriormente.

Etapa I

- 30 Un compuesto representado por la fórmula [IIa] (en lo sucesivo en el presente documento con frecuencia se abreviará como compuesto [IIa]) puede obtenerse haciendo reaccionar, por adelantado, un átomo de metal con un haluro y un compuesto alquilsililo en un disolvente, y haciendo reaccionar la mezcla de reacción con la solución del compuesto [II].

- 35 El compuesto [II] puede ser un producto disponible en el mercado, o puede sintetizarse por separado de acuerdo con una técnica conocida. Preferiblemente, es particularmente cloruro de 3-cloro-2-fluorobencilo.

- La cantidad del átomo de metal M¹ que se va a usar es generalmente de 1 a 5 mol, preferiblemente de 1 a 1,5 mol, por 1 mol del compuesto [II].

- 40 Ejemplos del haluro incluyen 1,2-dibromoetano, dando preferencia a 1,2-dibromoetano.

- La cantidad del haluro que se va a usar es de 0,01 a 0,1 mol, preferiblemente de 0,01 a 0,02 mol, por 1 mol del compuesto [II].

- 45 Ejemplos del compuesto alquilsililo incluyen cloruro de trimetilsililo, dando preferencia a cloruro de trimetilsililo.

- La cantidad del compuesto alquilsililo que se va a usar es de 0,01 a 0,1 mol, preferiblemente de 0,01 a 0,02 mol, por 1 mol del compuesto [II].

- 50 Ejemplos del disolvente incluyen disolventes de éter, tales como 1,4-dioxano, éter dietílico, 1,2-dimetoxtetano y tetrahidrofurano (THF); y disolventes hidrocarburo, tales como tolueno y hexano. Los ejemplos del disolvente preferibles incluyen disolventes éter, particularmente preferiblemente THF.

La cantidad del disolvente que se va a usar es generalmente de 1 a 20 ml, preferiblemente de 2 a 5 ml, por 1 g del haluro.

La temperatura de reacción es generalmente de 0 °C a 100 °C, particularmente preferiblemente de 20 °C a 65 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 1 h a 24 h, preferiblemente de 1 h a 12 h, particularmente preferiblemente de 3 h a 8 h.

La reacción se realiza preferiblemente en una atmósfera de argón o en una atmósfera de nitrógeno, particularmente preferiblemente en atmósfera de nitrógeno.

Etapa II

El compuesto [IV] puede obtenerse sometiendo un compuesto representado por la fórmula [X] (en lo sucesivo en el presente documento con frecuencia se abreviará como compuesto [X]) a una reacción de protección carboxilo (por ejemplo, reacción de esterificación) en un disolvente alcohol en una condición ácida, y haciendo reaccionar el compuesto resultante con un agente de halogenación.

La reacción de protección carboxilo puede realizarse de acuerdo con un método conocido por los expertos en la técnica.

Como un ejemplo de la reacción de protección carboxilo, a continuación se explica una reacción de esterificación. Sin embargo, los expertos en la técnica entenderán que la reacción de protección carboxilo no se limita a la misma.

(Reacción de esterificación)

El compuesto [X] puede ser un producto disponible en el mercado, o puede sintetizarse por separado de acuerdo con una técnica conocida.

Ejemplos del ácido incluyen ácido trifluorometanosulfónico, ácido acético, ácido sulfúrico y ácido sulfúrico concentrado, dando preferencia al ácido sulfúrico.

El número de equivalencia del ácido que se va a usar es de 0,1 a 1,0, preferiblemente de 0,2 a 0,3, con respecto al compuesto [X].

La temperatura de reacción es generalmente de 0 °C a 100 °C, preferiblemente de 30 °C a 80 °C, particularmente preferiblemente de 60 °C a 70 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 1 h a 48 h, preferiblemente de 6 h a 12 h.

(Halogenación)

Ejemplos del agente de halogenación incluyen bromo, yodo, N-bromosuccinimida, y N-yodosuccinimida, dando preferencia a bromo.

La cantidad del agente de halogenación que se va a usar es generalmente de 1 a 5 mol, preferiblemente de 1 a 3 mol, por 1 mol del compuesto [X].

Además, puede añadirse un sulfito (por ejemplo, sulfito sódico, etc.) según sea necesario, con el fin de tratar el halógeno libre.

La cantidad del sulfito que se va a usar es generalmente de 1 a 5 mol, preferiblemente de 1 a 2 mol, por 1 mol del compuesto [X].

Ejemplos del disolvente incluyen disolventes de alcohol, tales como metanol, etanol, n-propanol e isopropanol; disolventes hidrocarburo, tales como tolueno, hexano y xileno; disolventes halogenados, tales como diclorometano, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; disolventes de éter, tales como 1,4-dioxano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano y THF; y disolventes polares, tales como N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido y acetonitrilo. Es preferible un disolvente alcohol y es más particularmente preferible metanol.

La cantidad del disolvente que se va a usar es generalmente de 1 a 20 ml, preferiblemente de 10 a 12 ml, por 1 g del compuesto [X].

La temperatura de reacción es generalmente de 0 °C a 100 °C, preferiblemente de 20 °C a 50 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 1 h a 48 h, preferiblemente de 1 h a 12 h, particularmente preferiblemente de 1 a 5 h.

Etapa III

5 El compuesto [I] o una sal del mismo, puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto [IIa] con el compuesto [IV] en un disolvente en presencia de un catalizador, según sea necesario, en presencia de un ligando.

10 La cantidad del compuesto [IIa] que se va a usar es generalmente de 1 a 5 mol, preferiblemente de 1 a 2 mol, por 1 mol del compuesto [IV].

15 Ejemplos del catalizador incluyen catalizadores de paladio, tales como bis(dibencilidenoacetona)paladio, tris(dibencilidenoacetona)dipaladio, diclorobis(trifenilfosfina)paladio, diclorobis(benzonitrilo)paladio, dicloroetilendiaminapaladio, acetato de paladio, cloruro de paladio, tetraquis(trifenilfosfina)paladio, dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) y paladio-carbono, y catalizador de níquel, dando preferencia a tris(dibencilidenoacetona)dipaladio.

Ejemplos del ligando incluyen trifenilfosfina, tri(2-tolil)fosfina y tri(2-furil)fosfina, dando preferencia a trifenilfosfina.

20 La cantidad del ligando y el catalizador que se va a usar es generalmente de 0,01 a 0,1 mol, preferiblemente de 0,02 a 0,07 mol, particularmente preferiblemente de 0,02 a 0,06 mol, por 1 mol del compuesto [IV], respectivamente.

25 Ejemplos del disolvente incluyen disolventes de éter, tales como 1,4-dioxano, 1,3-dioxolano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano y THF; disolventes hidrocarburo, tales como tolueno, hexano y xileno; y disolventes polares, tales como 1-metil-2-pirrolidinona, N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido y acetonitrilo, dando preferencia a 1-metil-2-pirrolidinona.

30 La cantidad del disolvente que se va a usar es generalmente de 1 a 20 ml, preferiblemente de 10 a 15 ml, por 1 g del compuesto [IV].

La temperatura de reacción es generalmente de la temperatura ambiente a 100 °C, preferiblemente de 70 °C a 90 °C.

35 El tiempo de reacción es de 1 h a 24 h, preferiblemente de 1 h a 6 h.

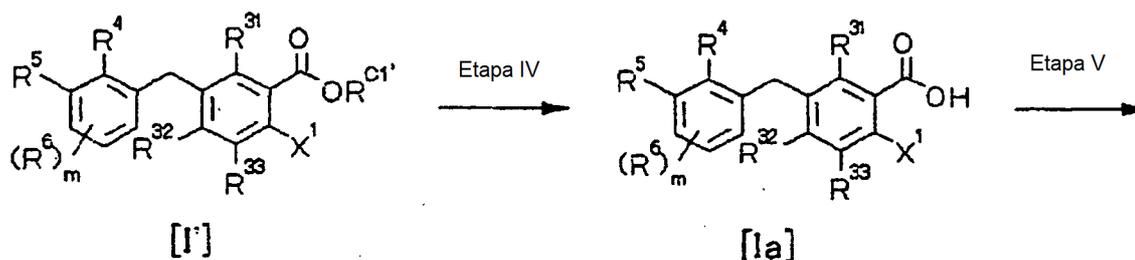
La reacción se realiza preferiblemente en una atmósfera de argón o en una atmósfera de nitrógeno, particularmente preferiblemente en atmósfera de nitrógeno.

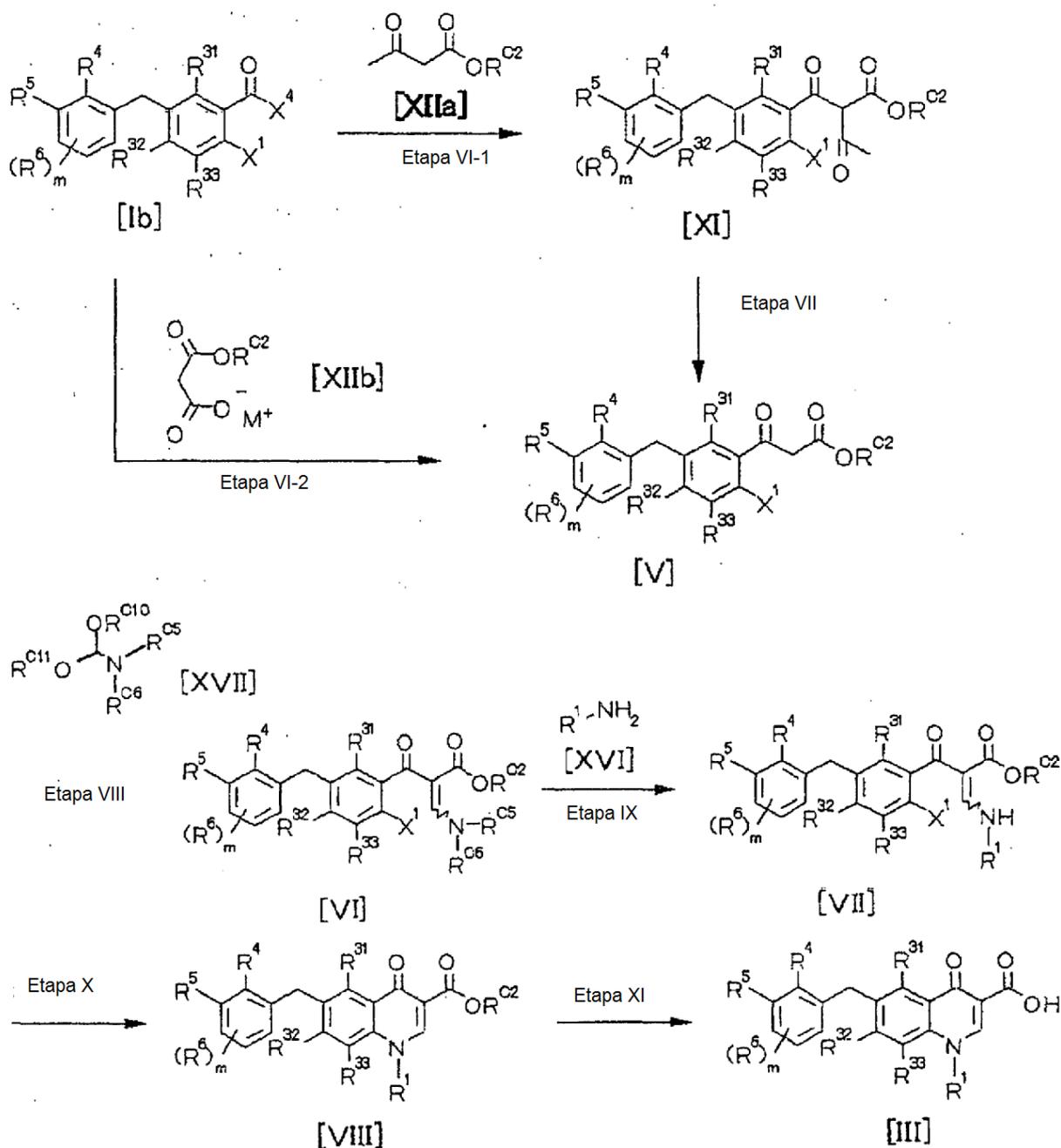
40 Cuando el catalizador usado se retira, la mezcla de reacción se trata preferiblemente con una base, tal como cloruro de amonio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, dietilenotriamina y etilendiamina, particularmente preferiblemente una solución acuosa de cloruro de amonio o una solución acuosa de etilendiamina.

45 La cantidad de la base que se va a usar no se limita particularmente siempre que el catalizador usado pueda eliminarse.

Método de Producción-2

50 El método de producción del compuesto [III] o una sal del mismo, a partir del compuesto [I] o una sal del mismo, a través del compuesto β -cetoéster [V] se muestra en el siguiente esquema. El compuesto [I], que es el compuesto [I] en el que R^{C1} es un grupo protector carboxilo, se usa como material de partida. Cuando R^{C1} es un átomo de hidrógeno, el compuesto [Ia] se usa como material de partida.





en el que R^{C1} es un grupo protector carboxilo, R^{C2} es un grupo protector carboxilo, R^{C5} y R^{C6} son iguales o diferentes y cada uno es un grupo alquilo C_{1-4} , u opcionalmente forman, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, un heterociclo de 5 ó 6 miembros, R^{C10} y R^{C11} son iguales o diferentes y cada uno es un grupo alquilo C_{1-4} , X^4 es un átomo de halógeno, M es un átomo de metal M, y otros símbolos son como se han definido anteriormente.

Etapa IV

El compuesto [Ia] o una sal del mismo, puede obtenerse sometiendo el compuesto [I'] o una sal del mismo, a hidrólisis en un disolvente en una condición básica (por ejemplo, en presencia de una base, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico e hidróxido de litio) o en una condición ácida (por ejemplo, en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico). La sal del compuesto [Ia] es como se define para la definición que se ha mencionado anteriormente "sal farmacéuticamente aceptable" del compuesto de la presente invención.

Ejemplos del disolvente incluyen disolventes de alcohol, tales como metanol, etanol, n-propanol e isopropanol; disolventes hidrocarburo, tales como tolueno, hexano y xileno; disolventes halogenados, tales como diclorometano, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; disolventes de éter, tales como 1,4-dioxano, éter dietílico, 1,2-

dimetoxietano y THF; disolventes polares, tales como 1-metil-2-pirrolidinona, N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido y acetonitrilo; agua o un disolvente mixto de los mismos, dando preferencia a un disolvente mixto de 1-metil-2-pirrolidinona y agua.

5 La cantidad de la base que se va a usar es generalmente de 1 a 10 mol, preferiblemente de 1 a 2 mol, por 1 mol del compuesto [I].

La cantidad del ácido que se va a usar no se limita particularmente.

10 La condición de reacción es preferiblemente una condición básica, y la reacción se realiza más preferiblemente en presencia de hidróxido sódico, particularmente preferiblemente usando una solución acuosa de hidróxido sódico.

La temperatura de reacción es generalmente de la temperatura ambiente a 100 °C, preferiblemente de la temperatura ambiente a 40 °C.

15 El tiempo de reacción es generalmente de 1 h a 24 h, preferiblemente de 3 h a 5 h.

Etapa V

20 El compuesto [Ib] o una sal del mismo, se obtiene haciendo reaccionar el compuesto [Ia] o una sal del mismo, con un agente de halogenación en un disolvente de acuerdo con un método convencional. La sal del compuesto [Ib] es como se define para la definición que se ha mencionado anteriormente "sal farmacéuticamente aceptable" del compuesto de la presente invención.

25 Ejemplos del agente de halogenación incluyen oxiclورو de fósforo, cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo y similares, dando preferencia a cloruro de tionilo.

La cantidad del agente de halogenación que se va a usar es generalmente de 1 a 10 mol, preferiblemente de 1 a 2 mol, por 1 mol del compuesto [Ia].

30 Cuando se usa cloruro de tionilo como un agente de halogenación, puede añadirse una base (por ejemplo, N,N-dimetilformamida (DMF)) según sea necesario.

La cantidad de la base que se va a usar no se limita particularmente.

35 Ejemplos del disolvente incluyen disolventes hidrocarburo, tales como tolueno y xileno; disolventes halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; y acetato de etilo, dando preferencia a tolueno.

40 La temperatura de reacción es generalmente de la temperatura ambiente a 100 °C, preferiblemente de 50 °C a 100 °C, particularmente preferiblemente de 70 °C a 90 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 1 h a 10 h, preferiblemente de 1 h a 3 h.

Etapa VI-1

50 El compuesto [XI] o una sal del mismo, que es un β -dicetoéster, puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto [Ib] o una sal del mismo, y el compuesto β -cetoéster [XIa] en un disolvente en presencia de una base. La sal del compuesto [XI] es como se define para la definición que se ha mencionado anteriormente "sal farmacéuticamente aceptable" del compuesto de la presente invención.

Ejemplos de la base (ligando) incluyen compuestos de magnesio (por ejemplo, cloruro de magnesio) u óxido de bario.

55 Como la base, es preferible óxido de bario.

La cantidad de la base que se va a usar es generalmente de 1 a 10 mol, preferiblemente de 1 a 2 mol, por 1 mol del compuesto [Ib].

60 Ejemplos del disolvente incluyen disolventes de alcohol, tales como metanol, etanol, n-propanol e isopropanol; disolventes hidrocarburo, tales como tolueno, hexano y xileno; disolventes halogenados, tales como diclorometano, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; disolventes de éter, tales como 1,4-dioxano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano y THF; disolventes polares, tales como N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido y acetonitrilo; agua o un disolvente mixto de los mismos. Es preferible un disolvente mixto de tolueno y agua, o etanol, y es más preferible un disolvente mixto de tolueno y agua.

65

El compuesto [XIIa] puede ser un producto disponible en el mercado, o puede sintetizarse por separado de acuerdo con una técnica conocida. Preferiblemente, es particularmente acetoacetato de etilo.

5 La cantidad del compuesto [XIIa] que se va a usar es generalmente de 1 a 10 mol, preferiblemente de 1 a 2 mol, por 1 mol del compuesto [Ib].

La temperatura de reacción es generalmente de 0 °C a 100 °C, preferiblemente de 0 °C a 50 °C, particularmente preferiblemente de 0 °C a 30 °C.

10 Etapa VI-2

15 El compuesto [V] o una sal del mismo, que es un β-dicetoéster, puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto [Ib] o una sal del mismo, con el compuesto [XIIb], que es un monoéster del ácido malónico, en un disolvente en presencia de una base y un quelante, y tratando el compuesto resultante con un ácido. La sal del compuesto [V] es como se define para la definición que se ha mencionado anteriormente "sal farmacéuticamente aceptable" del compuesto de la presente invención.

En el compuesto [XIIb], M es un átomo de metal M.

20 El compuesto [XIIb] puede ser un producto disponible en el mercado, o puede sintetizarse por separado de acuerdo con una técnica conocida. Preferiblemente, es particularmente etil malonato potásico.

25 La cantidad del compuesto [XIIb] que se va a usar es generalmente de 1 a 10 mol, preferiblemente de 2 a 4 mol, por 1 mol del compuesto [Ib].

Ejemplos de la base incluyen trietilamina y similares, dando preferencia a trietilamina.

30 La cantidad de la base que se va a usar es generalmente de 1 a 10 mol, preferiblemente de 2 a 4 mol, por 1 mol del compuesto [Ib].

Ejemplos del quelante incluyen compuesto de magnesio, tal como cloruro de magnesio (II), dando preferencia a cloruro de magnesio (II).

35 La cantidad del quelante que se va a usar es generalmente de 1 a 10 mol, preferiblemente de 2 a 4 mol, por 1 mol del compuesto [Ib].

40 Ejemplos del disolvente incluyen disolventes de alcohol, tales como metanol, etanol, n-propanol e isopropanol; disolventes hidrocarburo, tales como tolueno, hexano y xileno; disolventes halogenados, tales como diclorometano, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; disolventes de éter, tales como 1,4-dioxano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano y THF; y disolventes polares, tales como N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido y acetonitrilo. Es preferible un disolvente éter y es más preferible THF.

Ejemplos del ácido incluyen ácido acético, ácido clorhídrico y ácido sulfúrico, dando preferencia al ácido clorhídrico.

45 La cantidad del ácido que se va a usar no se limita particularmente.

La temperatura de reacción es generalmente de la temperatura ambiente a 100 °C, preferiblemente de 60 °C a 80 °C.

50 El tiempo de reacción es generalmente de 1 h a 12 h, preferiblemente de 3 h a 8 h.

Etapa VII

55 El compuesto [V] o una sal del mismo, puede obtenerse sometiendo el compuesto [XI] o una sal del mismo, a una reacción de desacetilación en un disolvente en una condición básica (por ejemplo, en presencia de una base, tal como acetato sódico, acetato potásico, carbonato sódico e hidróxido de litio) o en una condición ácida (por ejemplo, en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido acético).

60 La cantidad de la base que se va a usar es generalmente de 1 a 10 mol, preferiblemente de 2 a 4 mol, particularmente preferiblemente 3 mol, por 1 mol del compuesto [XI].

La cantidad del ácido que se va a usar no se limita particularmente.

65 La condición de reacción es preferiblemente una condición básica, y la reacción particularmente se realiza preferiblemente en presencia de acetato sódico.

Ejemplos del disolvente incluyen disolventes de alcohol, tales como metanol, etanol, n-propanol e isopropanol; disolventes hidrocarburo, tales como tolueno, hexano y xileno; disolventes halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-diclorometano; disolventes de éter, tales como 1,4-dioxano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano y tetrahidrofurano; disolventes polares, tales como acetonitrilo; y agua o un disolvente mixto de los mismos.

El disolvente preferido es un disolvente mixto de etanol y agua.

La temperatura de reacción es generalmente de 0 °C a 100 °C, preferiblemente de 0 °C a 50 °C, particularmente preferiblemente de 0 °C a 30 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 20 h a 120 h, preferiblemente de 24 h a 100 h.

La Etapa VII puede realizarse de forma continua después de la Etapa VI-1 que se ha mencionado anteriormente sin el tratamiento de aislamiento del compuesto [XI] obtenido en la Etapa VI-1 que se ha mencionado anteriormente.

En este caso, la condición de reacción es preferiblemente una condición básica, y la reacción particularmente se realiza preferiblemente en presencia de acetato sódico.

La cantidad de la base que se va a usar es generalmente de 1 a 10 mol, preferiblemente de 2 a 4 mol, particularmente preferiblemente 3 mol, por 1 mol del compuesto [Ib].

La temperatura de reacción es generalmente de 0 °C a 100 °C, preferiblemente de 0 °C a 50 °C, particularmente preferiblemente de 0 °C a 30 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 20 h a 120 h, preferiblemente de 24 h a 100 h.

Etapa VIII

El compuesto [VI] o una sal del mismo, puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto [V] o una sal del mismo, con el compuesto [XVII] en un disolvente. La sal del compuesto [VI] es como se define para la definición que se ha mencionado anteriormente "sal farmacéuticamente aceptable" del compuesto de la presente invención.

Compuesto [XVII] puede ser un producto disponible en el mercado, o puede sintetizarse por separado de acuerdo con una técnica conocida. Es preferiblemente N,N-dimetilformamida dimetil acetal.

La cantidad del compuesto [XVII] que se va a usar es generalmente de 1 a 20 mol, preferiblemente de 1 a 10 mol, particularmente preferiblemente de 1 a 2 mol, por 1 mol del compuesto [V].

Ejemplos del disolvente incluyen disolventes de éter, tales como 1,4-dioxano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano y THF; y disolventes hidrocarburo, tales como tolueno y hexano, dando preferencia a tolueno.

La temperatura de reacción es generalmente de 20 °C a 100 °C, preferiblemente de 75 °C a 90 °C.

El tiempo de reacción es preferiblemente de 1 h a 24 h, preferiblemente de 3 h a 5 h.

Etapa IX

El compuesto [VII] puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto [VI] o una sal del mismo, con el compuesto [XVI] en un disolvente.

El compuesto [XVI] puede ser un producto disponible en el mercado, o puede sintetizarse por separado de acuerdo con una técnica conocida. Preferiblemente, es particularmente (S)-2-amino-3-metilbutan-1-ol.

La cantidad del compuesto [XVI] que se va a usar es generalmente de 1 a 10 mol, preferiblemente de 1 a 5 mol, particularmente preferiblemente de 1 a 2 mol, por 1 mol del compuesto [VI].

Puede añadirse una base al sistema de reacción, según sea necesario.

Ejemplos de la base incluyen trietilamina, diisopropilamina, piridina y carbonato potásico.

La cantidad de la base que se va a usar no se limita particularmente.

Ejemplos del disolvente incluyen disolventes hidrocarburo, tales como tolueno, hexano y xileno; disolventes halogenados, tales como diclorometano, cloroformo; tetracloruro de carbono y 1,2-diclorometano; disolventes de éter, tales como 1,4-dioxano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano y tetrahidrofurano; disolventes polares, tales como

ES 2 531 190 T3

N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido y acetonitrilo; y acetato de etilo o un disolvente mixto de los mismos, dando preferencia a tolueno.

5 La temperatura de reacción es generalmente de la temperatura ambiente a 100 °C, preferiblemente de la temperatura ambiente a 70 °C, particularmente preferiblemente de la temperatura ambiente a 50 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 1 h a 12 h, preferiblemente de 1 h a 8 h, particularmente preferiblemente de 1,5 h a 5 h.

10 El pH del sistema de reacción después de la reacción es preferiblemente de 7 a 8.

Etapa X

15 El compuesto [VIII] o una sal del mismo, puede obtenerse sometiendo el compuesto [VII] a una reacción de ciclación en un disolvente. La sal del compuesto [VIII] es como se define para la definición que se ha mencionado anteriormente "sal farmacéuticamente aceptable" del compuesto de la presente invención.

Puede añadirse una base al sistema de reacción, según sea necesario.

20 Ejemplos de la base incluyen carbonato sódico, carbonato potásico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, terc-butóxido potásico, hidruro sódico, hidruro potásico y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno, dando preferencia a carbonato potásico.

25 La cantidad de la base que se va a usar es generalmente de 1 a 10 mol, preferiblemente de 1 a 5 mol, particularmente preferiblemente de 1 a 2 mol, por 1 mol del compuesto [VII].

30 Ejemplos del disolvente incluyen disolventes hidrocarburo, tales como tolueno, hexano y xileno; disolventes halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-diclorometano; disolventes de éter, tales como 1,4- dioxano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano y tetrahidrofurano; disolventes polares, tales como N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido y acetonitrilo; y acetato de etilo o un disolvente mixto de los mismos, dando preferencia a N,N- dimetilformamida.

35 La temperatura de reacción es generalmente de la temperatura ambiente a 150 °C, preferiblemente de 50 °C a 100 °C o de 60 °C a 110 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 1 h a 24 h, preferiblemente de 5 h a 12 h, particularmente preferiblemente de 8 h a 10 h.

Etapa XI

40 El compuesto [III] o una sal del mismo, puede obtenerse sometiendo el compuesto [VIII] o una sal del mismo, a hidrólisis en un disolvente en una condición básica (por ejemplo, en presencia de una base, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico e hidróxido de litio) o en una condición ácida (por ejemplo, en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico). La sal del compuesto [III] es como se define para la definición que se ha mencionado anteriormente "sal farmacéuticamente aceptable" del compuesto de la presente invención.

45 La cantidad de la base que se va a usar es generalmente de 1 a 10 mol, preferiblemente de 1 a 5 mol, particularmente preferiblemente de 1 a 2 mol, por 1 mol del compuesto [VIII].

50 La cantidad del ácido que se va a usar no se limita particularmente.

La condición de reacción es preferiblemente una condición básica, y la reacción particularmente se realiza preferiblemente en presencia de hidróxido sódico.

55 Ejemplos del disolvente incluyen disolventes de alcohol, tales como metanol, etanol, n-propanol e isopropanol; disolventes hidrocarburo, tales como tolueno, hexano y xileno; disolventes halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-diclorometano; disolventes de éter, tales como 1,4-dioxano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano y tetrahidrofurano; disolventes polares, tales como N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido y acetonitrilo; agua o un disolvente mixto de los mismos, dando preferencia a un disolvente mixto de etanol y agua.

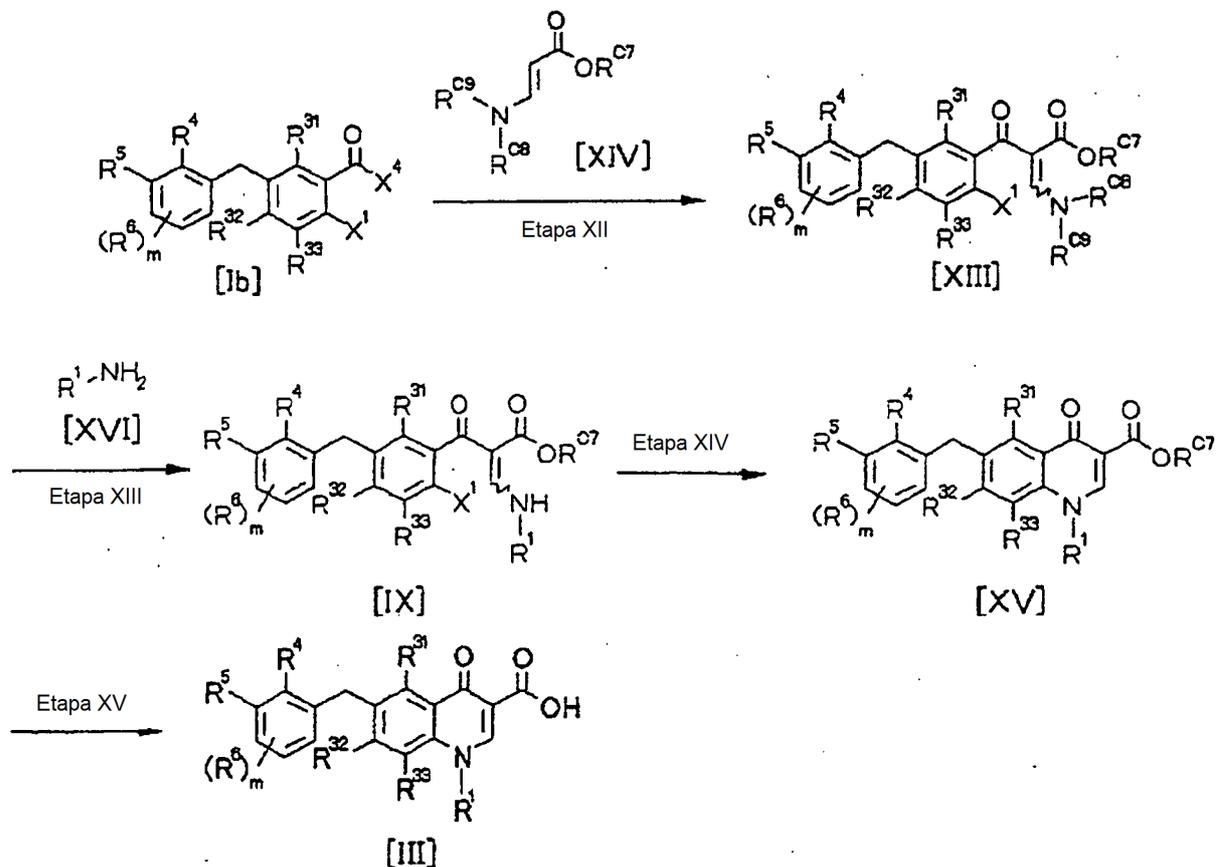
60 La temperatura de reacción es preferiblemente de 0 °C a 100 °C, más preferiblemente a 40 °C a 60 °C.

El tiempo de reacción es preferiblemente de 0,5 h a 12 h, preferiblemente de 0,5 h a 3 h.

65 En el tratamiento, el pH de la mezcla de reacción es preferiblemente 3-5.

Método de Producción-3

5 El método de producción del compuesto [III] o una sal del mismo, a partir del compuesto [Ib] o una sal del mismo, obtenido en el Método de producción-2, a través del compuesto [XIII] (que es un derivado de éster del ácido 3-aminoacrílico), se muestra en el siguiente esquema.



10 en el que R^{C7} es un grupo alquilo C₁₋₄, R^{C8} y R^{C9} son iguales o diferentes y cada uno es un grupo alquilo C₁₋₄, u opcionalmente forman, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, un heterociclo de 5 ó 6 miembros, y los demás símbolos son como se han definido anteriormente.

Etapa XII

15 El compuesto [XIII] puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto [Ib] o una sal del mismo, obtenido en la Etapa V del Método de producción-2 con el compuesto [XIV] en un disolvente en presencia de una base.

20 El compuesto [XIV] puede ser un producto disponible en el mercado, o puede sintetizarse por separado de acuerdo con una técnica conocida. Preferiblemente, es particularmente 3-dimetilaminoacrilato de etilo.

La cantidad del compuesto [XIV] que se va a usar es generalmente de 1 a 10 mol, preferiblemente de 1 a 3 mol, particularmente preferiblemente de 1 a 2 mol, por 1 mol del compuesto [Ib].

25 Ejemplos de la base incluyen trietilamina, N,N-diisopropilamina, carbonato potásico y piridina, dando preferencia a N,N-diisopropilamina.

La cantidad de la base que se va a usar no se limita particularmente.

30 Ejemplos del disolvente incluyen disolventes hidrocarburo, tales como tolueno, hexano y xileno; disolventes halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; disolventes de éter, tales como 1,4-dioxano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano y THF; disolventes polares, tales como acetonitrilo; y acetato de etilo o un disolvente mixto de los mismos, dando preferencia a tolueno.

35 La temperatura de reacción es generalmente de la temperatura ambiente a 100 °C, preferiblemente de 70 °C a 80 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 1 h a 12 h, preferiblemente de 6 h a 12 h.

Etapa XIII (similar a la Etapa IX del Método de producción-2)

5 El compuesto [IX] puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto [XIII] con el compuesto [XVI] en un disolvente.

El compuesto [XVI] puede ser un producto disponible en el mercado, o puede sintetizarse por separado de acuerdo con una técnica conocida.

10 Preferiblemente, es particularmente (S)-2-amino-3-metilbutan-1-ol.

La cantidad del compuesto [XVI] que se va a usar es generalmente de 1 a 10 mol, preferiblemente de 1 a 5 mol, particularmente preferiblemente de 1 a 2 mol, por 1 mol del compuesto [XIII].

15 Puede añadirse una base al sistema de reacción, según sea necesario.

Ejemplos de la base incluyen trietilamina, diisopropilamina, piridina, carbonato potásico y similares.

La cantidad de la base que se va a usar no se limita particularmente.

20 Ejemplos del disolvente incluyen disolventes hidrocarburo, tales como tolueno, hexano y xileno; disolventes halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-diclorometano; disolventes de éter, tales como 1,4- dioxano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano y tetrahidrofurano; disolventes polares, tales como N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido y acetonitrilo; y acetato de etilo o un disolvente mixto de los mismos, dando preferencia a tolueno.

La temperatura de reacción es generalmente de la temperatura ambiente a 100 °C, preferiblemente de la temperatura ambiente a 70 °C, particularmente preferiblemente de la temperatura ambiente a 50 °C.

30 El tiempo de reacción es generalmente de 1 h a 12 h, preferiblemente de 1 h a 8 h, particularmente preferiblemente de 1,5 h a 5 h.

El pH del sistema de reacción después de la reacción es preferiblemente de 7 a 8.

35 Etapa XIV (similar a la Etapa X del Método de producción-2)

El compuesto [XV] o una sal del mismo, puede obtenerse sometiendo el compuesto [IX] a una reacción de ciclación en un disolvente. La sal del compuesto [XV] es como se define para la definición que se ha mencionado anteriormente "sal farmacéuticamente aceptable" del compuesto de la presente invención.

40 Puede añadirse una base al sistema de reacción, según sea necesario.

45 Ejemplos de la base incluyen carbonato sódico, carbonato potásico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, terc-butóxido potásico, hidruro sódico, hidruro potásico y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno, dando preferencia a carbonato potásico.

La cantidad de la base que se va a usar es generalmente de 1 a 10 mol, preferiblemente de 1 a 5 mol, particularmente preferiblemente de 1 a 2 mol, por 1 mol del compuesto [IX].

50 Ejemplos del disolvente incluyen disolventes hidrocarburo, tales como tolueno, hexano y xileno; disolventes halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-diclorometano; disolventes de éter, tales como 1,4- dioxano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano y tetrahidrofurano; disolventes polares, tales como N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido y acetonitrilo; y acetato de etilo o un disolvente mixto de los mismos, dando preferencia a N,N- dimetilformamida.

55 La temperatura de reacción es generalmente de la temperatura ambiente a 150 °C, preferiblemente de 50 °C a 100 °C o de 60 °C a 110 °C.

60 El tiempo de reacción es generalmente de 1 h a 24 h, preferiblemente de 5 h a 12 h, particularmente preferiblemente de 8 h a 10 h.

Etapa XV (similar a la Etapa XI del Método de producción-2)

65 El compuesto [III] o una sal del mismo, puede obtenerse sometiendo el compuesto [XV] o una sal del mismo, a hidrólisis en un disolvente en una condición básica (por ejemplo, en presencia de una base, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico e hidróxido de litio) o en una condición ácida (por ejemplo, en presencia de un ácido tal

como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico).

La cantidad de la base que se va a usar es generalmente de 1 a 10 mol, preferiblemente de 1 a 5 mol, particularmente preferiblemente de 1 a 2 mol, por 1 mol del compuesto [XV].

La cantidad del ácido que se va a usar no se limita particularmente.

La condición de reacción es preferiblemente una condición básica, y la reacción particularmente se realiza preferiblemente en presencia de hidróxido sódico.

Ejemplos del disolvente incluyen disolventes de alcohol, tales como metanol, etanol, n-propanol e isopropanol; disolventes hidrocarburo, tales como tolueno, hexano y xileno; disolventes halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-diclorometano; disolventes de éter, tales como 1,4-dioxano, éter dietílico y 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano; disolventes polares, tales como N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido y acetonitrilo; y agua o un disolvente mixto de los mismos, dando preferencia a un disolvente mixto de etanol y agua.

La temperatura de reacción es preferiblemente de 0 °C a 100 °C, más preferiblemente a 40 °C a 60 °C.

El tiempo de reacción es preferiblemente de 0,5 h a 12 h, preferiblemente de 0,5 h a 3 h.

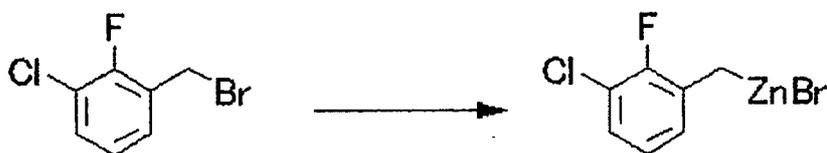
En el tratamiento, el pH de la mezcla de reacción es preferiblemente 3-5.

[Ejemplos]

A continuación, se explican específicamente un compuesto útil como un intermedio sintético para un agente anti-VIH que tiene una actividad inhibidora de la integrasa y un método de producción del mismo, y un método de producción de un agente anti-VIH usando el intermedio sintético. Los expertos en la técnica entenderán que la presente invención no se limita a estos Ejemplos.

Ejemplo de Referencia 1

Síntesis de bromuro de 3-cloro-2-fluorobencilcinc



En una atmósfera de argón, se suspendió un polvo de cinc (3,18 g) en tetrahidrofurano (8 ml), se añadieron sucesivamente 1,2-dibromoetano (0,061 g, 0,32 mmol) y cloruro de trimetilsililo (0,071 g, 0,65 mmol) a 60 °C, y la mezcla se agitó durante 30 min. A la solución que se ha preparado anteriormente se le añadió gota a gota una solución de bromuro de 3-cloro-2-fluorobencilo (7,48 g, 32,5 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a 60 °C. La mezcla se agitó adicionalmente con calentamiento durante 1 h para dar una solución de bromuro de 3-cloro-2-fluorobencilcinc en tetrahidrofurano.

Ejemplo de Referencia 2

Síntesis de cloruro de 3-cloro-2-fluorobencilcinc



En una atmósfera de argón, se suspendió un polvo de cinc (1,44 g) en tetrahidrofurano (3,6 ml), se añadieron sucesivamente 1,2-dibromoetano (38 mg) y cloruro de trimetilsililo (43 mg) a 60 °C, y la mezcla se agitó durante 30 min. A la solución que se ha preparado anteriormente se le añadió gota a gota una solución de cloruro de 3-cloro-2-fluorobencilo (3,58 g) en tetrahidrofurano (9 ml) a 60 °C. La mezcla se agitó adicionalmente con calentamiento durante 1 h para preparar una solución de cloruro de 3-cloro-2-fluorobencilcinc en tetrahidrofurano.

(Ejemplo 1)

Etapa 1

5 Síntesis de ácido 5-bromo-2,4-dimetoxibenzoico



10 Se suspendió ácido 2,4-dimetoxibenzoico (30,0 g) en ácido acético (180 ml). A la suspensión se le añadió lentamente gota a gota una solución de bromo (27,6 g)/ácido acético (60 ml) y, después de la finalización de la adición gota a gota, la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h, y la finalización de la reacción se confirmó por HPLC. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota una solución acuosa de sulfito sódico (2,10 g) y agua (360 ml).
 15 Después de la finalización de la adición gota a gota, la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. Los cristales precipitados se filtraron, se lavaron 4 veces con agua (150 ml) y se secaron al vacío ácido 5-bromo-2,4-dimetoxibenzoico en forma de cristales de color blanco (41,2 g) (96 %).

Etapa 2

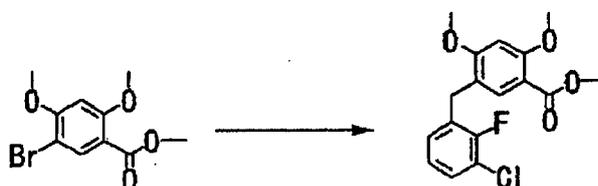
20 Síntesis de 5-bromo-2,4-dimetoxibenzoato de metilo



25 Se añadieron ácido 5-bromo-2,4-dimetoxibenzoico (10,0 g) y ácido sulfúrico conc. (2,4 g) a metanol (80 ml). Después de la reacción a 70 °C durante 5 h, la finalización de la reacción se confirmó por HPLC. La mezcla de reacción se enfrió y se ajustó a pH 7 con 2 mol/l de una solución acuosa de hidróxido sódico, y se añadió acetato de etilo (50 ml). El disolvente orgánico se evaporó de la mezcla a presión reducida. Al residuo concentrado se le añadió acetato de etilo (50 ml), y la mezcla se concentró de nuevo a presión reducida. Al residuo concentrado se le añadió acetato de etilo (70 ml), y la mezcla se agitó y se repartió. La capa orgánica combinada se lavó sucesivamente con agua (50 ml), hidrogenocarbonato sódico al 5 % (50 ml) y agua (50 ml). Después del lavado, el acetato de etilo se evaporó a presión reducida para dar 5-bromo-2,4-dimetoxibenzoato de metilo (9,4 g) (90 %).

Etapa 3

35 Síntesis de 5-(3-cloro-2-fluorobencil)-2,4-dimetoxibenzoato de metilo



40 En una atmósfera de nitrógeno, se añadieron tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (318 mg) y trifetilfosfina (286 mg) a THF (40 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una solución de 5-bromo-2,4-dimetoxibenzoato de metilo (5,0 g) obtenido en la Etapa 2 que se ha mencionado anteriormente/1-metil-2-pirrolidinona (40 ml) y una solución (23,4 g) de bromuro de 3-cloro-2-fluorobencilcinc al 29 % en tetrahidrofurano se añadieron sucesivamente gota a gota a temperatura ambiente. Después de la adición gota a gota, la mezcla se agitó a 65 °C durante 2 h, y la finalización de la reacción se confirmó por HPLC. Después de enfriar la mezcla de reacción, se añadieron tolueno (75 ml) y una solución acuosa al 12,5 % de cloruro de amonio (50 ml), la mezcla se agitó vigorosamente y la capa acuosa se descartó. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa al 25 % de cloruro de amonio (25 ml), dos veces con una solución acuosa al 2 % de etilendiamina (25 ml) y tres veces con salmuera al 10 % (25 ml). Después del lavado, el disolvente se evaporó a presión reducida para dar 5-(3-cloro-2-fluorobencil)-2,4-dimetoxibenzoato de metilo (6,81 g). Éste se usó directamente en la siguiente etapa.

50

Etapa 4

Síntesis de ácido 5-(3-cloro-2-fluorobencil)-2,4-dimetoxibenzoico



5

Se disolvió 5-(3-cloro-2-fluorobencil)-2,4-dimetoxibenzoato de metilo en isopropanol (20 ml), y se añadió una solución acuosa 1 mol/l de hidróxido sódico (30 ml). La mezcla se agitó a 70 °C durante 3 h, y la finalización de la reacción se confirmó por HPLC. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadió carbono activado (Sirasagi A) (1,0 g). Después de agitar, la mezcla se filtró usando celulosa en polvo (KC FLOCK). El recipiente de reacción y el filtro se lavaron con una solución de isopropanol (5 ml)/agua (5 ml) y se combinaron con el filtrado. Al filtrado obtenido se le añadieron agua (20 ml) y hexano (20 ml) y, después de la agitación, la capa orgánica se retiró. La capa acuosa se lavó de nuevo con hexano (20 ml). La capa acuosa se enfrió con hielo, se añadió metilisopropilcetona (50 ml) mientras se añadían gota a gota una solución 2 mol/l de ácido clorhídrico (10 ml) a 10 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente y la capa acuosa se descartó. La capa orgánica se lavó dos veces con salmuera al 10 % (20 ml). Después del lavado, el disolvente se evaporó a presión reducida para dar ácido 5-(3-cloro-2-fluorobencil)-2,4-dimetoxibenzoico (4,8 g, rendimiento del 81 %, a partir de 5-bromo-2,4-dimetoxibenzoato de metilo obtenido en la Etapa 2).

20 Etapa 5

Síntesis de cloruro del ácido 5-(3-cloro-2-fluorobencil)-2,4-dimetoxibenzoico

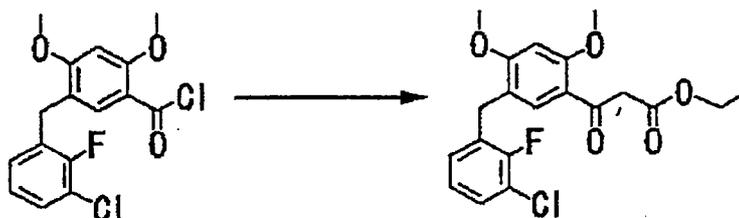


25

En una atmósfera de nitrógeno, se disolvió ácido 5-(3-cloro-2-fluorobencil)-2,4-dimetoxibenzoico (4,7 g) en una solución de DMF/tolueno (25 ml) (concentración de DMF: 300 ppm). A esta solución se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (2,1 g) a 75 °C. Después de agitar a 75 °C durante 1 h, la finalización de la reacción se confirmó por HPLC. El tolueno y el exceso de cloruro de tionilo se evaporaron a presión reducida. Al residuo concentrado se le añadió tolueno (20 ml), y la mezcla se concentró de nuevo a presión reducida para dar cloruro del ácido 5-(3-cloro-2-fluorobencil)-2,4-dimetoxibenzoico (5,07 g). Al mismo se le añadió THF (15 ml) para dar una suspensión de cloruro de ácido (cloruro del ácido 5-(3-cloro-2-fluorobencil)-2,4-dimetoxibenzoico) en THF, que se usó directamente en la siguiente etapa.

35 Etapa 6

Síntesis de 3-(5-(3-cloro-2-fluorobencil)-2,4-dimetoxifenil)-3-oxopropionato de etilo



40

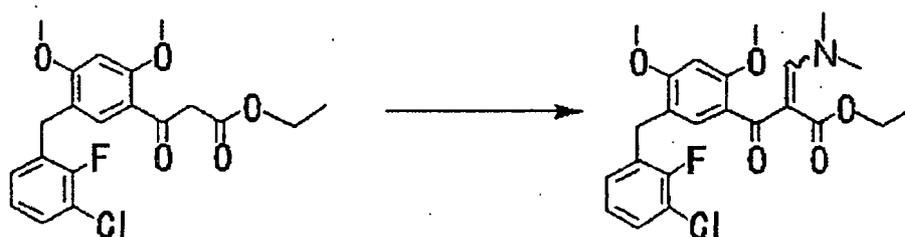
En una atmósfera de nitrógeno, se añadió lentamente gota a gota THF (5,23 g) a una suspensión de cloruro de magnesio anhidro (3,45 g) en acetato de etilo (30 ml). Después de la finalización de la adición gota a gota, la mezcla se agitó a 75 °C durante 2 h para disolver el cloruro de magnesio anhidro. La solución se añadió gota a gota a una suspensión enfriada con hielo de etil malonato potásico (4,94 g) y trietilamina (4,40 g) en acetato de etilo (20 ml). Después de la adición gota a gota, la suspensión se calentó a 70 °C. A la suspensión se le añadió lentamente gota a

45

gota una suspensión de cloruro de ácido obtenido en la Etapa 5 que se ha mencionado anteriormente en THF a 70 °C. Después de la finalización de la adición gota a gota, la mezcla se agitó a 70 °C durante 0,5 h, y la finalización de la reacción se confirmó por HPLC. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota ácido clorhídrico 2 N (30 ml) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La capa orgánica se separó y se lavó sucesivamente con agua (25 ml), dos veces con hidrogenocarbonato sódico al 5 % (25 ml), y agua (25 ml). Después del lavado, el disolvente se evaporó a presión reducida, al residuo concentrado se le añadió tolueno (25 ml) y la mezcla se concentró de nuevo a presión reducida para dar 3-(5-(3-cloro-2-fluorobencil)-2,4-dimetoxifenil)-3-oxopropionato de etilo (5,52 g).

10 Etapa 7

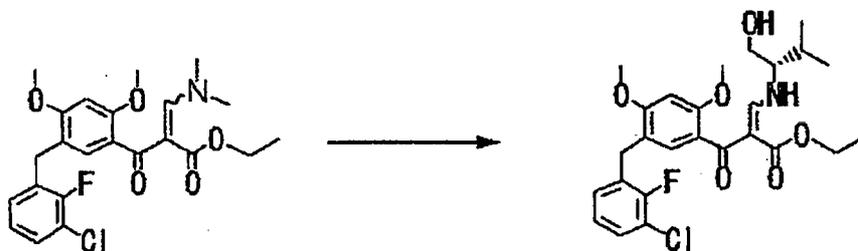
Síntesis de 2-(5-(3-cloro-2-fluorobencil)-2,4-dimetoxibenzoil)-3-dimetilaminoacrilato de etilo



15 En una atmósfera de nitrógeno, se disolvieron 3-(5-(3-cloro-2-fluorobencil)-2,4-dimetoxifenil)-3-oxopropionato de etilo (2,76 g) y N,N-dimetilformamida dimetil acetal (1,36 g) en tolueno. Esta solución se agitó a 95 °C durante 10 h, y la finalización de la reacción se confirmó por HPLC. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente para dar una solución de 2-(5-(3-cloro-2-fluorobencil)-2,4-dimetoxibenzoil)-3-dimetilaminoacrilato de etilo en tolueno. La mezcla de reacción se usó directamente en la siguiente etapa.

20 Etapa 8

Síntesis de 2-(5-(3-cloro-2-fluorobencil)-2,4-dimetoxibenzoil)-3-((S)-1-hidroximetil-2-metilpropilamino)acrilato de etilo

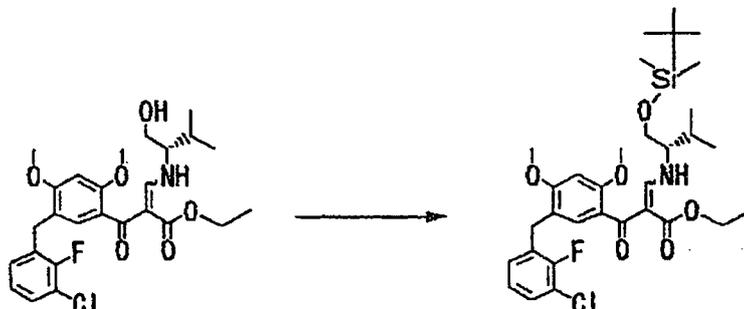


30 En una atmósfera de nitrógeno, a la mezcla de reacción obtenida en la Etapa 7 que se ha mencionado anteriormente se le añadió L-valinol (1,05 g). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 h, la finalización de la reacción se confirmó por HPLC. A la mezcla de reacción se le añadió 1 mol/l de ácido clorhídrico (15 ml) y, después de la agitación, la capa de tolueno se separó. La capa de tolueno se lavó adicionalmente sucesivamente con 1 mol/l de ácido clorhídrico (15 ml), agua (15 ml), una solución acuosa al 5 % de hidrogenocarbonato sódico (15 ml) y agua (15 ml). Después del lavado, el tolueno se evaporó a presión reducida, al residuo concentrado se le añadió tolueno (10 ml), y la mezcla se concentró de nuevo a presión reducida para dar 2-(5-(3-cloro-2-fluorobencil)-2,4-dimetoxibenzoil)-3-((S)-1-hidroximetil-2-metilpropilamino)acrilato de etilo (3,48 g). Éste se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 9

Síntesis de 2-(5-(3-cloro-2-fluorobencil)-2,4-dimetoxibenzoil)-3-((S)-1-(terc-butildimetil-silaniloximetil)-2-metilpropilamino)acrilato de etilo

5



En una atmósfera de nitrógeno, se añadieron 2-(5-(3-cloro-2-fluorobencil)-2,4-dimetoxibenzoil)-3-((S)-1-hidroximetil-2-metilpropilamino)acrilato de etilo obtenido en la Etapa 8 que se ha mencionado anteriormente e imidazol (646 mg) a THF (9,4 ml). A la solución se le añadió gota a gota una solución (2,39 g) de cloruro de terc-butildimetilsililo en tolueno al 50 % a 50 °C-70 °C. Después de la finalización de la adición gota a gota, la mezcla se agitó a 50 °C-70 °C durante 3 h, y la finalización de la reacción se confirmó por HPLC. La mezcla de reacción se enfrió, se añadieron THF (19 ml) y salmuera al 10 % (24 ml) y, después de la agitación, la mezcla se repartió. La capa orgánica se lavó dos veces con salmuera al 10 % (24 ml). Después del lavado, el THF se evaporó a presión reducida, al residuo concentrado se le añadió tolueno (21 ml), y la mezcla se concentró de nuevo a presión reducida para dar un producto en bruto. Éste se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano (1v/2v)) para dar 2-(5-(3-cloro-2-fluorobencil)-2,4-dimetoxibenzoil)-3-((S)-1-(terc-butildimetilsilaniloximetil)-2-metilpropilamino)acrilato de etilo (3,62 g, rendimiento del 79,7 %, a partir del ácido 5-(3-cloro-2-fluorobencil)-2,4-dimetoxibenzoico obtenido en la Etapa 4) en forma de un aceite de color amarillo.

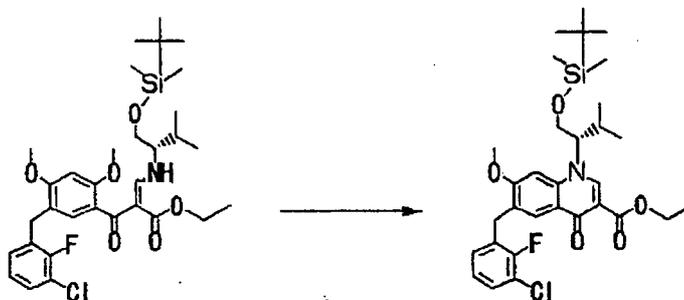
15

20

Etapa 10

Síntesis de éster etílico del ácido 1-[(S)-1-(terc-butildimetilsilaniloximetil)-2-metilpropil]-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico

25



En una atmósfera de nitrógeno, se añadió 2-(5-(3-cloro-2-fluorobencil)-2,4-dimetoxibenzoil)-3-((S)-1-(terc-butildimetilsilaniloximetil)-2-metilpropilamino)acrilato de etilo (2,0 g) a tolueno (12 ml), y se añadieron carbonato potásico (444 mg) y bromuro de tetra-n-butilfosfonio (1,09 g). Después de agitar a 110 °C durante 22 h, se añadieron bromuro de tetra-n-butilfosfonio (0,55 g), y después carbonato potásico (44 mg), y la finalización de la reacción se confirmó por HPLC. La mezcla de reacción se enfrió, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadieron THF (16 ml) y salmuera al 10 % (16 ml). La mezcla se agitó y se repartió. La capa orgánica se lavó dos veces con salmuera al 10 % (16 ml). Después del lavado, el THF se evaporó a presión reducida para dar éster etílico del ácido 1-[(S)-1-(terc-butildimetil-silaniloximetil)-2-metilpropil]-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico en bruto en forma de un sólido. Éste se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano (2v/3v)) para dar éster etílico del ácido 1-[(S)-1-(terc-butildimetil-silaniloximetil)-2-metilpropil]-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (937 mg, rendimiento del 49,6 %) en forma de un sólido de color amarillo-blanco.

30

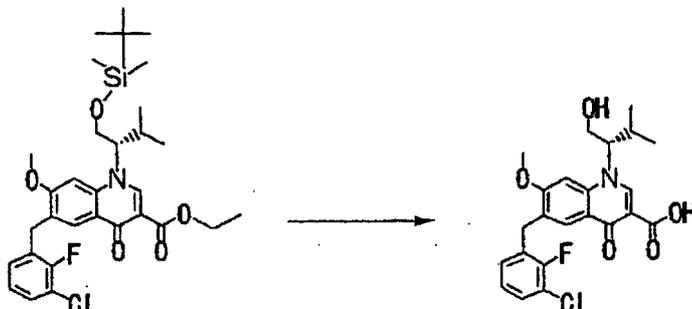
35

40

Etapa 11

Síntesis de ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[(S)-1-hidroxitil-2-metilpropil]-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico

5

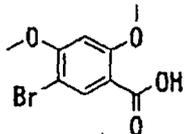
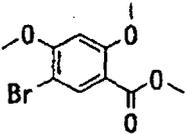
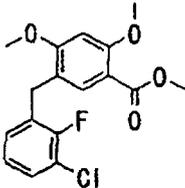


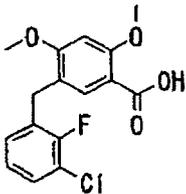
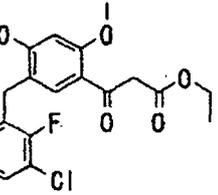
Se añadió éster etílico del ácido 1-[(S)-1-(terc-butildimetil-silaniloximetil)-2-metilpropil]-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (900 mg) a alcohol isopropílico (3,6 ml), y se añadió hidróxido sódico 1 N (3,6 ml). Después de agitar a 70 °C durante 3 h, la finalización de la reacción se confirmó por HPLC. La mezcla de reacción se enfrió y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió n-Heptano (5 ml) y, después de la agitación, la mezcla se repartió. La capa acuosa se lavó con n-heptano (5 ml). A la capa acuosa se le añadió ácido clorhídrico al 35 % (400 mg), se añadió metilisopropilcetona (10 ml) y, después de la agitación, la mezcla se repartió. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa al 8,5 % de hidrogenocarbonato sódico (5 ml) (3 veces), ácido clorhídrico 0,5 N (5 ml) que contenía cloruro sódico (250 mg) y salmuera al 10 % (5 ml). Después del lavado, la metilisopropilcetona se evaporó a presión reducida para dar ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[(S)-1-hidroxitil-2-metilpropil]-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (680 mg, rendimiento del 99,3 %) en forma de un sólido de color amarillo-blanco.

El compuesto obtenido en el Ejemplo 1, Etapa 11 se identificó como el compuesto (10).

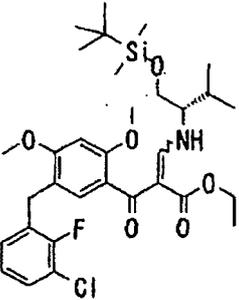
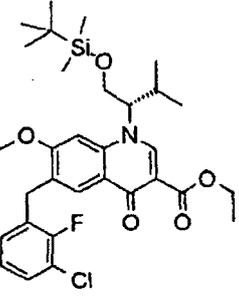
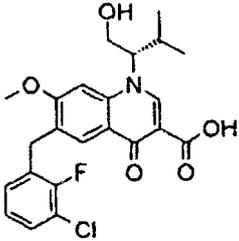
Los datos de propiedad del compuesto del título en cada etapa son como se indican a continuación.

[Tabla 1]

Fórmula estructural	¹ H RMN	MS (ESI) M+
 <p>(Etapa 1)</p>	(DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ (ppm): 3,91 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 6,78 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 12,47 (s, 1H).	261
 <p>(Etapa 2)</p>	(DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ (ppm): 3,75 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 6,80 (s, 1H), 7,86 (s, 1H).	275
 <p>(Etapa 3)</p>	(DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ (ppm): 3,71 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 6,71 (s, 1H), 7,06-7,16(m, 2H), 7,34-7,48 (m, 1H), 7,51 (s, 1H).	339

 <p>(Etapa 4)</p>	<p>(DMSO-d₆ 300 MHz) δ (ppm): 3,86 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 7,09-7,16 (m, 2H), 7,39-7,46 (m, 1H), 7,69 (s, 1H).</p>	325
 <p>(Etapa 6)</p>	<p>(DMSO-d₆ 400 MHz) δ (ppm): 1,21 (t, 3H, J = 14,4 Hz), 3,83 (s, 2H), 3,85-3,90(m, 8H), 4,07 (c, 2H, J = 14,4 Hz), 6,72 (s, 1H), 7,10-7,15 (m, 2H), 7,42-7,45 (m, 1H), 7,52 (s, 1H).</p>	395

[Tabla 2]

Fórmula estructural	¹ H RMN	MS (ESI) M+
 <p>(Etapa 9)</p>	<p>(DMSO-d₆ 400 MHz) δ (ppm): 0,00-0,01 (m, 6H), 0,79-1,00 (m, 10H), 0,85 (s, 9H), 1,88-1,94 (m, 1H), 3, 30-3, 34 (m, 1H), 3,60-3,90 (m, 6H), 3,62 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 6,58 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,10-7,15 (m, 2H), 7,38-7,42 (m, 1H), 7,91 (d, 1H, J = 10,5 Hz).</p>	622
 <p>(Etapa 10)</p>	<p>(DMSO-d₆ 300 MHz) δ (ppm): 0,00 (d, 6H, J = 3,4 Hz), 0,81 (s, 9H), 0,85 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 1,25 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 1,33(t, 3H, J = 7,1 Hz), 2,40-2,48 (m, 1H), 3,93-3,97 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 4, 09-4, 15 (m, 3H), 4,20-4,33(m, 2H), 4,80-4,82 (m, 1H), 7,23-7,36(m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,53-7,57(m, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,66 (s, 1H).</p>	590
 <p>(Etapa 11)</p>	<p>(DMSD-d₆ 300 MHz) δ (ppm): 0,73 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 1,16 (d, 3H, J = 6,4 Hz), 2,30-2,55 (m, 1H), 3, 75-3,85 (m, 1H), 3,95-4,10 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 4,12 (s, 2H), 4,80-4,95 (m, 1H), 5,15-5,25 (m, 1H). 7,10-7,20(m, 1H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,40-7,55(m, 2H), 8,05 (s, 1H), 8,89 (s, 1H) 15,4 (s, 1H).</p>	448

5 Las condiciones del análisis de HPLC usadas en el Ejemplo 1 que se ha mencionado anteriormente se describen a continuación.

ES 2 531 190 T3

Condiciones del análisis de HPLC

Método de análisis 1 (Ejemplo 1, Etapa 1 - Etapa 3)

5 Condiciones de análisis

columna: AM-302 5 μm (150 mm x 4,6 mm d.i.) (YMC)
 temperatura de la columna: 40 $^{\circ}\text{C}$
 fase móvil: fase móvil A: solución acuosa al 0,01 % de TFA (ácido trifluoroacético)
 fase móvil B: programa de gradiente de solución al 0,01 % de TFA y acetonitrilo

10

[Tabla 3]

tiempo (min)	0	5	15	20	35	45	55	56	65
fase móvil A	70	70	50	50	30	20	20	70	detenida
fase móvil B	30	30	50	50	70	80	80	30	

caudal: 1,0 ml/min
 detección: UV 220 nm
 tiempo de análisis: 55 min

15

Método de análisis 2 (Ejemplo 1, Etapa 4 - Etapa 8)

20 Condiciones de análisis

columna: Inertsil ODS-80A 5 μm (150 mm x 4,6 mm d.i.) (GL Sciences Inc)
 temperatura de la columna: 40 $^{\circ}\text{C}$
 fase móvil: fase móvil A: solución acuosa al 0,01 % de TFA
 fase móvil B: programa de gradiente de solución al 0,01 % de TFA y acetonitrilo

25

[Tabla 4]

tiempo (min)	0	5	15	20	35	45	55	56	65
fase móvil A	70	70	50	50	30	20	20	70	detenida
fase móvil B	30	30	50	50	70	80	80	30	

caudal: 1,0 ml/min
 detección: UV 220 nm
 tiempo de análisis: 55 min

30

Método de análisis 3 (Ejemplo 1, Etapa 9 - Etapa 11)

35 Condiciones de análisis

columna: Inertsil ODS-80A 5 μm (150 mm x 4,6 mm d.i.) (GL Sciences Inc)
 temperatura de la columna: 40 $^{\circ}\text{C}$
 fase móvil: fase móvil A: solución acuosa al 0,01 % de TFA
 fase móvil B: programa de gradiente de solución al 0,01 % de TFA y acetonitrilo

40

[Tabla 5]

tiempo (min)	0	5	15	20	35	45	65	66	75
fase móvil A	70	70	50	50	30	20	20	70	detenida
fase móvil B	30	30	50	50	70	80	80	30	

caudal: 1,0 ml/min
 detección: UV 220 nm
 tiempo de análisis: 65 min

45

Después, se explican específicamente el compuesto de la presente invención representado por la fórmula [I], que es útil como un intermedio sintético para un agente anti-VIH que tiene una actividad inhibidora de la integrasa y un método de producción del mismo, y un método de producción del agente anti-VIH usando el intermedio sintético. Sin embargo, la presente invención no se limita por estos Ejemplos.

50

(Ejemplo 2)

Etapa I

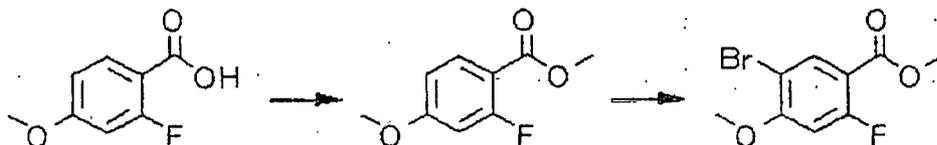
5 Síntesis de bromuro de 3-cloro-2-fluorobencilcinc



10 En una atmósfera de argón, se suspendió un polvo de cinc (3,18 g) en tetrahidrofurano (8 ml), se añadieron sucesivamente 1,2-dibromoetano (0,061 g, 0,32 mmol) y cloruro de trimetilsililo (0,071 g, 0,65 mmol) a 60 °C, y la mezcla se agitó durante 30 min. A la solución que se ha preparado anteriormente se le añadió gota a gota una solución de bromuro de 3-cloro-2-fluorobencilo (7,48 g, 32,5 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a 60 °C. La mezcla se agitó adicionalmente con calentamiento durante 1 h para dar una solución de bromuro de 3-cloro-2-fluorobencilcinc en tetrahidrofurano.

15 Etapa II

Síntesis de éster metílico del ácido 5-bromo-2-fluoro-4-metoxibenzoico



20 Mientras se agitaba en refrigeración con hielo, se añadió gota a gota ácido sulfúrico conc. (14 ml) a metanol (840 ml). Después, se añadió ácido 2-fluoro-4-metoxibenzoico (70,0 g) y la mezcla se agitó a 65 °C durante 14 h. Después de enfriar la mezcla de reacción, a la misma se le añadió gota a gota bromo (152 g) con agitación en refrigeración con hielo. Después de la adición gota a gota, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. Se añadieron sucesivamente agua (840 ml) y sulfito sódico (71,9 g). Después de la adición, la mezcla se agitó adicionalmente durante 2 h, y los cristales precipitados se recogieron por filtración. Los cristales filtrados se lavaron dos veces con agua (210 ml) y se disolvieron en tolueno (560 ml). La solución de tolueno se lavó sucesivamente con una solución acuosa al 5 % de hidrogenocarbonato sódico (280 ml) y agua (280 ml, dos veces).

30 La capa orgánica se concentró a presión reducida y al residuo se le añadió 1-metil-2-pirrolidinona (700 ml) para dejar que la disolución diera una solución de éster metílico del ácido 5-bromo-2-fluoro-4-metoxibenzoico.

El compuesto se identificó como el compuesto del título por HPLC.

35 Condiciones HPLC:

columna: Inertsil ODS-80A (4,6 x 150 mm)(GL Sciences, Inc.)

fase móvil A: solución acuosa al 0,01 % de TFA

fase móvil B: solución al 0,01 % de TFA-MeCN

40 caudal: 1 ml/min

temperatura de la columna: 40 °C

tiempo de análisis: 35 min

gradiente

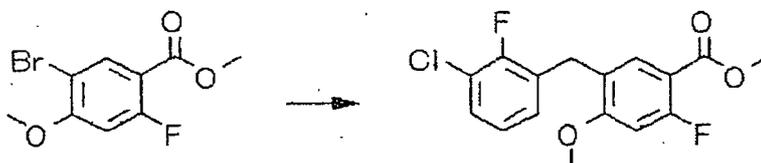
tiempo (min): 0 10 20 35 36 45

45 fase móvil A: 70 50 20 20 70 Detención

fase móvil B: 30 50 80 80 30 Detención

Etapa III

50 Síntesis de éster metílico del ácido 5-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-fluoro-4-metoxibenzoico



En una atmósfera de nitrógeno, se añadieron sucesivamente tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (6,63 g) y trifenilfosfina (5,98 g) a 1-metil-2-pirrolidinona (350 ml) con agitación a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadieron sucesivamente gota a gota una solución de éster metílico del ácido 5-bromo-2-fluoro-4-metoxibenzoico preparada en el Ejemplo 2, Etapa II, en 1-metil-2-pirrolidinona y una solución de bromuro de 3-cloro-2-fluorobencilcinc preparada en el Ejemplo 2, Etapa I, en tetrahidrofurano. Después de la adición gota a gota, la mezcla se agitó a 85 °C durante 2 h y se enfrió. A la mezcla de reacción se le añadieron tolueno (560 ml) y una solución acuosa al 12,5 % de cloruro de amonio (980 ml) y la mezcla se agitó. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa al 25 % de cloruro de amonio (490 ml), una solución acuosa al 2 % de etilendiamina (490 ml, dos veces) y salmuera al 10 % (490 ml, dos veces). Después del lavado, el disolvente se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadieron acetato de etilo (105 ml) y heptano (420 ml) para permitir la recristalización para dar éster metílico del ácido 5-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-fluoro-4-metoxibenzoico (106,8 g, rendimiento del 79,4 %).

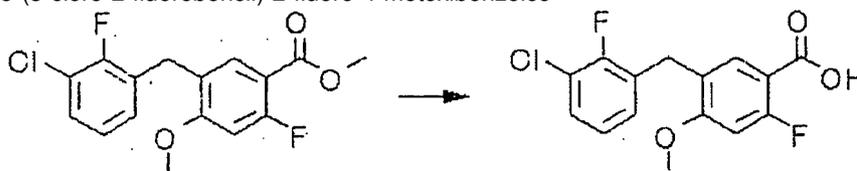
¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) (δ) ppm: 3,79 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,96 (s, 2H), 7,03 (d, 1 H, J = 12,8 Hz), 7,14(m, 2H), 7,45(m,1H), 7,64 (d, 1H, J = 8,1 Hz). MS (ESI): M+327

(Ejemplo 3)

Síntesis de ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-((S)-1-hidroxi metil-2-metilpropil)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina)-3-carboxílico

Etapa IV

Síntesis de ácido 5-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-fluoro-4-metoxibenzoico



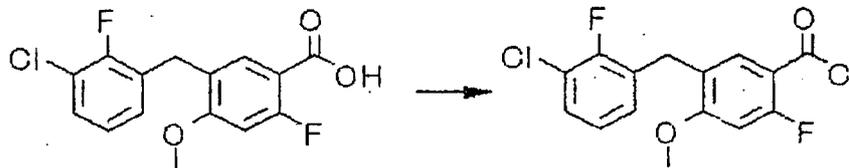
Se disolvió éster metílico del ácido 5-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-fluoro-4-metoxibenzoico (100 g) obtenido en el Ejemplo 2, Etapa III en 1-metil-2-pirrolidinona (500 ml), y se añadió gota a gota con agitación una solución alcalina acuosa al 2,5 % V/P preparada a partir de una solución acuosa 8 N de hidróxido sódico (54,7 ml) y agua (192,6 ml) a temperatura ambiente. Después de la adición gota a gota, la mezcla se agitó durante 3,5 h y se acidificó mediante la adición gota a gota de ácido clorhídrico 2 N (240 ml) con agitación a temperatura ambiente. Los cristales precipitados se agitaron durante 2 h y recogieron por filtración. El filtrado se lavó con una solución acuosa al 50 % de metanol (100 ml) y se secó a una temperatura externa de 70 °C para dar ácido 5-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-fluoro-4-metoxibenzoico (89,4 g, rendimiento del 93,4 %).

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) (δ) ppm: 3,85 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 6,98 (d, 1H, J = 12,8 Hz), 7,15(m,2H), 7,44(m,1H), 7,60 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 12,8 (s, 1H).

MS (ESI): M+313

Etapa V

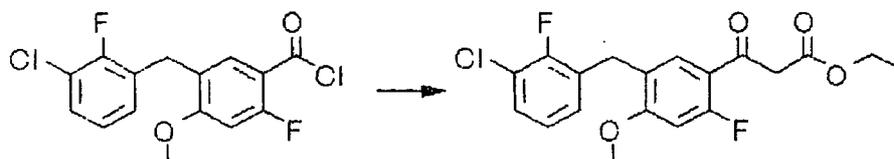
Síntesis de cloruro de 5-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-fluoro-4-metoxibenzoilo



Se suspendió ácido 5-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-fluoro-4-metoxibenzoico (10 g) obtenido en la Etapa IV en tolueno (50 ml), y se añadió gota a gota cloruro de tionilo (4,56 g) a 65 °C-75 °C. Después de la adición gota a gota, la mezcla se agitó durante 1 h y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió tolueno (30 ml), y la mezcla se concentró de nuevo a presión reducida. El residuo se disolvió en tolueno (30 ml) para dar una solución de cloruro de 5-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-fluoro-4-metoxibenzoilo en tolueno. Éste se identificó como el compuesto del título por HPLC. Condiciones HPLC: Iguales que las condiciones HPLC en el Ejemplo 2, Etapa II que se ha mencionado anteriormente, excepto que se usó una solución al 10 % de dietilamina-MeCN como fase móvil B. Por consiguiente, se detectó una forma dietilamida del compuesto del título.

Etapa VI-2

Síntesis de éster etílico del ácido 3-(5-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-fluoro-4-metoxifenil)-3-oxopropiónico



5

Se añadieron sucesivamente trietilamina (9,71 g) y cloruro de magnesio (7,61 g) a una suspensión de etil malonato potásico (10,8 g) en tetrahidrofurano con agitación a temperatura ambiente. Después de agitar a 60 °C-70 °C durante 1,5 h, se añadió gota a gota una solución de cloruro de 5-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-fluoro-4-metoxibenzoilo preparada en la Etapa V en tolueno, y la mezcla se agitó adicionalmente durante 30 min. Después de un periodo de refrigeración, a la mezcla de reacción se le añadieron tolueno (50 ml) y ácido clorhídrico 2 N (60 ml), y la mezcla se agitó durante 1 h. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua (50 ml), hidrogenocarbonato sódico al 5 % (50 ml, dos veces) y agua (50 ml) de nuevo, y la capa orgánica se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió tolueno (50 ml), y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tolueno (50 ml) para dar una solución de éster etílico del ácido 3-(5-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-fluoro-4-metoxifenil)-3-oxopropiónico en tolueno. Éste se identificó como el compuesto del título por HPLC.

10

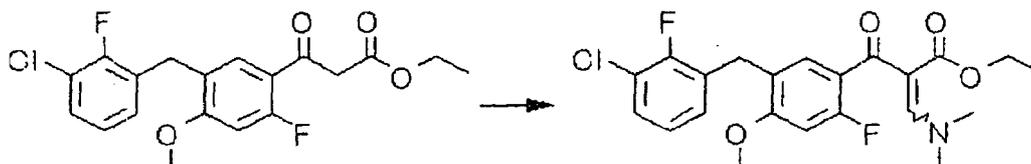
15

Condiciones HPLC: Iguales que las condiciones HPLC en el Ejemplo 2, Etapa II que se ha mencionado anteriormente, excepto que se usó una solución al 10 % de dietilamina-MeCN como fase móvil B. Por consiguiente, se detectó una forma dietilamida del compuesto del título.

20

Etapa VIII

Síntesis de éster etílico del ácido 2-(5-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-fluoro-4-metoxibenzoil)-3-dimetilaminoacrílico



25

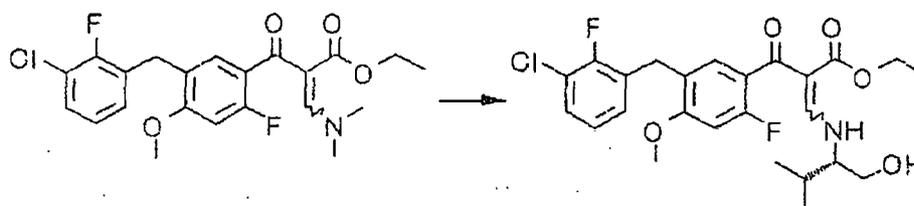
A una solución de éster etílico del ácido 3-(5-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-fluoro-4-metoxifenil)-3-oxopropiónico preparado en la Etapa VI-2 en tolueno se le añadió gota a gota a 75 °C-85 °C N,N-dimetilformamida dimetil acetal (5,08 g) con agitación, y la mezcla se agitó durante 3 h. Después de un periodo de refrigeración, se obtuvo una solución de éster etílico del ácido 2-(5-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-fluoro-4-metoxibenzoil)-3-dimetilaminoacrílico en tolueno. Éste se identificó como el compuesto del título por HPLC.

30

Condiciones HPLC: Iguales que las condiciones HPLC en el Ejemplo 2, Etapa II que se ha mencionado anteriormente.

Etapa IX

Síntesis de éster etílico del ácido 2-(5-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-fluoro-4-metoxibenzoil)-3-((S)-1-hidroximetil-2-metilpropilamino)-acrílico



40

A una solución de éster etílico del ácido 2-(5-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-fluoro-4-metoxibenzoil)-3-dimetilaminoacrílico preparado en la Etapa VIII en tolueno se le añadió (S)-2-amino-3-metilbutan-1-ol (3,96 g) con agitación a temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 min, se añadió ácido clorhídrico 1 N (60 ml), y la mezcla se agitó adicionalmente durante 1 h. La capa orgánica se separó y se lavó sucesivamente con agua (60 ml), hidrogenocarbonato sódico al 5 % (60 ml) y agua (60 ml). La capa orgánica se concentró a presión reducida, al residuo se le añadió N,N-dimetilformamida (40 ml), y la mezcla se concentró de nuevo a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (50 ml) para dar una solución de éster etílico del ácido 2-(5-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-fluoro-4-metoxibenzoil)-3-((S)-1-hidroximetil-2-metilpropilamino)acrílico en N,N-dimetilformamida. Éste

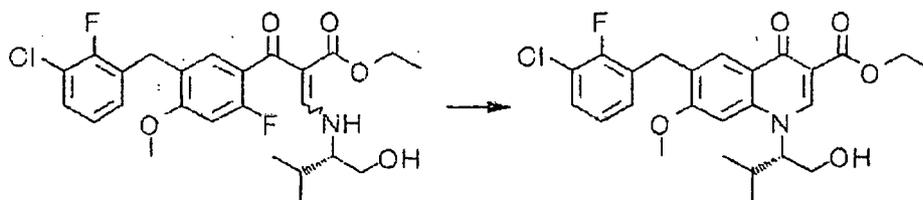
45

se identificó como el compuesto del título por HPLC.

Condiciones HPLC: Iguales que las condiciones HPLC en el Ejemplo 2, Etapa II que se ha mencionado anteriormente.

5 Etapa X

Síntesis de éster etílico del ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-((S)-1-hidroximetil-2-metilpropil)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina)-3-carboxílico



10

A una solución de éster etílico del ácido 2-(5-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-fluoro-4-metoxibenzoil)-3-((S)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)acrílico preparado en la Etapa IX en N,N-dimetilformamida se le añadió carbonato potásico anhidro (4,86 g) con agitación a temperatura ambiente. Después de agitar a 95 °C-105 °C durante 6 h, se añadieron sucesivamente gota a gota N,N-dimetilformamida (10 ml) y agua (50 ml) a 65 °C-75 °C para permitir la cristalización. Después de agitar durante 1 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se agitó adicionalmente durante 1 h. Se añadió más cantidad de agua (20 ml) y, después de agitar durante 1 h, y la mezcla se filtró, y el residuo se lavó sucesivamente con una solución acuosa al 50 % de N,N-dimetilformamida (20 ml) y agua (20 ml) y se secó al vacío para dar éster etílico del ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-((S)-1-hidroximetil-2-metilpropil)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina)-3-carboxílico (13,5 g).

15

20

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) (δ) ppm: 0,74 (d, 2H, J = 6,6 Hz), 1,14 (d, 2H, J = 6,6 Hz), 1,26(t,3H, J = 7,2 Hz), 2,29(m,1H), 3,78(m,1H), 3,94(m,1H), 3,98 (s, 3H), 4,04 (s, 2H), 4,20(c,2H, J = 7,0 Hz), 4,63(m,1H) 5,11 (s, 1H), 7,21(m,3H), 7,47(m,1H), 7,88 (s, 1H), 8,62 (s, 1H).

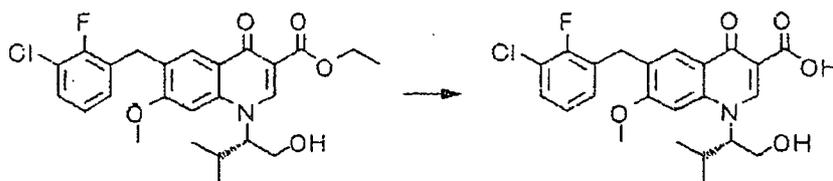
MS (ESI): M+476

25

Etapa XI

Síntesis de ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-((S)-1-hidroximetil-2-metilpropil)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina)-3-carboxílico

30



Se suspendió éster etílico del ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-((S)-1-hidroximetil-2-metilpropil)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina)-3-carboxílico (5,0 g) en etanol (30 ml), y se añadió gota a gota una solución alcalina acuosa al 1,5 % V/P preparada a partir de una solución acuosa 8 N de hidróxido sódico (30 ml) y agua (5,53 ml) con agitación a temperatura ambiente. Después de agitar a 45 °C-55 °C durante 30 min, la mezcla se enfrió y se añadió gota a gota ácido clorhídrico 2 N (7,88 ml) con agitación a temperatura ambiente. Después, se añadió un cristal sembrado (5 mg) del compuesto del título, y la mezcla se agitó adicionalmente durante 1 h. Después de la filtración, el residuo se lavó con etanol al 60 % (10 ml) y se secó al vacío para dar ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-((S)-1-hidroximetil-2-metilpropil)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina)-3-carboxílico (4,34 g, rendimiento del 92,9 %) que tenía un punto de fusión de 166°C.

35

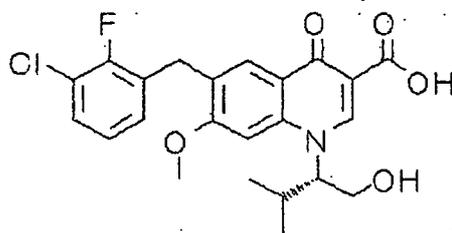
40

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) (δ) ppm: 0,73 (d, 2H, J = 6,6 Hz), 1,16 (d, 2H, J=6,2 Hz), 2,48(m,1H), 3,78(m,1H), 3,98(m,1H), 4,03 (s, 3H), 4,11 (s, 2H), 4,87(m,1H), 5,19 (s, 1H), 7,22(m,2H), 7,48(m,2H), 8,04 (s, 1H), 8,88 (s, 1H).

MS (ESI): M+448

45

Síntesis de ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-((S)-1-hidroximetil-2-metilpropil)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina)-3-carboxílico

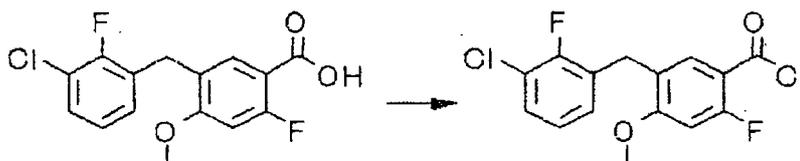


5 Se disolvió ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-((S)-1-hidroximetil-2-metilpropil)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina)-3-carboxílico (8 g) obtenido en la Etapa XI en éster isobutílico del ácido acético (40 ml) a 110 °C-120 °C y, después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió un cristal sembrado (8 mg) del compuesto del título. Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 h, los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con éster isobutílico del ácido acético (8 ml) y se secaron al vacío para dar ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-((S)-1-hidroximetil-2-metilpropil)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina)-3-carboxílico (6,99 g, tasa de recuperación al 87,4 %).

(Ejemplo 4)

15 Etapa V

Síntesis de cloruro de 5-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-fluoro-4-metoxibenzoílo



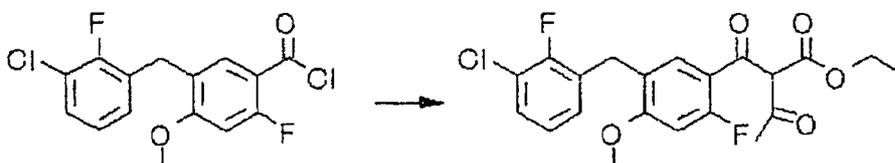
20 Se suspendió ácido 5-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-fluoro-4-metoxibenzoico (10 g) en tolueno (50 ml) con agitación a temperatura ambiente, se añadió gota a gota cloruro de tionilo (4,57 g) a 65 °C-75 °C, y la mezcla se agitó durante 1,5 h. Después de un periodo de refrigeración, el disolvente se concentró a presión reducida, al residuo se le añadió tolueno (50 ml), y la mezcla se concentró de nuevo a presión reducida. El residuo se disolvió en tolueno (20 ml) para dar una solución de cloruro de 5-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-fluoro-4-metoxibenzoílo en tolueno. Éste se identificó como el compuesto del título por HPLC.

25 Condiciones HPLC: Iguales que las condiciones HPLC en el Ejemplo 2, Etapa II que se ha mencionado anteriormente, excepto que se usó una solución al 10 % de dietilamina-MeCN como fase móvil B. Por consiguiente, se detectó una forma dietilamida del compuesto del título.

30

Etapa VI-1

Síntesis de éster etílico del ácido 2-(5-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-fluoro-4-metoxibenzoil)-3-oxobutírico



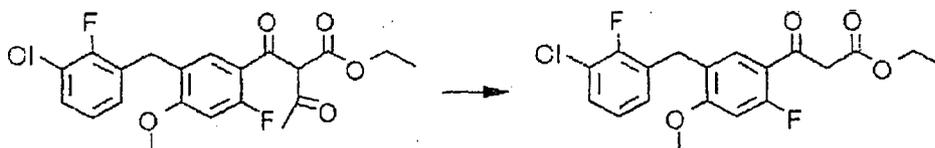
35 Se añadió óxido de bario (6,54 g) a una solución mixta de agua (0,69 g) y tolueno (100 ml) con agitación en refrigeración con agua, y la mezcla se agitó durante 2 h. Después, se añadió una solución de éster etílico del ácido acetoacético (4,99 g) en tolueno (5 ml) en refrigeración con agua, y la mezcla se agitó durante 2 h. Se añadió de nuevo una solución (20 ml) de cloruro de 5-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-fluoro-4-metoxibenzoílo obtenida de la misma manera que en el Ejemplo 3 ó 4, Etapa V, en tolueno con agitación en refrigeración con hielo. Después de agitar durante 1 h, se añadió gota a gota ácido clorhídrico 0,5 N (100 ml), y la mezcla se agitó adicionalmente durante 2 h. La capa orgánica se separó, se lavó 3 veces con salmuera al 20 % (50 ml) y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió etanol (100 ml), y la mezcla se concentró de nuevo a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol (100 ml) para dar una solución de éster etílico del ácido 2-(5-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-fluoro-4-metoxibenzoil)-3-oxobutírico en etanol. Éste se identificó como el compuesto del título por HPLC.

45 Condiciones HPLC: Iguales que las condiciones HPLC en el Ejemplo 2, Etapa II que se ha mencionado anteriormente, excepto que se usó una solución al 10 % de dietilamina-MeCN como fase móvil B. Por consiguiente,

se detectó una forma dietilamida del compuesto del título.

Etapa VII

- 5 Síntesis de éster etílico del ácido 3-(5-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-fluoro-4-metoxifenil)-3-oxopropiónico

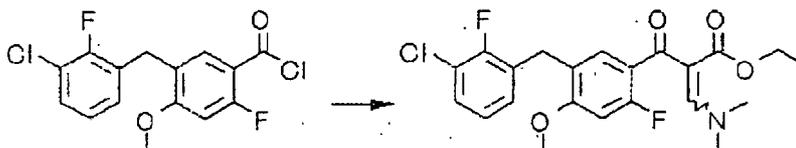


- 10 A una solución de éster etílico del ácido 2-(5-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-fluoro-4-metoxibenzoil)-3-oxobutírico preparado en la Etapa VI-1 en etanol se le añadieron sucesivamente agua (5 ml) y acetato sódico (7,87 g) con agitación a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 4 días. A la suspensión de reacción se le añadió agua (20 ml) a 70 °C y, después de la confirmación de la disolución, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió un cristal sembrado (10 mg) del compuesto del título y, después de agitar durante 1 h, se añadió de nuevo agua (75 ml), y la mezcla se agitó durante 4 h. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con etanol al 50 % (20 ml) y se secaron al vacío para dar éster etílico del ácido 3-(5-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-fluoro-4-metoxifenil)-3-oxopropiónico (10,3 g, rendimiento del 84,5 %). Éste se identificó como el compuesto del título por HPLC. Condiciones HPLC: Iguales que las condiciones HPLC en el Ejemplo 2, Etapa II que se ha mencionado anteriormente.

20 (Ejemplo 5)

Etapa XII

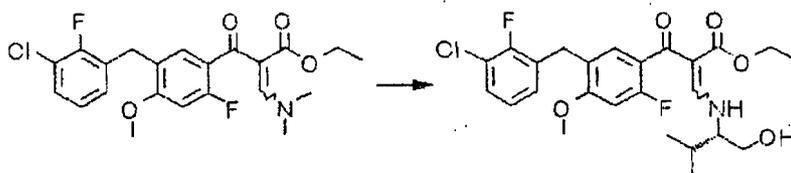
- 25 Síntesis de éster etílico del ácido 2-(5-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-fluoro-4-metoxibenzoil)-3-dimetilaminoacrílico



- 30 En una atmósfera de nitrógeno, se disolvieron éster etílico del ácido 3-dimetilaminoacrílico (1,0 g) y N,N-diisopropilamina (1,07 g) en tolueno (6,0 ml), y se añadió gota a gota una solución de cloruro de 5-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-fluoro-4-metoxibenzoil obtenida de la misma manera que en el Ejemplo 3 ó 4, Etapa V, en tolueno a 75 °C. Después de la adición gota a gota, la mezcla se agitó durante 6 h, y se calentó adicionalmente a reflujo durante 5 h. Después de un periodo de refrigeración, se obtuvo una solución de éster etílico del ácido 2-(5-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-fluoro-4-metoxibenzoil)-3-dimetilaminoacrílico en tolueno. Éste se identificó como el compuesto del título por HPLC.
- 35 Condiciones HPLC: Iguales que las condiciones HPLC en el Ejemplo 2, Etapa II que se ha mencionado anteriormente.

Etapa XIII

- 40 Síntesis de éster etílico del ácido 2-(5-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-fluoro-4-metoxibenzoil)-3-((S)-1-hidroximetil-2-metilpropilamino)acrílico



- 45 A una solución de éster etílico del ácido 2-(5-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-fluoro-4-metoxibenzoil)-3-dimetilaminoacrílico preparado en la Etapa XII en tolueno se le añadió (S)-2-amino-3-metilbutan-1-ol (3,96 g) con agitación a temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 min, se añadió ácido clorhídrico 1 N (60 ml), y la mezcla se agitó adicionalmente durante 1 h. La capa orgánica se separó y se lavó sucesivamente con agua (60 ml), hidrogenocarbonato sódico al 5 % (60 ml) y agua (60 ml). La capa orgánica se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió N,N-dimetilformamida (40 ml), y la mezcla se concentró de nuevo a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (60 ml) para dar una solución de éster etílico del ácido 2-(5-(3-cloro-2-
- 50

fluorobencil)-2-fluoro-4-metoxibenzoil)-3-((S)-1-hidroximetil-2-metilpropilamino)acrílico en N,N-dimetilformamida. Éste se identificó como el compuesto del título por HPLC.

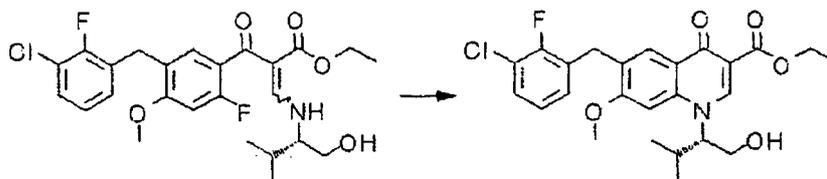
Condiciones HPLC: Iguales que las condiciones HPLC en el Ejemplo 2, Etapa II que se ha mencionado anteriormente.

5

Etapa XIV

Síntesis de éster etílico del ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-((S)-1-hidroximetil-2-metilpropil)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina)-3-carboxílico

10



A una solución de éster etílico del ácido 2-(5-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-fluoro-4-metoxibenzoil)-3-((S)-1-hidroximetil-2-metil-propilamino)acrílico preparado en la Etapa IX o la Etapa III en N,N-dimetilformamida se le añadió carbonato potásico anhidro (4,86 g) con agitación a temperatura ambiente. Después de agitar a 95 °C-105 °C durante 6 h, se añadieron sucesivamente gota a gota N,N-dimetilformamida (10 ml) y agua (50 ml) a 65 °C-75 °C para permitir la cristalización. Después de agitar durante 1 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 1 h. Se añadió más cantidad de agua (20 ml) y, después de agitar durante 1 h, la mezcla se filtró, y el residuo se lavó sucesivamente con una solución acuosa al 50 % de N,N-dimetilformamida (20 ml) y agua (20 ml) y se secó al vacío para dar éster etílico del ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-((S)-1-hidroximetil-2-metilpropil)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina)-3-carboxílico (13,5 g)).

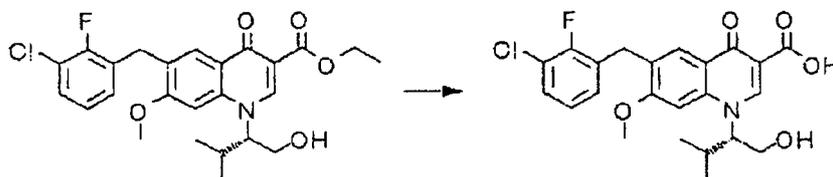
15

20

Etapa XV

Síntesis de ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-((S)-1-hidroximetil-2-metilpropil)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina)-3-carboxílico

25



Se disolvió éster etílico del ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-((S)-1-hidroximetil-2-metilpropil)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina)-3-carboxílico (5,0 g) se disolvió en etanol (30 ml), y se añadió gota a gota una solución alcalina acuosa al 1,5 % V/P a partir de una solución acuosa 8 N de hidróxido sodico (30 ml) y agua (5,53 ml) con agitación a temperatura ambiente. Después de agitar a 45 °C-50 °C durante 30 min, la mezcla se enfrió y se añadió gota a gota ácido clorhídrico 2 N (7,88 ml) con agitación a temperatura ambiente. Después, se añadió un cristal sembrado, y la mezcla se agitó adicionalmente durante 1 h. La mezcla se filtró y el residuo se lavó con etanol al 60 % (10 ml) y se secó al vacío para dar ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-((S)-1-hidroximetil-2-metilpropil)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina)-3-carboxílico (4,23 g, rendimiento del 89,8 %).

30

35

Esta solicitud se basa en unas solicitudes de patente N° 2006-60277 y 2006-60298 presentadas en Japón.

40

Aplicabilidad industrial

El compuesto (2') de la presente invención es particularmente útil como un intermedio sintético para un compuesto que tiene una actividad inhibidora de la integrasa del VIH extremadamente alta (véase, por ejemplo, el documento WO2004/046115).

45

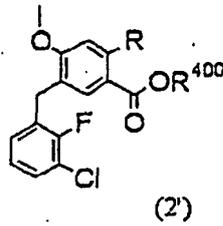
Además, la presente invención puede proporcionar un método de producción de un compuesto que tiene una actividad inhibidora de la integrasa del VIH con un buen rendimiento.

Además, el método de producción de la presente invención es útil como un método para la síntesis industrial en masa debido a que el método no usa un reactivo altamente dañino ni altamente tóxico que recupera una manipulación cuidadosa y puede realizarse en condiciones moderadas.

50

REIVINDICACIONES

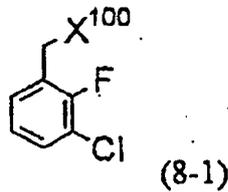
1. Un compuesto representado por la fórmula (2'):



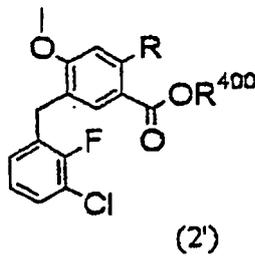
5 en la que R es un átomo de flúor o un grupo metoxi y R⁴⁰⁰ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄, o una sal del mismo.

10 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R es un grupo metoxi, o una sal del mismo.

3. Uso de un compuesto representado por la fórmula (8-1):

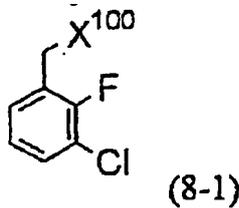


15 en la que X¹⁰⁰ es un átomo de halógeno para la producción de un compuesto representado por la fórmula (2'):

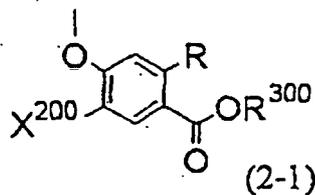


20 en la que R es un átomo de flúor o un grupo metoxi y R⁴⁰⁰ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄, o una sal del mismo.

4. El uso de la reivindicación 3, en donde el uso comprende el compuesto representado por la fórmula (8-1)

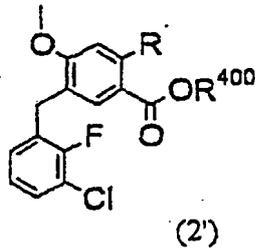


25 y un compuesto representado por la fórmula (2-1):

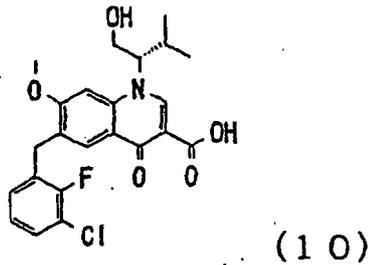


30 en la que R es un átomo de flúor o un grupo metoxi, R³⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄ y X²⁰⁰ es un átomo de halógeno, en presencia de un átomo de metal M¹, para la producción del compuesto representado por la fórmula (2').

5. Uso de un compuesto representado por la fórmula (2'):

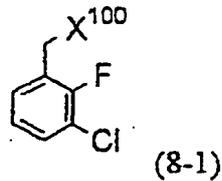


5 en la que R es un átomo de flúor o un grupo metoxi y R⁴⁰⁰ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄, o una sal del mismo, para la producción del compuesto (10):

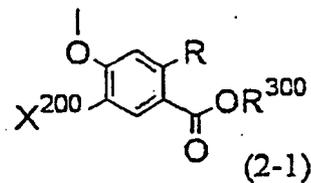


o una sal del mismo.

10 6. El uso de la reivindicación 5 que comprende adicionalmente el uso de un compuesto representado por la fórmula (8-1):

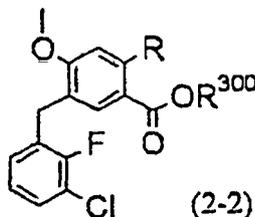


en la que X¹⁰⁰ es un átomo de halógeno, y un compuesto representado por la fórmula (2-1):

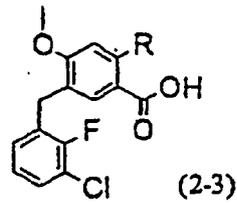


15 en la que R es un átomo de flúor o un grupo metoxi, R³⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄ y X²⁰⁰ es un átomo de halógeno.

7. Uso de un compuesto representado por la fórmula (2-2):

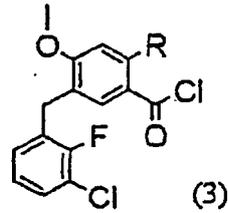


20 en la que R es un átomo de flúor o un grupo metoxi y R³⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄, un compuesto representado por la fórmula (2-3):

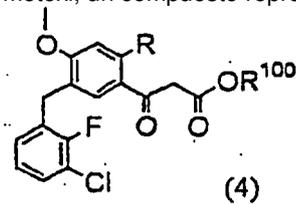


en la que R es un átomo de flúor o un grupo metoxi, o una sal del mismo, un compuesto representado por la fórmula (3):

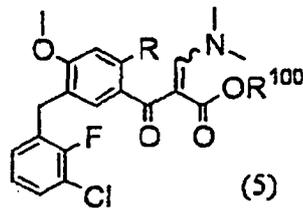
5



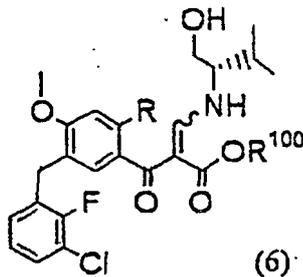
en la que R es un átomo de flúor o un grupo metoxi, un compuesto representado por la fórmula (4):



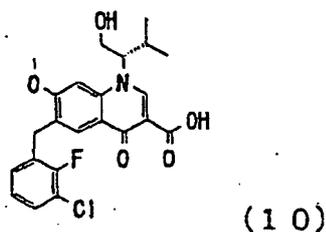
10 en la que R es un átomo de flúor o un grupo metoxi y R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄, o una sal del mismo, un compuesto representado por la fórmula (5):



15 en la que R es un átomo de flúor o un grupo metoxi y R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄, y un compuesto representado por la fórmula (6):



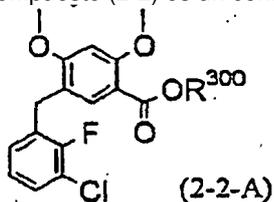
en la que R es un átomo de flúor o un grupo metoxi y R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄, para la producción del compuesto (10):



20

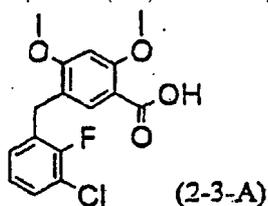
o una sal del mismo.

8. El uso de la reivindicación 7, en el que el compuesto (2-2) es un compuesto representado por la fórmula (2-2-A):

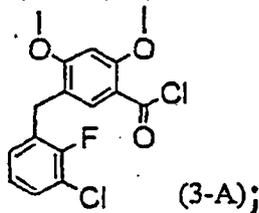


5

en la que R³⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄; el compuesto (2-3) es el compuesto (2-3-A):

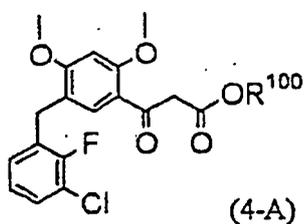


o una sal del mismo; el compuesto (3) es el compuesto (3-A):

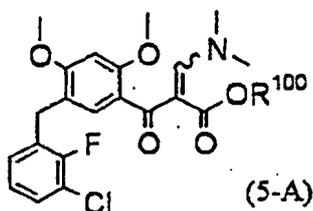


10

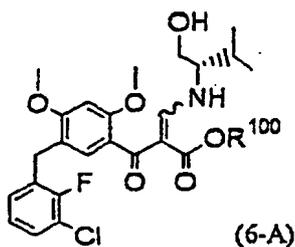
el compuesto (4) es un compuesto representado por la fórmula (4-A):



15 en la que R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄, o una sal del mismo; un compuesto (5) es un compuesto representado por la fórmula (5-A):



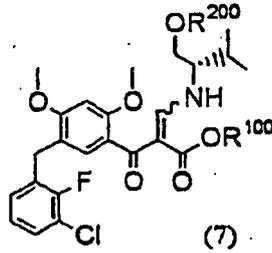
en la que R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄; el compuesto (6) es un compuesto representado por la fórmula (6-A):



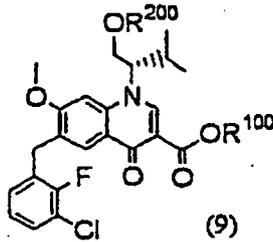
20

en la que R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄; y que comprende adicionalmente el uso de un compuesto representado por

la fórmula (7):

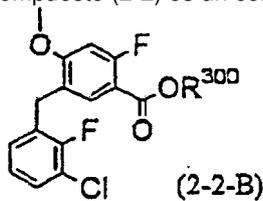


5 en la que R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄ y R²⁰⁰ es un grupo protector hidroxilo, y un compuesto representado por la fórmula (9):

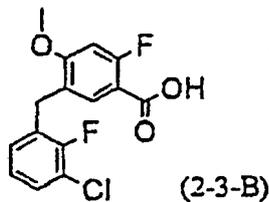


en la que R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄ y R²⁰⁰ es un grupo protector hidroxilo.

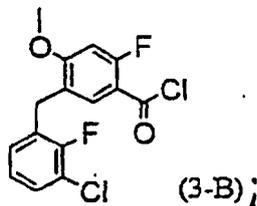
10 9. El uso de la reivindicación 7, en el que el compuesto (2-2) es un compuesto representado por la fórmula (2-2-B):



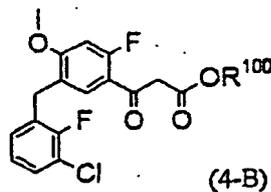
en la que R³⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄; el compuesto (2-3) es el compuesto (2-3-B):



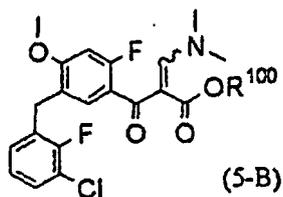
15 o una sal del mismo; el compuesto (3) es el compuesto (3-B):



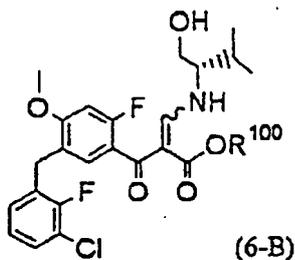
el compuesto (4) es un compuesto representado por la fórmula (4-B):



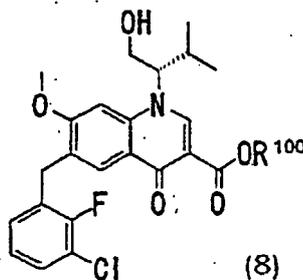
20 en la que R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄, o una sal del mismo; el compuesto (5) es un compuesto representado por la fórmula (5-B):



en la que R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄; el compuesto (6) es un compuesto representado por la fórmula (6-B):

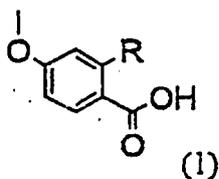


5 en la que R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄; y que comprende adicionalmente el uso de un compuesto representado por la fórmula (8):

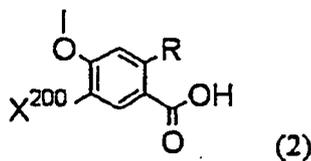


10 en la que R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄.

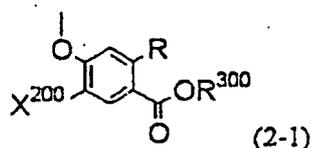
10. El uso de la reivindicación 7, que comprende adicionalmente el uso de un compuesto representado por la fórmula (1):



15 en la que R es un átomo de flúor o un grupo metoxi, o una sal del mismo, un compuesto representado por la fórmula (2):

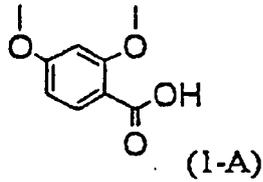


20 en la que R es un átomo de flúor o un grupo metoxi y X²⁰⁰ es un átomo de halógeno, o una sal del mismo, y un compuesto representado por la fórmula (2-1):

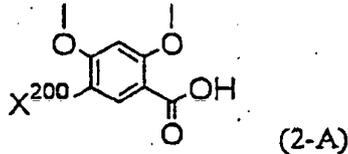


en la que R es un átomo de flúor o un grupo metoxi, R³⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄ y X²⁰⁰ es un átomo de halógeno.

11. El uso de la reivindicación 10, en el que el compuesto (1) es el compuesto (1-A):

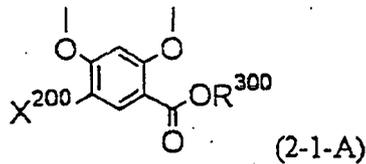


o una sal del mismo; el compuesto (2) es un compuesto representado por la fórmula (2-A):



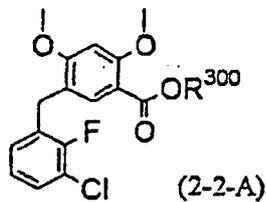
5

en la que X²⁰⁰ es un átomo de halógeno, o una sal del mismo; el compuesto (2-1) es un compuesto representado por la fórmula (2-1-A):



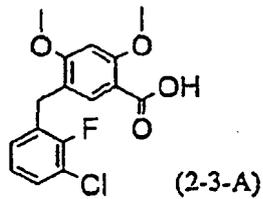
10

en la que R³⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄ y X²⁰⁰ es un átomo de halógeno; el compuesto (2-2) es un compuesto representado por la fórmula (2-2-A):

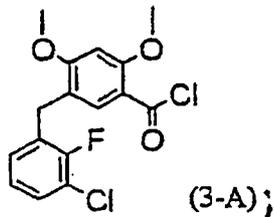


15

en la que R³⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄; el compuesto (2-3) es el compuesto (2-3-A):

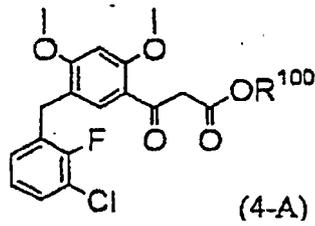


o una sal del mismo; el compuesto (3) es el compuesto (3-A):

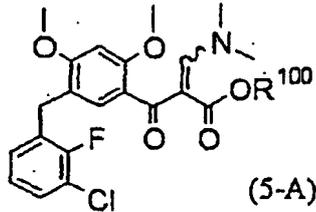


20

el compuesto (4) es un compuesto representado por la fórmula (4-A):

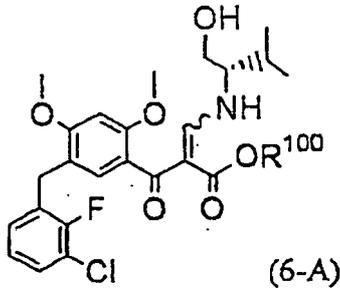


en la que R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄, o una sal del mismo; el compuesto (5) es un compuesto representado por la fórmula (5-A):

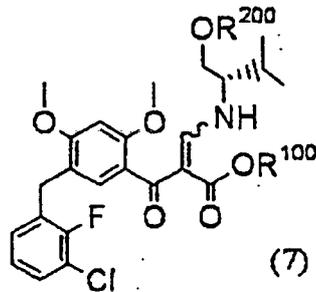


5

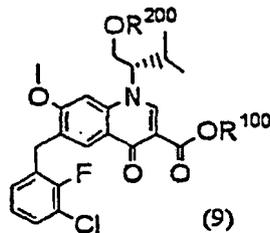
en la que R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄; el compuesto (6) es un compuesto representado por la fórmula (6-A):



10 en la que R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄; y que comprende adicionalmente el uso de un compuesto representado por la fórmula (7):



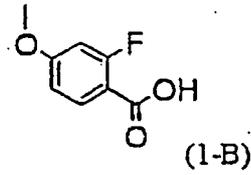
15 en la que R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄ y R²⁰⁰ es un grupo protector hidroxilo, y un compuesto representado por la fórmula (9):



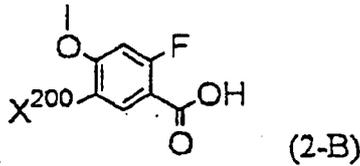
en la que R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄ y R²⁰⁰ es un grupo protector hidroxilo.

20

12. El uso de la reivindicación 10, en el que el compuesto (1) es el compuesto (1-B):

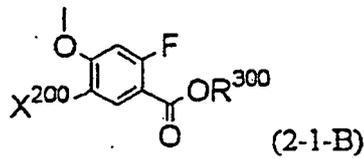


o una sal del mismo; el compuesto (2) es un compuesto representado por la fórmula (2-B):



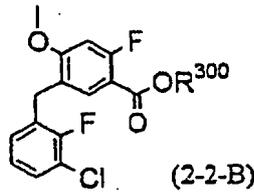
5

en la que X²⁰⁰ es un átomo de halógeno, o una sal del mismo; el compuesto (2-1) es un compuesto representado por la fórmula (2-1-B):



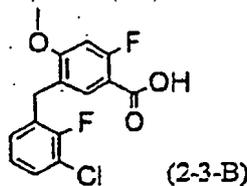
10

en la que R³⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄ y X²⁰⁰ es un átomo de halógeno; el compuesto (2-2) es un compuesto representado por la fórmula (2-2-B):

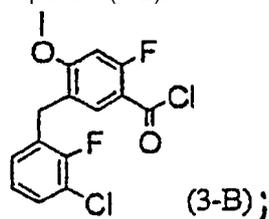


15

en la que R³⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄; el compuesto (2-3) es el compuesto (2-3-B):

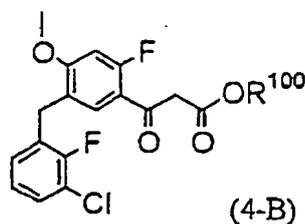


o una sal del mismo; el compuesto (3) es el compuesto (3-B):

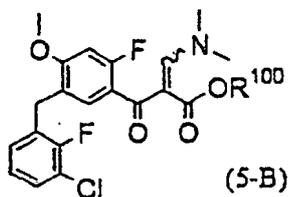


20

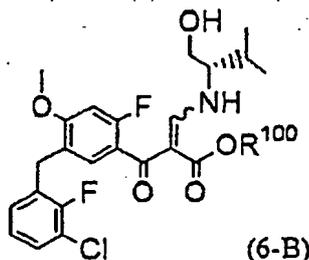
el compuesto (4) es un compuesto representado por la fórmula (4-B):



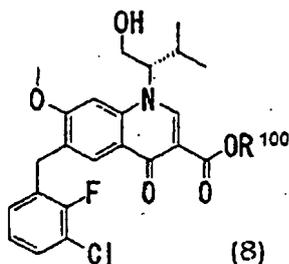
en la que R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄, o una sal del mismo, el compuesto (5) es un compuesto representado por la fórmula (5-B):



5 en la que R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄; el compuesto (6) es un compuesto representado por la fórmula (6-B):



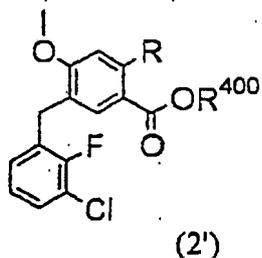
en la que R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄; y que comprende adicionalmente el uso de un compuesto representado por la fórmula (8):



10

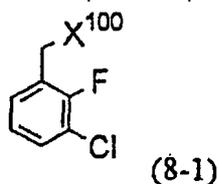
en la que R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄.

13. Un método de producción de un compuesto representado por la fórmula (2'):



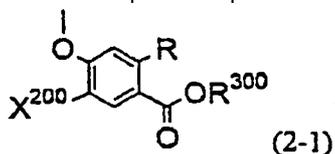
15

en la que R es un átomo de flúor o un grupo metoxi y R⁴⁰⁰ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄, o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (8-1):



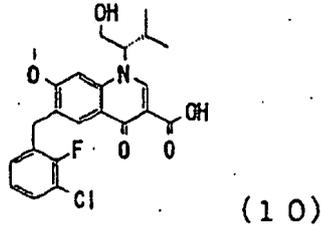
20

en la que X¹⁰⁰ es un átomo de halógeno, con un compuesto representado por la fórmula (2-1):



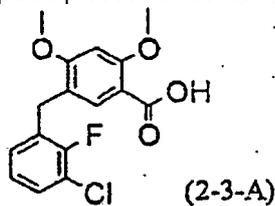
en la que R es un átomo de flúor o un grupo metoxi, R^{300} es un grupo alquilo C_1-C_4 y X^{200} es un átomo de halógeno en presencia de un átomo de metal M^1 .

14. Un método de producción del compuesto (10):

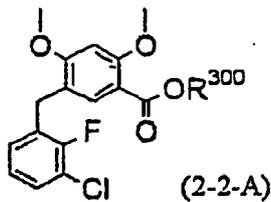


5

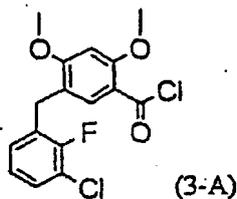
o una sal del mismo, que comprende una etapa de producción del compuesto (2-3-A):



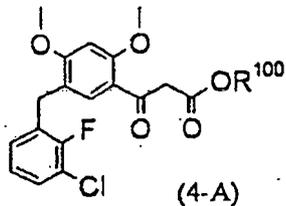
10 o una sal del mismo, a partir de un compuesto representado por la fórmula (2-2-A):



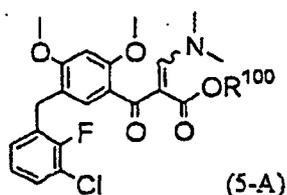
15 en la que R^{300} es un grupo alquilo C_1-C_4 ; una etapa de producir el compuesto (3-A):



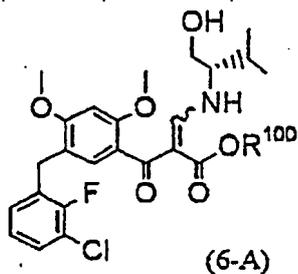
20 a partir del compuesto que se ha mencionado anteriormente (2-3-A) o una sal del mismo; una etapa de producción de un compuesto representado por la fórmula (4-A):



en la que R^{100} es un grupo alquilo C_1-C_4 , o una sal del mismo, a partir del compuesto que se ha mencionado anteriormente (3-A); una etapa de producción de un compuesto representado por la fórmula (5-A):

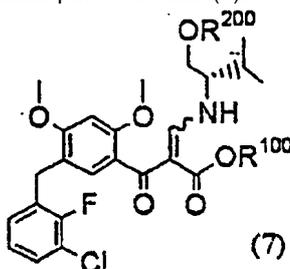


en la que R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄, a partir de dicho compuesto representado por la fórmula (4-A) o una sal del mismo; una etapa de producción de un compuesto representado por la fórmula (6-A):



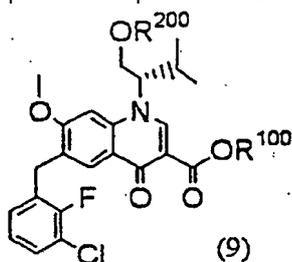
5

en la que R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄, a partir de dicho compuesto representado por la fórmula (5-A); una etapa de producción de un compuesto representado por la fórmula (7):



10

en la que R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄ y R²⁰⁰ es un grupo protector hidroxilo, a partir de dicho compuesto representado por la fórmula (6-A); una etapa de producción de un compuesto representado por la fórmula (9):

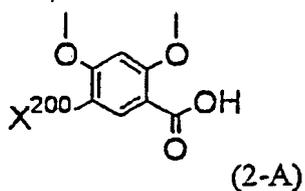


15

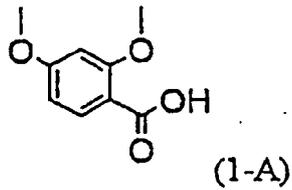
en la que R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄ y R²⁰⁰ es un grupo protector hidroxilo, a partir de dicho compuesto representado por la fórmula (7); y una etapa de producir el compuesto que se ha mencionado anteriormente (10) o una sal del mismo, a partir de dicho compuesto representado por la fórmula (9).

20

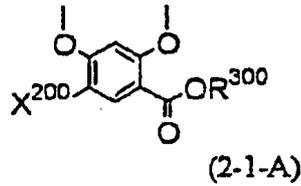
15. El método de producción de la reivindicación 14, que comprende adicionalmente una etapa de producción de un compuesto representado por la fórmula (2-A):



25 en la que X²⁰⁰ es un átomo de halógeno, o una sal del mismo, a partir del compuesto (1-A):

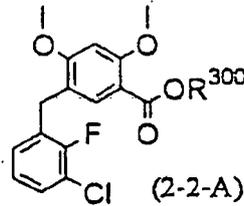


o una sal del mismo;
una etapa de producción de un compuesto representado por la fórmula (2-1-A):



5

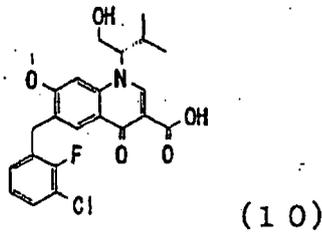
en la que R³⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄ y X²⁰⁰ es un átomo de halógeno, a partir de dicho compuesto representado por la fórmula (2-A) o una sal del mismo; y
una etapa de producción de un compuesto representado por la fórmula (2-2-A):



10

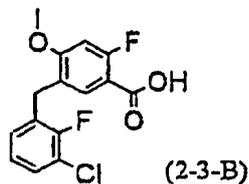
en la que R³⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄, a partir de dicho compuesto representado por la fórmula (2-1-A).

16. Un método de producción del compuesto (10):



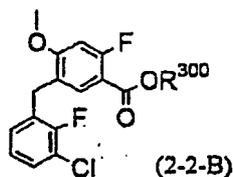
15

o una sal del mismo, que comprende
una etapa de producir el compuesto (2-3-B):



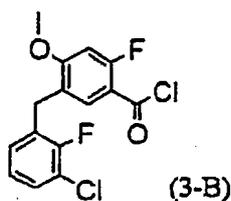
20

o una sal del mismo, a partir de un compuesto representado por la fórmula (2-2-B):

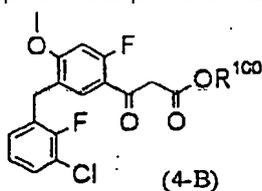


en la que R³⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄;
una etapa de producir el compuesto (3-B):

25

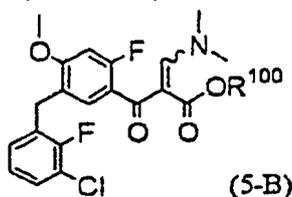


a partir del compuesto que se ha mencionado anteriormente (2-3-B) o una sal del mismo;
una etapa de producción de un compuesto representado por la fórmula (4-B):



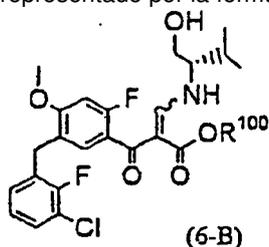
5

en la que R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄, o una sal del mismo, a partir del compuesto que se ha mencionado anteriormente (3-B);
una etapa de producción de un compuesto representado por la fórmula (5-B):



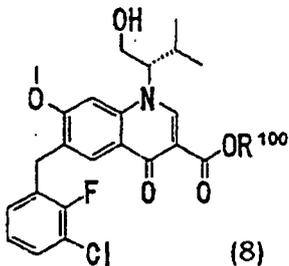
10

en la que R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄, a partir de dicho compuesto representado por la fórmula (4-B) o una sal del mismo;
una etapa de producción de un compuesto representado por la fórmula (6-B):



15

en la que R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄, a partir de dicho compuesto representado por la fórmula (5-B);
una etapa de producción de un compuesto representado por la fórmula (8):



20

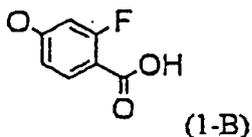
en la que R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄, a partir de dicho compuesto representado por la fórmula (6-B); y
una etapa de producir el compuesto que se ha mencionado anteriormente (10) o una sal del mismo, a partir de dicho compuesto representado por la fórmula (8).

25

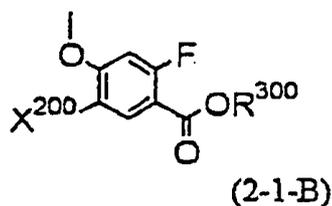
17. El método de producción de la reivindicación 16, que comprende adicionalmente una etapa de producción de un compuesto representado por la fórmula (2-B):



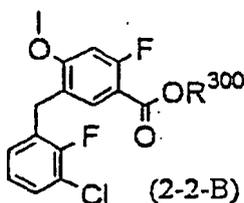
5 en la que X^{200} es un átomo de halógeno, o una sal del mismo, a partir del compuesto (1-B):



10 o una sal del mismo;
una etapa de producción de un compuesto representado por la fórmula (2-1-B):

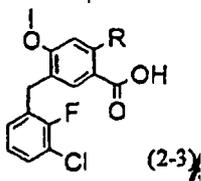


15 en la que R^{300} es un grupo alquilo C_1-C_4 , y X^{200} es un átomo de halógeno, a partir de dicho compuesto representado por la fórmula (2-B); y una etapa de producción de un compuesto representado por la fórmula (2-2-B):



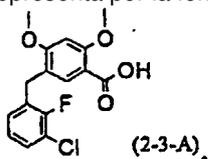
20 en la que R^{300} es un grupo alquilo C_1-C_4 , a partir de dicho compuesto representado por la fórmula (2-1-B).

18. El compuesto de la reivindicación 1, que se representa por la fórmula (2-3):



o una sal del mismo.

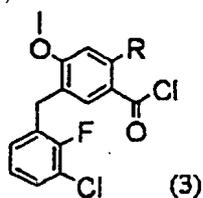
25 19. El compuesto de la reivindicación 18, que se representa por la fórmula (2-3-A):



o una sal del mismo, en la que R^{100} es un grupo alquilo C_1-C_4 , o una sal del mismo.

30

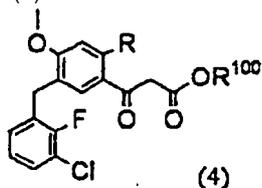
20. Un compuesto representado por la fórmula (3):



en la que R es un átomo de flúor o un grupo metoxi.

5

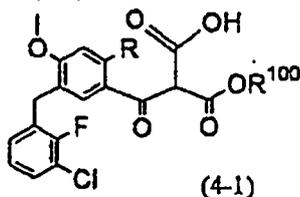
21. Un compuesto representado por la fórmula (4):



en la que R es un átomo de flúor o un grupo metoxi y R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄, o una sal del mismo.

10

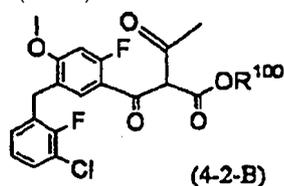
22. Un compuesto representado por la fórmula (4-1)



en la que R es un átomo de flúor o un grupo metoxi y R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄, o una sal del mismo.

15

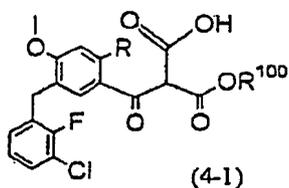
23. Un compuesto representado por la fórmula (4-2-B):



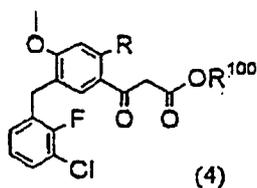
en la que R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄, o una sal del mismo.

20

24. Uso de un compuesto representado por la fórmula (4-1):

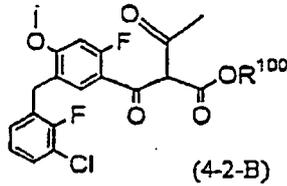


25 en la que R es un átomo de flúor o un grupo metoxi, y R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄, o una sal del mismo, para la producción de un compuesto representado por la fórmula (4):

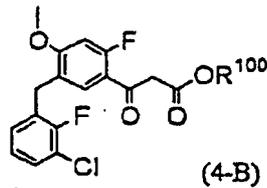


en la que R es un átomo de flúor o un grupo metoxi y R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄, o una sal del mismo.

25. Uso de un compuesto representado por la fórmula (4-2-B):



5 en la que R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄, o una sal del mismo, para la producción de un compuesto representado por la fórmula (4-B):



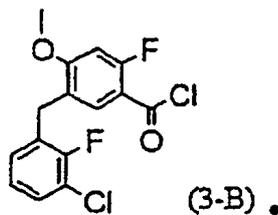
10 en la que R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄, o una sal del mismo.

26. El uso de la reivindicación 24, que comprende adicionalmente el uso de un compuesto representado por la fórmula (3):

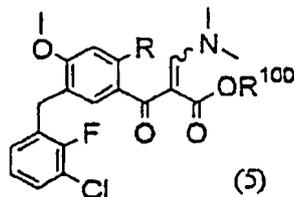


15 en la que R es un átomo de flúor o un grupo metoxi.

27. El uso de la reivindicación 25, que comprende adicionalmente el uso del compuesto (3-B):

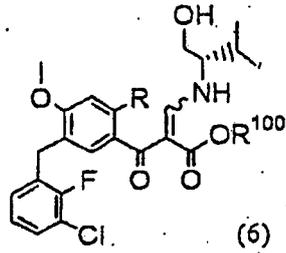


20 28. Un compuesto representado por la fórmula (5):



25 en la que R es un átomo de flúor o un grupo metoxi y R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄.

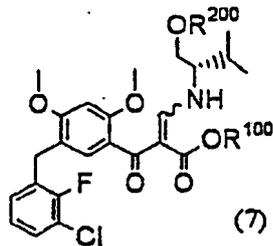
29. Un compuesto representado por la fórmula (6):



en la que R es un átomo de flúor o un grupo metoxi, y R^{100} es un grupo alquilo C_1-C_4 .

5

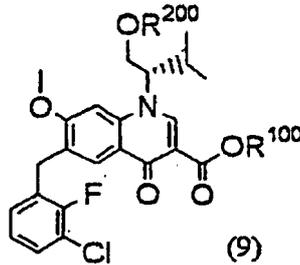
30. Un compuesto representado por la fórmula (7):



en la que R^{100} es un grupo alquilo C_1-C_4 y R^{200} es un grupo protector hidroxilo.

10

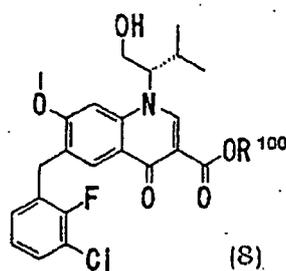
31. Un compuesto representado por la fórmula (9):



en la que R^{100} es un grupo alquilo C_1-C_4 y R^{200} es un grupo protector hidroxilo.

15

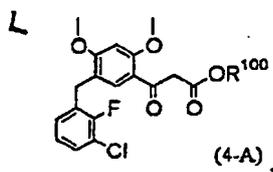
32. Un compuesto representado por la fórmula (8):



en la que R^{100} es un grupo alquilo C_1-C_4 .

20

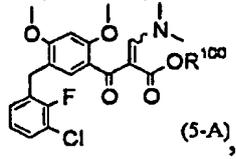
33. El compuesto de la reivindicación 21, que se representa por la fórmula (4-A):



en la que R^{100} es un grupo alquilo C_1-C_4 , o una sal del mismo.

25

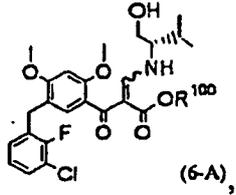
34. El compuesto de la reivindicación 28, que se representa por la fórmula (5-A):



en la que R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄, o una sal del mismo.

5

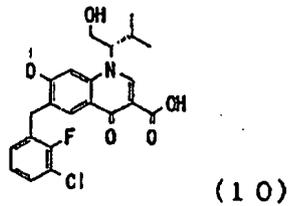
35. El compuesto de la reivindicación 29, que se representa por la fórmula (6-A):



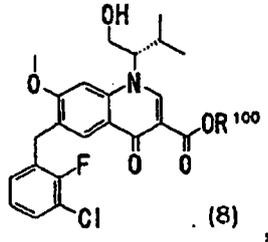
en la que R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄, o una sal del mismo.

10

36. Un método de producción del compuesto (10)



o una sal del mismo, a partir de un compuesto representado por la fórmula (8)



15

en la que R¹⁰⁰ es un grupo alquilo C₁-C₄.