

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 532 433**

51 Int. Cl.:

**C07D 405/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.03.2005** **E 11178128 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.12.2014** **EP 2399916**

54 Título: **Proceso y productos intermedios para la preparación de inhibidores de la acetal caspasa aspártica**

30 Prioridad:

**12.03.2004 US 552480**

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

**26.03.2015**

73 Titular/es:

**VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED  
(100.0%)  
50 Northern Avenue  
Boston, MA 02210 , US**

72 Inventor/es:

**TANOURY, GERALD J.;  
CHEN, MINZHANG;  
JONES, ANDREW D;  
NYCE, PHILIP L.;  
TRUDEAU, MARTIN;  
GUERIN, DAVID J. y  
SNOONIAN, JOHN R.**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 532 433 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

Proceso y productos intermedios para la preparación de inhibidores de la acetal caspasa aspártica

5 **Campo de la invención**

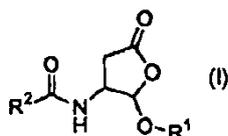
La presente invención se refiere a procesos para preparar inhibidores de caspasa y a productos intermedios derivados de los mismos.

10 **Antecedentes de la invención**

Las caspasas son una familia de las enzimas cisteína proteasas que son mediadores clave en las rutas de señalización para apoptosis y desensamblaje de células (Thornberry, Chem. Biol., 1998, 5, R97-R103). La apoptosis, o muerte celular programada, es un mecanismo principal por el que los organismos eliminan células no deseadas. La desregulación de la apoptosis, tanto apoptosis excesiva como el dejar de experimentarla, participa en varias enfermedades tales como cáncer, trastornos inflamatorios y autoinmunitarios agudos, y ciertos trastornos neurodegenerativos (véase generalmente Science, 1998, 281, 1283-1312; Ellis et al., Ann. Rev. Cell. Biol., 1991, 7, 663). La caspasa-1, la primera caspasa identificada, también se conoce como la enzima convertora de interleucina-1 $\beta$  o "ICE". La caspasa-1 convierte la interleucina-1 $\beta$  precursora ("pIL-1 $\beta$ ") en la forma activa pro-inflamatoria por la escisión específica de pIL-1 $\beta$  entre Asp-116 y Ala-117. Además de la caspasa-1 también hay otras once caspasas humanas conocidas que se han clasificado en familias basándose en su función biológica.

Muchas rutas de síntesis actualmente informadas para producir inhibidores de caspasas requieren caros materiales de partida, separación cromatográfica de diaestereómeros, y/o etapas sintéticas desventajosas.

El documento WO/2001/081330 describe un método de preparación de compuestos que son útiles como profármacos inhibidores de caspasas de fórmula (I)



en la que R<sup>1</sup> es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de un grupo alifático, grupo aralquilo, grupo heterociclilalquilo o grupo arilo, y R<sup>2</sup> es preferentemente un resto P<sub>2</sub>-P<sub>4</sub> de un inhibidor de caspasas. Productos intermedios clave incluyen las azidolactonas (III) y (VIII)



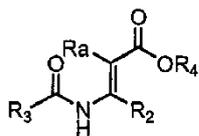
Feringa Ben L. Y COL.; Tetrahedron, Elsevier Science publishers, Amsterdam, NL, vol. 44, nº 23, describen adiciones en 1,4 asimétricas a 5-alcoxi-2(5H)furanonas para la síntesis de (R)- y (S)-3,4-epoxi-1-butanol.

Se desearía tener una ruta de síntesis para los inhibidores de caspasas, o profármacos de los mismos, que fuera aceptada para la síntesis a gran escala y venciera los inconvenientes anteriormente mencionados o de otro modo mejorara los métodos actuales.

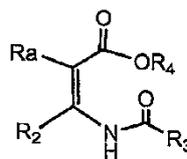
45 **Sumario de la invención**

Los procesos y compuestos descritos en el presente documento son útiles para producir derivados de ácido aspártico modificados, tales como restos de aldehído del ácido aspártico. Los derivados de ácido aspártico son útiles para preparar inhibidores de caspasas y/o profármacos de los mismos.

50 La invención describe un proceso para preparar un compuesto de fórmula GIA o GIB:



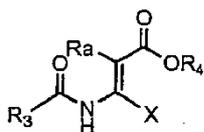
GIA



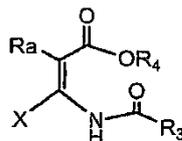
GIB

que comprende las etapas de:

- 5 (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula GIA o GIB:

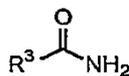


GIAA



GIIB;

10 y un compuesto de fórmula GIII:



GIII;

15 en presencia de un catalizador de paladio, un ligando de paladio y una base en un disolvente que incluye opcionalmente un catalizador de transferencia de fase y que incluye opcionalmente agua; en las que:

X es un grupo saliente;

R<sub>a</sub> es H, un alquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, -CN, -C(O)-O-alquilo o halógeno;

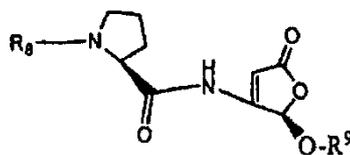
R<sup>3</sup> es un resto orgánico;

R<sup>2</sup> es un alquilo, heterocíclico, alquilarilo o arilo opcionalmente sustituido; y

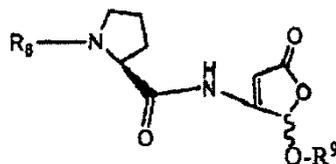
R<sup>4</sup> es un alifático, un heterocíclico o un aromático opcionalmente sustituido; o

R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup>, junto con los grupos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que está opcionalmente sustituido. Realizaciones de este aspecto pueden incluir usar un catalizador de transferencia de fase.

La invención proporciona un proceso de producción de un compuesto de



30 que comprende purificar una mezcla de



35 en la que R<sub>8</sub> es un grupo protector y R<sub>9</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, y purificar incluye cristalizar selectivamente o cristalizar dinámicamente la mezcla.

Otros aspectos de la invención se exponen en el presente documento.

40

**Descripción de la invención****I. DEFINICIONES**

5 Como se usa en el presente documento, la base usada a propósito del catalizador de paladio y ligando de paladio se denomina una “base inorgánica” o una “base orgánica”.

10 Como se usa en el presente documento, “bases inorgánicas” que pueden usarse en un proceso de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, una sal de carbonato, una sal de bicarbonato y/o una sal de fosfato (y mezclas de las mismas). En algunas realizaciones de la presente invención, la base inorgánica puede ser una sal de carbonato que tiene la fórmula  $MCO_3$  en la que M es un contracción apropiado. Ejemplos de sales de carbonato incluyen, pero no se limitan a,  $K_2CO_3$ ,  $K_2PO_4$ ,  $Na_2CO_3$ ,  $Li_2CO_3$ ,  $Rb_2CO_3$  y  $Cs_2CO_3$ . En algunas realizaciones específicas, la base inorgánica es  $K_2CO_3$  o  $Cs_2CO_3$ .

15 Como se usa en el presente documento, “bases orgánicas” que pueden usarse en un proceso de la presente invención, incluyen bases orgánicas terciarias que incluyen, pero no se limitan a, trietilaminas, por ejemplo, dietilisopropilamina, trietilamina, N-metilmorfolina y similares, y heteroarilaminas, por ejemplo, piridina, quinolina y similares.

20 Como se usa en el presente documento, “catalizadores de paladio” que pueden usarse en un proceso de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, sales de paladio II tales como  $Pd(OAc)_2$  y  $Pd_2dba_3$ .

25 Como se usa en el presente documento, “ligando de paladio” y “ligando de paladio II” se refieren a un ligando que puede formar un complejo con el catalizador de paladio. Los ligandos de paladio incluyen, pero no se limitan a, fosfina, bisfosfina, XantPhos, bis(difenilfosfino)ferroceno y DPEPhos (véase el catálogo de Aldrich). Véanse, por tanto, los documentos WO 95/30680 y US 5.817.848.

30 “Disolventes” para su uso en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, tolueno, dioxano y THF, y mezclas de los mismos.

El término “grupo saliente” se refiere a un resto que está sustituido con  $R_3CONH_2$ . Grupos específicos incluyen, pero no se limitan a, cloro, bromo, yodo, pseudohalógenos, triflato, tosilato, mesilato y nosilato.

35 El término “resto orgánico”, como se usa en definir la variable  $R^3$ , se refiere a cualquier resto químico a condición de que el resto no contenga un resto que interfiera con los catalizadores de paladio. Tales restos interferentes serían muy conocidos para médicos habituales e incluyen, por ejemplo, un grupo sulfhidrido libre. Por tanto, un grupo tal como un sulfuro o un tiol no debe estar presente en el resto orgánico  $R^3$ . Además, el resto orgánico  $R^3$  no debe contener un grupo amina, tal como una amina primaria o secundaria que fuera más reactiva que la amida de fórmula (GIIA o GIIB).  $R^3$  puede contener aminas primarias y secundarias que están encapuchadas con grupos protectores que reducen la interacción entre la amina protegida y los catalizadores de paladio.

45 Como se usa en el presente documento, el término “catalizador de transferencia de fase” significa un compuesto que puede transferir un anión soluble en agua a una fase orgánica. Los catalizadores de transferencia de fase incluyen sales de tetra-alkilamonio, sales de fosfonio y éteres corona. Ejemplos de catalizadores de transferencia de fase incluyen, pero no se limitan a, sales de amonio tetrasustituidas y aminas trisustituidas que pueden formar sales de amonio tetrasustituidas *in situ*. Las sales de amonio tetrasustituidas incluyen, pero no se limitan a, sales de tetrabutilamonio, benciltrimetilamonio, tetraetilamonio, cetiltrimetilamonio en las que el contraión puede ser las sales bromuro, cloruro o yoduro. En algunos ejemplos, el catalizador de transferencia de fase es bromuro de cetiltrimetilamonio. Las aminas trisustituidas incluyen, pero no se limitan a, trietilamina, tributilamina, bencildietilamina y diisopropiletilamina.

50 Como se usa en el presente documento, los términos “lactona” y “furanona” pueden usarse indistintamente como entenderá un experto en la materia.

55 Como se usa en el presente documento, el término “alifático” significa hidrocarburos  $C_1$ - $C_{12}$  de cadena lineal, ramificados o cíclicos que están completamente saturados o que contienen una o más unidades de insaturación. Por ejemplo, grupos alifáticos adecuados incluyen grupos alquilo, alquenilo, alquinilo lineales sustituidos o sin sustituir, ramificados o cíclicos, e híbridos de los mismos tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo o (cicloalquil)alquenilo.

60 El término “alquilo” y “alcoxi”, usados solos o como parte de un resto mayor, se refiere a tanto cadena lineal como ramificada que contiene de uno a doce átomos de carbono. Los términos “alquenilo” y “alquinilo” usados solos o como parte de un resto mayor deben incluir cadenas tanto lineales como ramificadas que contienen dos a doce átomos de carbono.

65

Como se usa en el presente documento, el término "arilo", usado solo o como parte de un resto mayor como en "aralquilo", se refiere a grupos de anillos aromáticos que tienen cinco a catorce miembros, tales como fenilo, bencilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antracilo y 2-antracilo, y grupos aromáticos heterocíclicos o grupos heteroarilo tales como 2-furanilo, 3-furanilo, N-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, un 1,3,4-oxadiazolilo, un 1,2,4-oxadiazolilo, 2-oxadiazolilo, 5-oxadiazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-pirimidilo, 3-piridazinilo, 2-tiadiazolilo, 5-tiadiazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 5-tetrazolilo, 2-triazolilo, 5-triazolilo, 2-tienilo o 3-tienilo. El término "anillo de arilo" también se refiere a anillos que están opcionalmente sustituidos. Los grupos arilo también incluyen sistemas de anillos aromáticos policíclicos condensados en los que un anillo aromático carbocíclico o anillo de heteroarilo está condensado con uno o varios de otros anillos. Ejemplos incluyen tetrahidronaftilo, bencimidazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, indolilo, quinolinilo, benzotiazolilo, benzooxazolilo, bencimidazolilo, isoquinolinilo, isoindolilo, acridinilo, benzoisoxazolilo y similares. También está incluido dentro del alcance del término "arilo", como se usa en el presente documento, un grupo en el que uno o más anillos aromáticos carbocíclicos y/o anillos de heteroarilo están condensados con un cicloalquilo o anillo heterocíclico no aromático, por ejemplo, indanilo o tetrahidrobenzopirano. El término "anillo aromático" o "grupo aromático" se refiere a grupos arilo.

El término "heterocíclico" se refiere a sistemas de anillos monocíclicos o policíclicos saturados y parcialmente insaturados que contienen uno o más heteroátomos y un tamaño de anillo de tres a ocho tal como piperidinilo, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropirano, morfolinilo y similares.

Como se usa en el presente documento, el término "sistema de anillos condensados bicíclicos" o "sistema de anillos bicíclicos" se refiere a dos anillos que comparten dos átomos. Cualquier anillo puede estar saturado, parcialmente insaturado, o ser aromático. Cada anillo también puede contener 1 a 3 heteroátomos. Ejemplos de sistemas de anillos condensados bicíclicos incluyen, pero no se limitan a, los compuestos g, j, k, l y m mostrados en la Tabla 1, y los compuestos g-1 y j-1, l-1, l-2, k-1, m-1 y m-2 mostrados en la Tabla 2.

Como se usa en el presente documento, el término "sistema de anillos condensados tricíclicos" o "sistema de anillos tricíclicos" se refiere a un sistema de anillos bicíclicos en el que un tercer anillo está condensado con el sistema de anillos bicíclicos de forma que el tercer anillo comparte al menos dos átomos con el sistema de anillos bicíclicos. En algunas realizaciones, los tres anillos comparten al menos un átomo común. Cualquiera de los anillos en el sistema de anillos tricíclicos puede estar saturado, particularmente insaturado, o ser aromático. Cada uno de los anillos puede incluir 1 a 3 heteroátomos. Ejemplos de sistemas de anillos tricíclicos incluyen, pero no se limitan a, los compuestos e y q mostrados en la Tabla 1 y los compuestos e-1 y q-1 mostrados en la Tabla 2.

Como se usa en el presente documento, el término "opcionalmente sustituido" seguido de un resto químico (por ejemplo, un alifático opcionalmente sustituido) significa que el resto químico puede estar sustituido con uno o más (por ejemplo, 1-4) sustituyentes. En algunas realizaciones, grupos alifáticos, grupos alquilo, grupos arilo, grupos heterocíclicos, grupos carbocíclicos y sistemas de anillos bicíclicos o tricíclicos contienen uno o más sustituyentes. Los sustituyentes están seleccionados de aquellos que serán estables bajo las condiciones de reacción del presente proceso, como sería generalmente conocido para aquellos expertos en la materia. Ejemplos de sustituyentes incluyen halógeno, -Q<sub>1</sub>, -OQ<sub>1</sub>, -OH, OH protegido (tal como aciloxi), fenilo (Ph), Ph sustituido, -OPh, -OPh sustituido, -NO<sub>2</sub>, -CN, -NHQ<sub>1</sub>, -N(Q<sub>1</sub>)<sub>2</sub>, -NHCOQ<sub>1</sub>, -NHCONHQ<sub>1</sub>, -NQ<sub>1</sub>CONHQ<sub>1</sub>, -NHCON(Q<sub>1</sub>)<sub>2</sub>, -NQ<sub>1</sub>CON(Q<sub>1</sub>)<sub>2</sub>, -NQ<sub>1</sub>COQ<sub>1</sub>, -NHCO<sub>2</sub>Q<sub>1</sub>, -NQ<sub>1</sub>CO<sub>2</sub>Q<sub>1</sub>, -CO<sub>2</sub>Q<sub>1</sub>, -COQ<sub>1</sub>, -CONHQ<sub>1</sub>, -CON(Q<sub>1</sub>)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>Q<sub>1</sub>, -SONH<sub>2</sub>, -S(O)Q<sub>1</sub>, -SO<sub>2</sub>NHQ<sub>1</sub>, -SO<sub>2</sub>N(Q<sub>1</sub>)<sub>2</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>Q<sub>1</sub>, -NQ<sub>1</sub>S(O)<sub>2</sub>Q<sub>1</sub>, =O, =S, =NNHQ<sub>1</sub>, =NN(Q<sub>1</sub>)<sub>2</sub>, =N-OQ<sub>1</sub>, =NNHCOQ<sub>1</sub>, =NNQ<sub>1</sub>COQ<sub>1</sub>, =NNHCO<sub>2</sub>Q<sub>1</sub>, =NNQ<sub>1</sub>CO<sub>2</sub>Q<sub>1</sub>, =NNHSO<sub>2</sub>Q<sub>1</sub>, =NNQ<sub>1</sub>SO<sub>2</sub>Q<sub>1</sub> o =NQ<sub>1</sub> en las que Q<sub>1</sub> es un grupo alifático, arilo o aralquilo, y cada uno de Q<sub>1</sub>, el fenilo sustituido y el -OPh sustituido puede estar sustituido con 1 a 4 de halógeno, -Q<sub>3</sub>, -OQ<sub>3</sub>, -OH, OH protegido (tal como aciloxi), fenil (Ph), -OPh, -NO<sub>2</sub>, -CN, -NHQ<sub>3</sub>, -N(Q<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCOQ<sub>3</sub>, -NHCONHQ<sub>3</sub>, -NQ<sub>3</sub>CONHQ<sub>3</sub>, -NHCON(Q<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NQ<sub>3</sub>CON(Q<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NQ<sub>3</sub>COQ<sub>3</sub>, -NHCO<sub>2</sub>Q<sub>3</sub>, -NQ<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Q<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>Q<sub>3</sub>, -COQ<sub>3</sub>, -CONHQ<sub>3</sub>, -CON(Q<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>Q<sub>3</sub>, -SONH<sub>2</sub>, -S(O)Q<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>NHQ<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>N(Q<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>Q<sub>3</sub>, -NQ<sub>3</sub>LS(O)<sub>2</sub>Q<sub>3</sub>, =O, =S, =NNHQ<sub>3</sub>, =NN(Q<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, =N-OQ<sub>3</sub>, =NNHCOQ<sub>3</sub>, =NNQ<sub>3</sub>COQ<sub>3</sub>, =NNHCO<sub>2</sub>Q<sub>3</sub>, =NNQ<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Q<sub>3</sub>, =NNHSO<sub>2</sub>Q<sub>3</sub>, =NNQ<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Q<sub>3</sub> o =NQ<sub>3</sub> en las que Q<sub>3</sub> es alifático o arilo.

Como se usa en el presente documento, los átomos de nitrógeno sobre un anillo heterocíclico pueden estar opcionalmente sustituidos. Sustituyentes adecuados sobre el átomo de nitrógeno incluyen Q<sub>2</sub>, COQ<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>Q<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub>Q<sub>2</sub> en las que Q<sub>2</sub> es un grupo alifático o un grupo alifático sustituido.

A menos que se establezca de otro modo, también se indica que las estructuras representadas en el presente documento incluyen todas las formas estereoquímicas de la estructura; es decir, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico. Por tanto, isómeros estereoquímicos individuales, además de mezclas enantioméricas y diaestereoméricas de los presentes compuestos, están dentro del alcance de la invención.

El término "sustancialmente puro" se refiere a la pureza estereoquímica de un compuesto que es superior al 90 %. En algunas realizaciones, la pureza estereoquímica de un compuesto es superior al 95 %. Y en todavía otras, la pureza estereoquímica de un compuesto es del 99 % o superior.

65

El término "cristalización selectiva" significa cristalización de un isómero sustancialmente puro a partir de un disolvente que contiene una mezcla de isómeros.

5 El término "cristalización dinámica" significa cristalización de un isómero sustancialmente puro a partir de un disolvente que contiene una mezcla de isómeros en condiciones en las que se produce la isomerización de la mezcla de isómeros dando un isómero que cristaliza selectivamente. Por ejemplo, en el caso de resolver enantiómeros, la isomerización del enantiómero más soluble dando el isómero menos soluble produce la cristalización del isómero menos soluble, ya que el equilibrio entre los isómeros se acciona por la cristalización hacia el enantiómero menos soluble. Un ejemplo específico de cristalización dinámica puede incluir la epimerización de un carbono anomérico en un disolvente en condiciones que cristalizan selectivamente un enantiómero sustancialmente puro.

15 A menos que se establezca de otro modo, también se indica que las estructuras representadas en el presente documento incluyen compuestos que solo se diferencian en presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras, excepto por la sustitución de un hidrógeno con un deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono con un carbono enriquecido en  $^{13}\text{C}$  o  $^{14}\text{C}$ , están dentro del alcance de la presente invención.

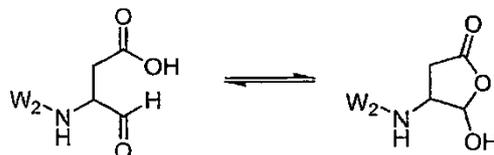
20 Pueden usarse diversos "grupos protectores", "grupos de encapuchado" o "grupos de encapuchado de amina" en los métodos de la presente invención (véase, por ejemplo, T.W. Greene & P.G.M. Wutz, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, John Wiley & Sons, Inc. (1999) y las ediciones anteriores y posteriores de este libro). Ejemplos de grupos de encapuchado amina o grupos protectores incluyen, pero no se limitan a,  $-\text{R}^7$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ ,  $-\text{SOR}^7$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^7$ ,  $-\text{SO}_3\text{R}^7$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NHC}(\text{O})\text{R}^7$ ,  $-\text{C}(=\text{NH})\text{N}(\text{R}^7)_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^7)\text{R}^7$ ,  $-\text{C}(=\text{NOR}^7)\text{R}^7$ ,  $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^7)_2$  y  $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^7)_2$ ; en las que  $\text{R}^7$  es hidrógeno, un grupo alifático opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido. Preferentemente,  $\text{R}^7$  es alifático (C1-C12)-, cicloalifático (C3-C10)-, cicloalifático (C3-C10)-alifático (C1-C12)-, aril (C6-C10)-, aril (C6-C10)-alifático (C1-C12)-, heterociclil (C3-C10)-, heterociclil (C6-C10)-alifático (C1-C12)-, heteroaril (C5-C10)- o heteroaril (C5-C10)-alifático (C1-C12)-.

30 Como se usa en el presente documento, el término "ácido de Lewis" se refiere al resto que puede compartir o aceptar un par de electrones. Ejemplos de ácidos de Lewis incluyen, pero no se limitan a,  $\text{BF}_3$ -eteratos y haluros metálicos, alcóxidos y haluro/alcóxidos mixtos (por ejemplo,  $\text{Al}(\text{O}-\text{alquil})_2\text{Cl}$ ,  $\text{Al}(\text{O}-\text{alquil})\text{Cl}_2$ ). Los metales pueden ser aluminio, titanio, circonio, magnesio, cobre, cinc, hierro, estaño, boro, iterbio, lantano y samario

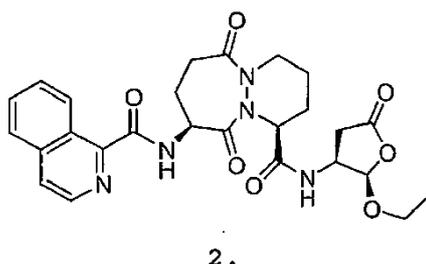
35 EDC es 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida. HOBt es 1-hidroxibenzotriazol. THF es tetrahydrofurano. TFA es ácido trifluoroacético. DCM es diclorometano. DMAP es 4-dimetilaminopiridina. DIPEA es diisopropiletilamina. DMF es dimetilformamida. TFA es ácido trifluoroacético. CBZ es benciloxycarbonilo. RMN  $^1\text{H}$  es resonancia magnética nuclear. CCF es cromatografía en capa fina.

## 40 II. PROCESOS

Los procesos y compuestos descritos en el presente documento son útiles para producir inhibidores de caspasas y/o profármacos de los mismos que contienen derivados de ácido aspártico modificados, tales como restos de aldehído del ácido aspártico. Un resto de aldehído del ácido aspártico existe en equilibrio con su forma de hemiacetal cíclico como se muestra a continuación:



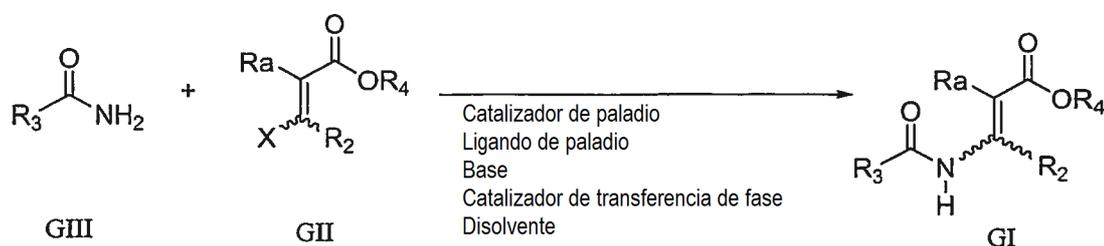
50 en las que  $W_2$  representa el resto de la molécula del inhibidor de caspasas. Se han desarrollado profármacos disponibles por vía oral de inhibidores de caspasas basándose en el hemiacetal cíclico. Por ejemplo, el inhibidor de ICE 2, que incluye el hemiacetal cíclico, es un profármaco que se desarrolla como un tratamiento para artritis reumatoide (véase la patente de EE.UU. 5.716.929)



El procedimiento de síntesis general mostrado en el Esquema 1 es útil para generar una amplia matriz de especies químicas que pueden usarse en la fabricación de compuestos farmacéuticos.

5

**ESQUEMA 1**



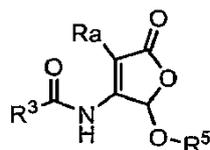
El proceso mostrado en el Esquema 1 incluye hacer reaccionar un compuesto de fórmula **GII** con la amida **GIII** en presencia de un catalizador de paladio, un ligando de paladio y una base en un disolvente que incluye opcionalmente un catalizador de transferencia de fase y que incluye opcionalmente agua para producir el compuesto de amidocarbonilo **GI**.

10

Los restos X, Ra, R2, R3 y R4 se han definido anteriormente. Como se ha dibujado, **GII** se refiere a compuestos en los que X puede estar cis o trans con respecto a Ra, que proporciona tanto los compuestos cis como trans de **GI**, por ejemplo, R2 puede estar cis o trans con respecto a Ra.

15

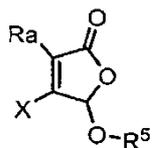
En algunas realizaciones, el proceso puede usarse para preparar un compuesto de fórmula **XIV**, cuando los restos R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> mostrados en el Esquema I forman un anillo heterocíclico sustituido:



**XIV**

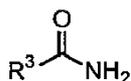
en la que R<sup>3</sup> y Ra se han definido anteriormente y R<sup>5</sup> es un alifático opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido. Específicamente, el compuesto **XIV** puede producirse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula **XV**:

25



**XV;**

y un compuesto de fórmula **XIII**:



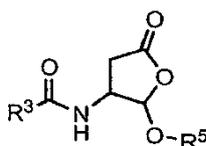
XIII

en presencia de un catalizador de paladio, un ligando de paladio II, una base, un disolvente, y opcionalmente un catalizador de transferencia de fase; en las que X, R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> se han definido anteriormente.

En llevar a cabo la reacción mostrada en el Esquema 1, los reactantes y reactivos pueden usarse en cualquier cantidad molar que proporcione el producto deseado. En algunas realizaciones, la relación de las cantidades molares de sal de paladio II con respecto a ligando de paladio está entre 1:1 y aproximadamente 1:5. La relación de las cantidades molares de sal de paladio II con respecto al reactante **GIII** puede estar entre aproximadamente 1:200 y aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:100 y aproximadamente 1:25, o aproximadamente 1:50 y aproximadamente 1:10. La relación de la cantidad molar de la base con respecto a **GIII** está entre aproximadamente 1:2 y aproximadamente 10:1. Los dos reactantes, **GII** y **GIII**, y la base pueden usarse en cantidades molares casi iguales. En algunas realizaciones, la relación de **GII** y **GIII** puede estar entre aproximadamente 1:3 y aproximadamente 3:1.

La reacción en el Esquema I puede realizarse a una temperatura entre 25 °C y 120 °C, por ejemplo, aproximadamente 50 °C, en cualquier disolvente que no interfiera adversamente con el catalizador de paladio, el ligando de paladio y los reactantes. Ejemplos de disolventes adecuados se describen en el presente documento y pueden incluir tolueno, dioxano, THF y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el disolvente puede incluir agua.

Después de obtener el compuesto **XIV**, el compuesto de fórmula XVI:



XVI

puede obtenerse reduciendo el doble enlace del anillo de furanona.

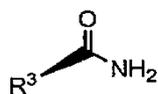
La reducción de un doble enlace del anillo de furanona puede llevarse a cabo con un agente reductor de hidruro, especialmente un borohidruro. Ejemplos de tales borohidruros incluyen borohidruro de sodio o de litio, triacetoxiborohidruro de sodio o de litio, cianoborohidruro de sodio o de litio, cianoborohidruro de tetrabutilamonio, trialquilborohidruro de sodio o de litio, preferentemente cianoborohidruro de sodio. Normalmente, la mezcla de reacción se ajusta para ser moderadamente ácida, preferentemente a un pH entre 3,0 y 6,0, con ácidos tales como HCl, HBr, ácido acético, ácido fórmico, ácido trifluoroacético, BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub>, tricloruro de aluminio, cloruro de cinc o tetracloruro de titanio. Opcionalmente, la reacción puede tamponarse con 1,0-5,0 equivalentes de acetato sódico. Opcionalmente, la reacción puede catalizarse mediante la adición de 1-5 % de CoCl<sub>2</sub>/semicorrina, ZnCl<sub>2</sub> o 1-2 equivalentes de clorotrimetilsilano. Se conocen agentes reductores de hidruro quirales tal como R- o S-Alpine Hydride<sup>®</sup> (B-isopinocanfeil-9-bora-biciclo[3.3.1]nonilhidruro de litio) para proporcionar reducción asimétrica.

La reducción del doble enlace del anillo en, por ejemplo, **XIV** también puede llevarse a cabo mediante hidrogenación. Esto es útil cuando R<sup>5</sup> es estable a las condiciones de hidrogenación, tales como cuando R<sup>5</sup> es alquilo. Condiciones de hidrogenación típicas incluyen gas hidrógeno a una presión en el intervalo de aproximadamente una a 100 atmósferas, normalmente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20, o aproximadamente 1 y aproximadamente 10 atmósferas, y un catalizador presente en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 0,5 equivalentes por equivalente de **XIV** (por ejemplo). Catalizadores adecuados incluyen Pd/C, Pd(OH)<sub>2</sub>, PdO, Pt/C, PtO<sub>2</sub>, preferencialmente Pt/C o Pd/C. Disolventes adecuados incluyen acetato de etilo, alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, etéreos tales como THF, DME, dioxano, preferencialmente etanol o THF. Si R<sup>5</sup> es alquilo o aralquilo, tal como bencilo, se prefiere un catalizador de rodio (I) o de rutenio (II) para la reducción estereoselectiva. Tal catalizador se forma haciendo reaccionar el metal como uno de sus diversos complejos con formas quirales de ligandos tales como metil- o etil-DuPHOS (1,1-bis-2,5-dialquilfosfolano)benceno), DIOP (2,3-O-isopropiliden-2,3-dihidroxi-1,4-bis(difenilfosfino)butano), BINAP (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo), CHIRAPHOS (bis(difenilfosfino)butano), BPPM (N-t-butoxicarbonil-2-(difenilfosfino)metil-4-(difenilfosfino)pirrolidina), BPPFA (N,N-dimetil-1-[1',2'-bis(difenilfosfino)ferrocenil]etilamina), DEGPHOS (N-bencil-3,4-bis(difenilfosfino)pirrolidina) o alquil-BPE (bisfosfolanoetano). Se conocen muchos otros ligandos adecuados en la técnica. Catalizadores preferido son trifluorometanosulfonato de 1,2-bis(2,5-dialquil-fosfolano)benceno(ciclooctadieno)rodio (I), en el que alquilo es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado de 1-8 carbonos, opcionalmente sustituido con un hidrocarburo aromático

tal como fenilo.

El uso del isómero (R,R) de estos ligandos conducirá a la configuración (S) del carbono  $\alpha$ -amino en el producto y el uso del isómero (S,S) conducirá a la configuración (R). Disolventes adecuados incluyen acetato de etilo, alcoholes tales como metanol, etanol o isopropanol, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno o xileno, éteres tales como THF, DME o dioxano. Disolventes preferidos son tolueno o metanol. La concentración de reacción de **XIV** normalmente estará en el intervalo de aproximadamente 0,01 M a 1,0 M, preferentemente aproximadamente 0,1 M a 1,0 M. La temperatura de reacción está normalmente en el intervalo de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 60 °C, preferentemente entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 40 °C. (Para el uso de catalizadores de rodio véanse: G. Zhu, Z. Chen, X. Zhang; J. Org. Chem. (1999) 64, 6907-6910; M.J. Burk, J.G. Allen, W.F. Kiesman; J. Amer. Chem. Soc., (1998), 120, 657-663; M.J. Burk, J.E. Feaster, W.A. Nugent, R.L. Harlow; J. Amer. Chem. Soc., (1993), 115, 10125-10138; Para el uso de catalizadores de rutenio véanse: J.M. Brown, M. Rose, F.I. Knight, A. Wienand; Recl Trav Chim Pays-Bas, (1995), 114, 242-251; M. Saburi, M. Ohnuki, M. Ogasawara, T. Takahashi, Y. Uchida; Tetrahedron Lett. (1992), 33, 5783-5786; U. Matteoli, V. Beghetto, A. Scrivanti; J Molecular Catalysis A: Chemical 140 (1999) 131-137).

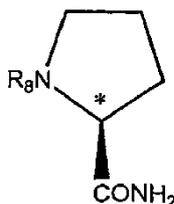
En ciertas realizaciones, si el resto  $R^3$  incluye un carbono quiral unido al carbonilo de la amida, **GIII** tiene la estereoquímica mostrada en



**GIV**

20

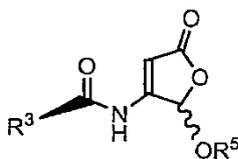
como, por ejemplo, en la estructura **GIV'**



**GIV'**

25

La reacción de **GIV** proporciona el compuesto de fórmula



**GV**

30 Los estereoisómeros de **GV** pueden purificarse por cristalización selectiva, cristalización dinámica o cromatografía.

Como se describe en el presente documento,  $R^3$  es cualquier resto orgánico. Específicamente, se entenderá que el grupo  $R^3$  puede seleccionarse de cualquier resto orgánico que sea estable a las condiciones de la reacción de acoplamiento mostrada en el Esquema I, tal como aquellas condiciones descritas en el presente documento.

35

En realizaciones específicas, el proceso general mostrado en el Esquema 1 es útil para producir inhibidores de caspasas, tales como profármacos de inhibidores de caspasas, por ejemplo, inhibidores de ICE, y productos intermedios de los mismos. En estas realizaciones,  $R^3$  es preferentemente cualquier resto que, tomado en conjunto con el resto de la molécula, proporciona un inhibidor tal. Normalmente, para inhibidores de caspasas, el resto  $R^3$  se denomina específicamente en la materia un resto o sitio  $P_2$ ,  $P_3$ ,  $P_4$ , o combinación de los mismos. Ejemplos de restos  $P_2$ ,  $P_3$ ,  $P_4$  se describen más abajo en más detalle.

40

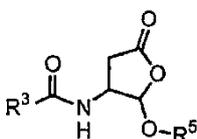
Los términos del resto  $P_x$  se refieren a la secuencia de aminoácidos a continuación del sitio de escisión de aspartilo de un sustrato de caspasa particular.  $P_1$  se refiere al residuo de aspartilo del sustrato en el que se produce la

escisión inducida por caspasa en el sustrato natural. En el diseño de nuevos inhibidores de caspasas no peptídicos, la designación  $P_x$  se conserva frecuentemente para mostrar que la porción de la secuencia de aminoácidos se ha sustituido con el resto no peptídico. Como se usa en el presente documento, el término resto " $P_2$ - $P_4$ " se refiere a tanto la secuencia de aminoácidos descrita anteriormente como a un resto químico conocido por sustituir una secuencia tal con el fin de ser un sustrato de caspasa, y en particular un sustrato de ICE.

Ejemplos de restos  $P_2$ - $P_4$  que son no peptídicos se describen en los documentos US 5.919.790 (Allen et al.); US 5.874.424 (Batchelor et al.); US 5.847.135 (Bemis et al.); US 5.843.904 (Bemis et al.); US 5.756.466 (Bemis et al.); US 5.716.929 (Bemis et al.); US 5.656.627 (Bemis et al.); WO 99/36426 (Warner-Lambert); Dolle et al., J. Med. Chem., 40, 1941 (1997); WO 98/10778 (Idun); WO 98/11109 (Idun); WO 98/11129 (Idun) y WO 98/16502 (Warner Lambert).

Como se reconocería por médicos habituales, un resto P no es necesariamente un residuo de aminoácido. Por ejemplo, un grupo  $P_4$  podría denominarse un grupo de encapuchado de amino (por ejemplo, fenil-C(O)-). Tales grupos  $P_4$  se ejemplifican en el presente documento.

En otra realización, la presente invención describe un proceso para preparar un compuesto de fórmula XVI:



XVI ;

en la que  $R^3$  es un resto  $P_4$ - $P_3$ - $P_2$  de un inhibidor de caspasas, o porción del mismo. Cada grupo  $P_2$ ,  $P_3$  y  $P_4$  puede incorporarse en XVI tanto individualmente como juntos. Por ejemplo, si  $R^3$  es un grupo distinto de un grupo  $P_2$  (por ejemplo, protector), el grupo  $R^3C=O$  puede eliminarse para proporcionar un compuesto con un grupo amina libre. Ese grupo amina y un resto  $P_2$  apropiado pueden acoplarse, por ejemplo, en condiciones de acoplamiento estándar para proporcionar un compuesto en el que  $R^3$  es un resto  $P_2$  de un inhibidor de caspasas. Pueden añadirse un grupo  $P_3$  y  $P_4$  juntos o individualmente de una manera similar. Por ejemplo, si el resto  $P_2$  está protegido, el grupo protector puede eliminarse y puede incorporarse un resto  $P_3$  o  $P_4$ - $P_3$ - (opcionalmente protegido). Si se desea un grupo de encapuchado distinto de un grupo protector típico sobre cualquiera de los residuos  $P_2$ ,  $P_3$  o  $P_4$  terminales, un grupo tal puede añadirse rutinariamente por métodos conocidos para los médicos habituales.

Por consiguiente, una realización describe un proceso en el que  $R^3$  es un resto  $P_2$ - de un inhibidor de caspasas.

Otra realización describe un proceso en el que  $R^3$  es un resto  $P_3$ - $P_2$ - de un inhibidor de caspasas.

Todavía otra realización describe un proceso en el que  $R^3$  es un resto  $P_4$ - $P_3$ - $P_2$ - de un inhibidor de caspasas.

Otra realización describe un proceso en el que  $R^3$  es un resto  $P_4$ - $P_3$ - $P_2$ - de un inhibidor de caspasas, y en el que dicho resto es uno de los grupos enumerados en la Tabla 1 más adelante; o en el que dicho resto es uno de los grupos enumerados en la Tabla 2 más adelante.

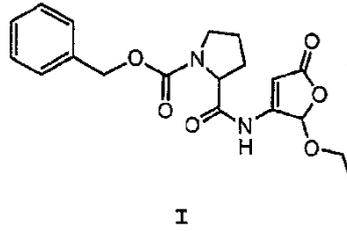
Según otra realización,  $R^3$  es un resto  $P_4$ - $P_3$ - $P_2$ - en el que la porción  $P_4$  del mismo está seleccionada de R-CO, ROC=O, RNHC=O, RC(O)C=O o RSO<sub>2</sub> y R es uno de los grupos enumerados en la Tabla 3.

Según todavía otra realización,  $R^3$  es un resto  $P_4$ - $P_3$ - $P_2$ - seleccionado de uno de los grupos enumerados en la Tabla 4.

En cualquiera de las realizaciones en el presente documento,  $R^5$  es alternativamente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de un grupo alifático, grupo aralquilo, grupo heterociclilalquilo y un grupo arilo. En más realizaciones específicas,  $R^5$  es metilo, etilo, propilo, 2-propilo, butilo, pentilo, hexilo, 4-metilpentilo, 2-metilpropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, feniletilo, fenilpropilo, fenilbutilo, (d)-mentilo, (l)-mentilo, 1-adamantilo, 2-adamantilo, 1-indanilo, 2-indanilo, bornilo, 3-tetrahidrofuranilo, bencilo,  $\alpha$ -metilbencilo, 4-clorobencilo, 4-fluorobencilo, 4-metilbencilo, 4-(2-propil)bencilo, o 4-trifluorometilbencilo. Más específicamente,  $R^5$  es etilo o un bencilo opcionalmente sustituido; o  $R^5$  es etilo o bencilo.

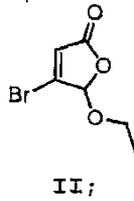
En cualquiera de las realizaciones en el presente documento, X es preferentemente Br.

En una realización específica, la invención describe un proceso para preparar un compuesto de fórmula I:



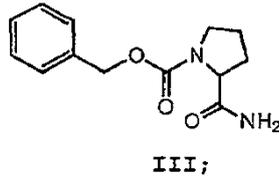
que comprende:

- 5 (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II:



y un compuesto de fórmula III:

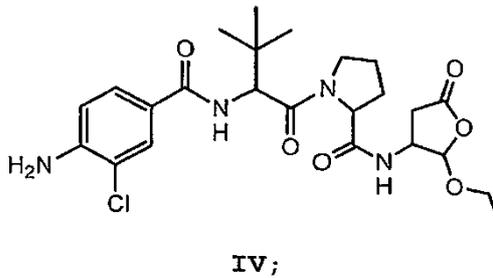
10



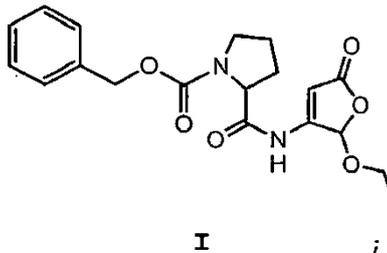
en presencia de un catalizador de paladio, un ligando de paladio, una base, opcionalmente un catalizador de transferencia de fase y un disolvente para proporcionar el compuesto de fórmula I.

15

Según otra realización, la presente invención describe un proceso para preparar un compuesto de fórmula IV:

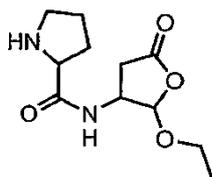


- 20 que comprende reducir y desproteger un compuesto de fórmula I:



para proporcionar un compuesto de fórmula V:

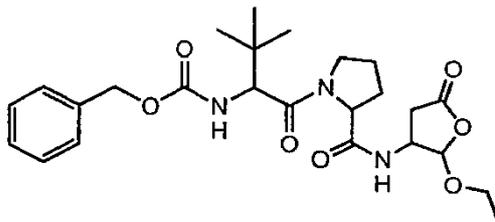
25



V;

hacer reaccionar el compuesto de fórmula V con cbz-terc-leucina, bajo condiciones de acoplamiento apropiadas, para proporcionar un compuesto de fórmula VI:

5

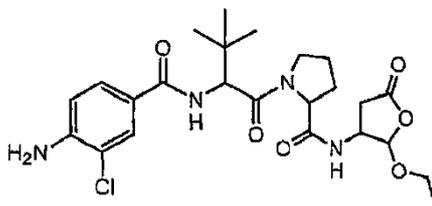


VI

hacer reaccionar el compuesto de fórmula VI en condiciones para eliminar el grupo cbz; condiciones apropiadas serían aquellas que proporcionan una amina (o sal de amina) (es decir, en condiciones para desproteger la amina protegida con cbz de la terc-leucina, tal como, por ejemplo, H<sub>2</sub>, Pd/C, ácido de citrato ((CO<sub>2</sub>H)<sub>2</sub>)); después de la desprotección la amina resultante se hace reaccionar con 4-amino-3-clorobenzoico, o un derivado del mismo que es adecuado para acoplar a una amina (por ejemplo, cloruro de 4-amino-3-clorobenzoilo), bajo condiciones de acoplamiento apropiadas, para proporcionar el compuesto de fórmula IV.

10

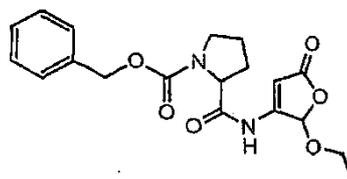
15 Según otra realización, la invención describe un proceso para preparar un compuesto de fórmula IV:



IV;

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula I:

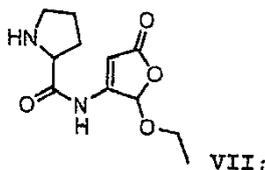
20



I;

bajo condiciones de desprotección, es decir, en condiciones adecuadas para eliminar el grupo cbz del residuo de prolina, para proporcionar un compuesto de fórmula VII:

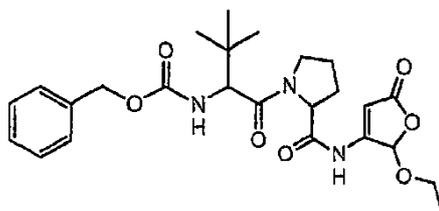
25



VII;

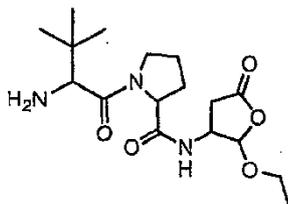
hacer reaccionar el compuesto de fórmula VII con cbz-terc-leucina, bajo condiciones de acoplamiento apropiadas, para proporcionar un compuesto de fórmula VIII:

30



VIII;

reducir y desproteger el compuesto de fórmula VIII para proporcionar un compuesto de fórmula IX:



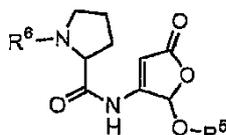
IX;

5

y hacer reaccionar un compuesto de fórmula IX y ácido 4-amino-3-clorobenzoico, o un derivado del mismo que es adecuado para acoplar a una amina (por ejemplo, el éster de 4,6-dimetoxi-2-hidroxipirazina de ácido 4-amino-3-clorobenzoico), bajo condiciones de acoplamiento apropiadas, para proporcionar el compuesto de fórmula IV.

10

La presente invención también describe un compuesto de fórmula X, en la que el compuesto se prepara según los métodos en el presente documento:



X

15

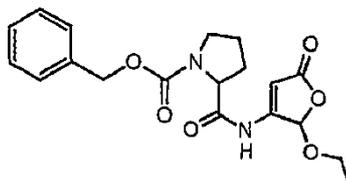
en la que:

R<sup>5</sup> es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de un grupo alifático, grupo aralquilo, grupo heterociclilalquilo o grupo arilo; y

20

R<sup>6</sup> es H o un grupo de encapuchado de amina.

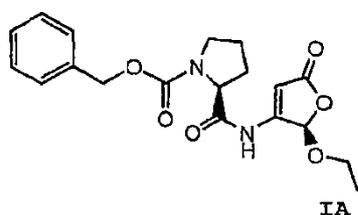
Los procesos descritos en el presente documento son útiles para producir un compuesto de fórmula I:



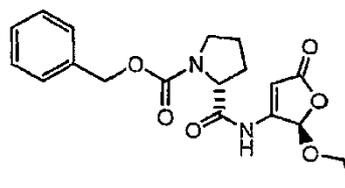
I

25

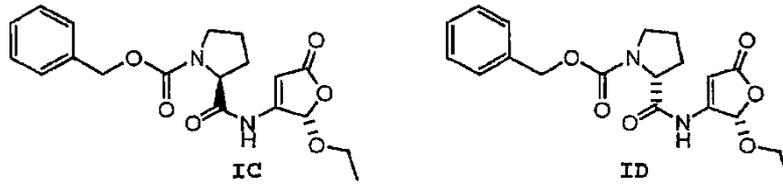
El proceso también puede usarse para producir diaestereómeros sustancialmente puros del compuesto I mostrado como las fórmulas IA, IB, IC y ID.



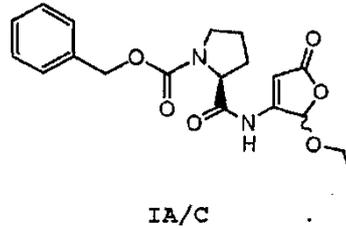
IA



IB

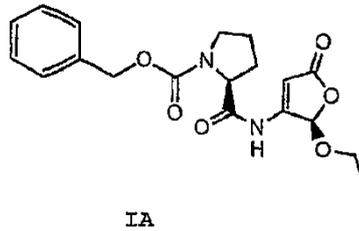


El Esquema 1 también puede producir una mezcla de diaestereómeros **IA** y **IC**:



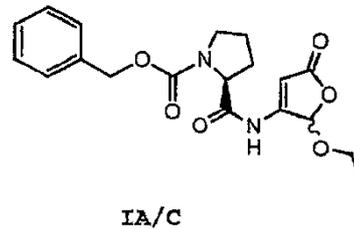
5

Según otra realización, la presente invención describe un proceso para preparar un compuesto de fórmula **IA**:



10

que comprende la etapa de cristalizar selectivamente un compuesto de fórmula:

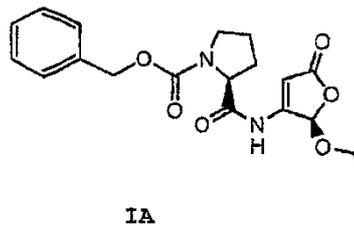


15 en tolueno.

Esta etapa de cristalización selectiva comprende combinar el compuesto de fórmula **IA/C** (es decir, una mezcla de **IA** y **IC**) y tolueno (tanto a temperatura ambiente como superior) y calentar la combinación con agitación para disolver el compuesto de fórmula **IA/C** y enfriar la combinación con agitación. Tras el enfriamiento, el compuesto de fórmula **IA** se obtiene como un sólido cristalino (mezcla aproximadamente 96:4 a aproximadamente 97:3).

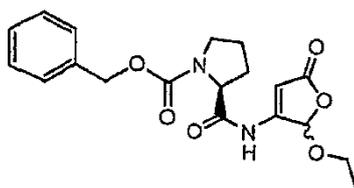
20

Según todavía otra realización, la presente invención describe un proceso para preparar un compuesto de fórmula **IA**:



25

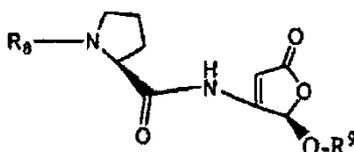
que comprende la etapa de cristalización dinámica de un compuesto de fórmula:



IA/C

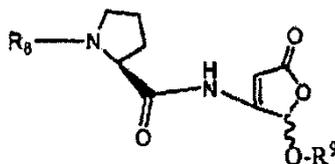
en presencia de un ácido de Lewis y un disolvente, que incluye opcionalmente un ácido prótico. En ciertas realizaciones, la cristalización dinámica se realiza con  $\text{Al}(\text{O-alquilo})_3$  en tolueno. En otras realizaciones, la cristalización dinámica se realiza con un ácido de Lewis en un disolvente que contiene un ácido prótico tal como HCl, HBr, ácido triflórico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, o combinaciones de los mismos.

La presente invención proporciona un proceso de producción de un compuesto de



10

que comprende purificar una mezcla de

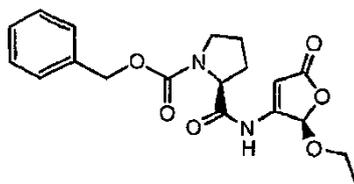


15

en la que  $R_8$  es un grupo protector y  $R_9$  es alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_5$ , y purificar incluye cristalizar selectivamente o cristalizar dinámicamente la mezcla.

En otras realizaciones más, los isómeros IA y IC puede purificarse y aislarse por métodos cromatográficos conocidos.

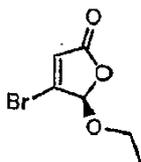
En cualquiera de las realizaciones en el presente documento que implican un compuesto de fórmula I, una forma de I se representa por la estructura:



25

IA.

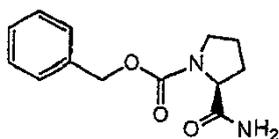
En cualquiera de las realizaciones en el presente documento que implican un compuesto de fórmula II, una forma de II se representa por la estructura:



30

IIA.

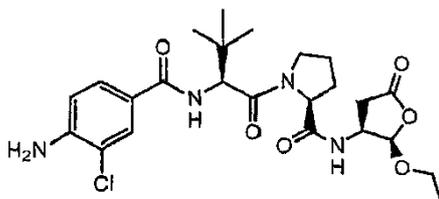
En cualquiera de las realizaciones en el presente documento que implican un compuesto de fórmula III, una forma de III se representa por la estructura:



IIIA;

En cualquiera de las realizaciones en el presente documento que implican un compuesto de fórmula IV, una forma de IV se representa por la estructura:

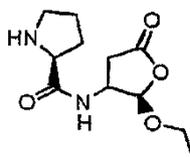
5



IVA.

En cualquiera de las realizaciones en el presente documento que implican un compuesto de fórmula V, una forma de V se representa por la estructura:

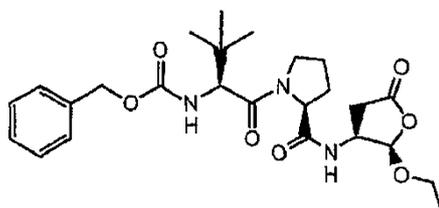
10



VA.

En cualquiera de las realizaciones en el presente documento que implican un compuesto de fórmula VI, una forma de VI se representa por la estructura:

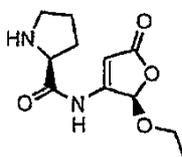
15



VIA .

En cualquiera de las realizaciones en el presente documento que implican un compuesto de fórmula VII, una forma de VII se representa por la estructura:

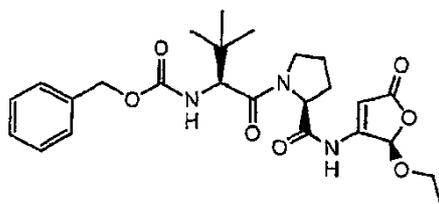
20



VIIA.

En cualquiera de las realizaciones en el presente documento que implican un compuesto de fórmula VIII, una forma de VIII se representa por la estructura:

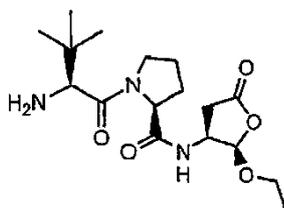
25



VIII A.

En cualquiera de las realizaciones en el presente documento que implican un compuesto de fórmula IX, una forma de IX se representa por la estructura:

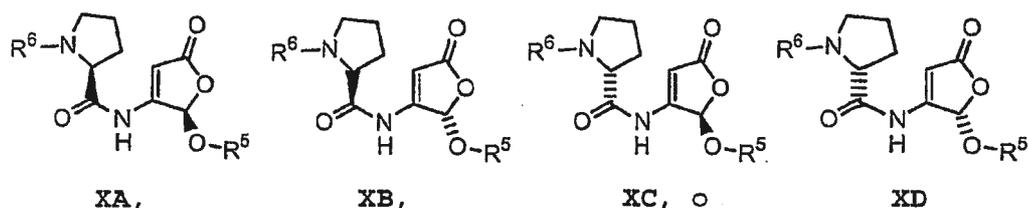
5



IX A.

También se describen compuestos fórmula XA, XB, XC o XD, en los que el compuesto se prepara según los métodos en el presente documento:

10



XA,

XB,

XC, o

XD

en las que:

15  $R^5$  es alifático, aralquilo o arilo opcionalmente sustituido; y  
 $R^6$  es H o un grupo de encapuchado de amina.

En una realización,  $R^5$  es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de un grupo alifático, grupo aralquilo, grupo heterociclilalquilo y un grupo arilo.

20

En otra realización,  $R^5$  es metilo, etilo, propilo, 2-propilo, butilo, pentilo, hexilo, 4-metilpentilo, 2-metilpropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, feniletilo, fenilpropilo, fenilbutilo, (d)-mentilo, (l)-mentilo, 1-adamantilo, 2-adamantilo, 1-indanilo, 2-indanilo, bornilo, 3-tetrahidrofuranilo, bencilo,  $\alpha$ -metilbencilo, 4-clorobencilo, 4-fluorobencilo, 4-metilbencilo, 4-(2-propil)bencilo o 4-trifluorometilbencilo.

25

En otra realización,  $R^5$  es etilo o un bencilo opcionalmente sustituido.

En otra realización más,  $R^5$  es etilo o bencilo.

30 En una realización en el presente documento,  $R^6$  es un grupo de encapuchado de amina y el grupo de encapuchado de amina es  $-C(O)R^7$  o  $-C(O)OR^7$  y  $R^7$  es arilo (C6-C10)- o aril (C6-C10)-alifático (C1-C12)-, en los que el arilo está opcionalmente sustituido. En una forma de esta realización,  $-C(O)OR^7$ , en la que  $R^7$  es bencilo opcionalmente sustituido, preferentemente bencilo.

35 Cualquier amina obtenida como se ha descrito en el presente documento puede usarse con o sin aislamiento de la mezcla de reacción. El profármaco de inhibidores de caspasa deseado puede derivarse de, por ejemplo, V, VII, o la amina libre de XIV (tanto como se representa como en la forma reducida) uniendo el resto P<sub>2</sub>, P<sub>2</sub>-P<sub>3</sub>, o P<sub>2</sub>-P<sub>3</sub>-P<sub>4</sub> apropiado. Puede llevarse a cabo un acoplamiento de una amina con un resto tal usando el ácido carboxílico correspondiente, o equivalente reactivo del mismo, bajo condiciones estándar de formación de enlace amida o de acoplamiento. Una reacción de acoplamiento típica incluye un disolvente adecuado, la amina en una concentración que oscila de aproximadamente 0,01 a 10 M, preferentemente aproximadamente 0,1 a 1,0 M, el ácido carboxílico necesario, una base y un reactivo de acoplamiento de péptidos.

40

Si una amina se usa sin aislamiento, el acoplamiento puede llevarse a cabo *in situ* en el disolvente de la mezcla de reacción usado en la preparación de la amina, o en un disolvente diferente. A esta mezcla de reacción puede añadirse el ácido carboxílico necesario y mantenerse la reacción a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0° a 100 °C, preferentemente entre aproximadamente 20° y aproximadamente 40 °C. La base y el reactivo de acoplamiento de péptidos se añaden a continuación a la mezcla, que se mantiene a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0° a aproximadamente 60 °C, preferentemente entre aproximadamente 20° y aproximadamente 40 °C. La base normalmente es una base de amina terciaria, tal como trietilamina, diisopropilamina, N-metilmorfolina, DBU, DBN, N-metilimidazol, preferentemente trietilamina o diisopropilamina. La cantidad de base usada es generalmente hasta aproximadamente 20 equivalentes por equivalente de la amina (por ejemplo, IV), preferentemente al menos aproximadamente 3 equivalentes de base. Ejemplos de reactivos de acoplamiento de péptidos incluyen DCC (diciclohexilcarbodiimida), DIC (diisopropilcarbodiimida), di-p-toluoilcarbodiimida, BDP (diethylfosfato-1-ciclohexil-3-(2-morfoliniletíl)carbodiimida de 1-benzotriazol), EDC (clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil-3-etil-carbodiimida), fluoruro cianúrico, cloruro cianúrico, TFFH (hexafluorofosfato de tetrametilfluoroformamidinio), DPPA (difenilfosforazidato), BOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio), HBTU (hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio), TBTU (tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio), TSTU (tetrafluoroborato de O-(N-succinimidil)-N,N,N',N'-tetrametiluronio), HATU (N-óxido de hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)-1-H-1,2,3-triazolo[4,5,6]-piridin-1-ilmetil]-N-metilmetanaminio), BOP-Cl (cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico), PyBOP (tetrafluorofosfato de (1-H-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi)-tris(pirrolidino)fosfonio); BrOP (hexafluorofosfato de bromotris(dimetilamino)fosfonio), DEPBT (3-(dietoxifosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona) PyBrOP (hexafluorofosfato de bromotris(pirrolidino)fosfonio). EDC, HOAT, BOP-Cl y PyBrOP son los reactivos de acoplamiento de péptidos preferidos. La cantidad de reactivo de acoplamiento de péptidos está en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 10,0 equivalentes. Reactivos opcionales que pueden usarse en la reacción de formación de enlaces amida incluyen DMAP (4-dimetilaminopiridina) o reactivos de éster activo, tales como HOBT (1-hidroxibenzotriazol), HOAT (hidroxiazabenzotriazol), HOSu (hidroxisuccinimida), HONB (endo-N-hidroxi-5-norborneno-2,3-dicarboxamida), en cantidades que oscilan de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 10,0 equivalentes.

Alternativamente, puede tratarse una amina con un equivalente reactivo de ácido carboxílico R<sup>3</sup>COOH, tal como P<sub>2</sub>-, P<sub>3</sub>-P<sub>2</sub>-, o P<sub>4</sub>-P<sub>3</sub>-P<sub>2</sub>-C(=O)X<sup>1</sup> en la que C(=O)X<sup>1</sup> es un grupo que es más reactivo que COOH en la reacción de acoplamiento. Ejemplos de grupos -C(=O)X<sup>1</sup> incluyen grupos en los que X<sup>1</sup> es Cl, F, OC(=O)R (R = alifático o arilo), SH, SR, SAR o SeAr.

Se conocen varios grupos químicos que pueden usarse como la porción de P<sub>3</sub>-P<sub>2</sub>- de ICE o profármaco de inhibidor de caspasas. Ejemplos de tales grupos de P<sub>3</sub>-P<sub>2</sub>- se muestran en la Tabla 1 como parte de un resto P<sub>4</sub>-P<sub>3</sub>-P<sub>2</sub>-.

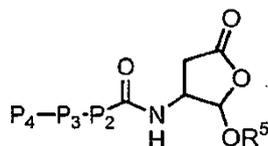
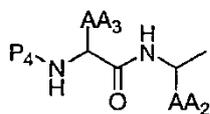
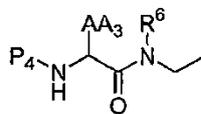


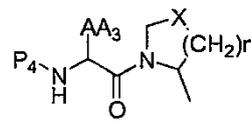
Tabla 1. Grupos P<sub>4</sub>-P<sub>3</sub>-P<sub>2</sub>-



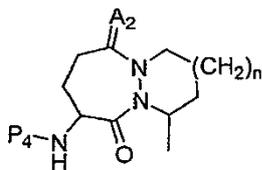
a



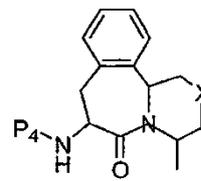
b



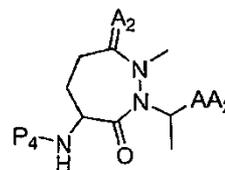
c



d

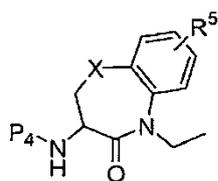


e

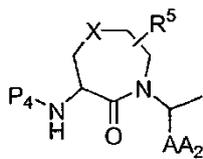


f

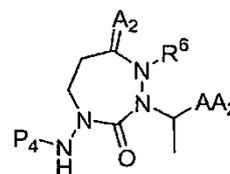
40



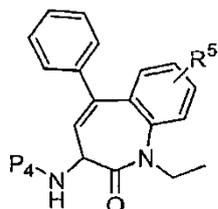
g



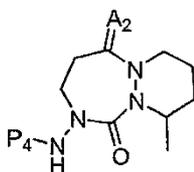
h



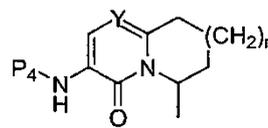
i



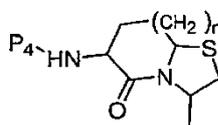
j



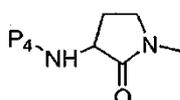
k



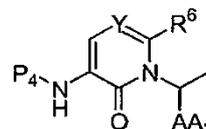
l



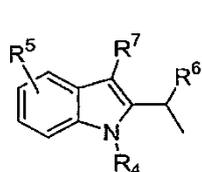
m



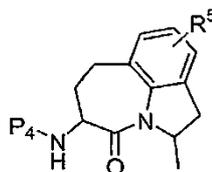
n



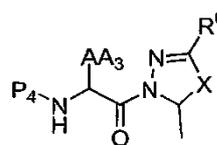
o



p



q

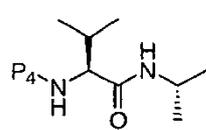


r

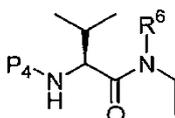
en las que n es cero a tres; AA se refiere a una cadena lateral de aminoácido; X es N, O, S, SO, SO<sub>2</sub>, CHF, CF<sub>2</sub>, C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, C=O o C=NOR; A<sup>2</sup> es O, S o H<sub>2</sub>; Y es N o CH; R es hidrógeno, grupo alquilo C<sub>1-12</sub>, grupo arilo o grupo heteroarilo, estando los grupos R opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos; R<sup>3</sup> es un alquilo que tiene uno a seis carbonos; R<sup>4</sup> es R-CO, ROC=O, RNHC=O, RC(O)C=O o RSO<sub>2</sub>; y R<sup>5</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, amino, fenilo, fenoxi, hidroxilo, alcoxicarbonilo, carboxilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfoxilo, alquilcarbonilamino, alquilcarbonilalquilamino, alquilamino, dialquilamino, aminosulfonilo o ciano; y R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> están seleccionados independientemente de R<sup>3</sup>, arilo, heteroarilo, (alquil C<sub>1-12</sub>)arilo, benzocicloalquilo (C<sub>1-12</sub>) o (alquil C<sub>1-12</sub>)heteroarilo.

Grupos P<sub>4</sub>-P<sub>3</sub>-P<sub>2</sub>- preferidos se muestran en la Tabla 2.

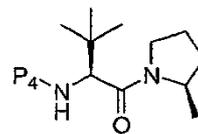
Tabla 2. Grupos P<sub>4</sub>-P<sub>3</sub>-P<sub>2</sub>- preferidos



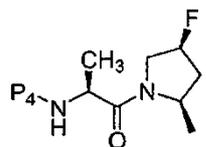
a-1



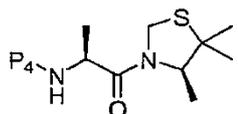
b-1



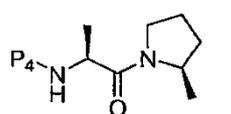
c-1



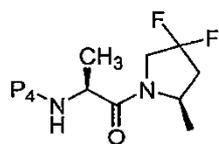
c-2



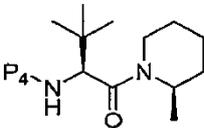
c-3



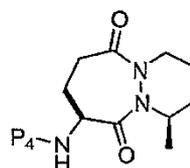
c-4



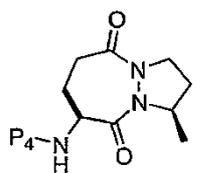
c-5



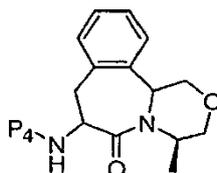
c-6



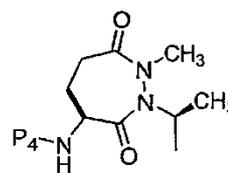
d-1



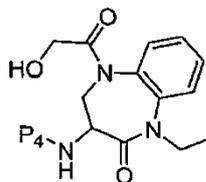
d-2



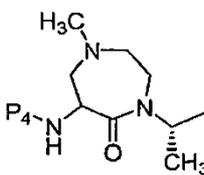
e-1



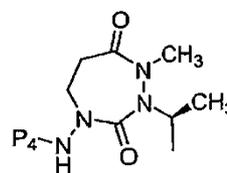
f-1



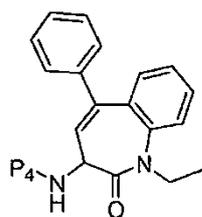
g-1



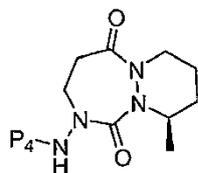
h-1



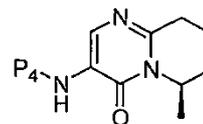
i-1



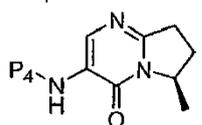
j-1



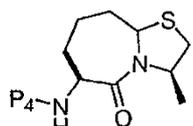
k-1



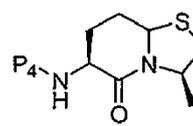
l-1



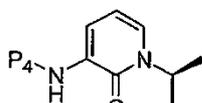
l-2



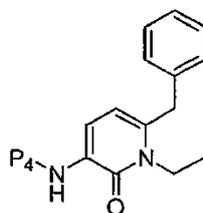
m-1



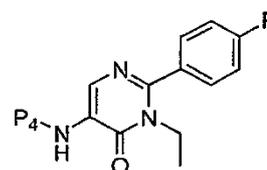
m-2



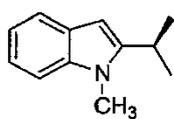
o-1



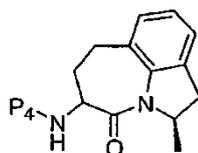
o-2



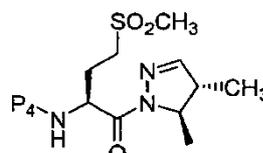
o-3



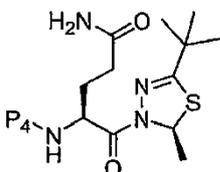
p-1



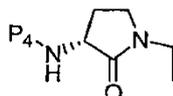
q-1



r-1



r-2

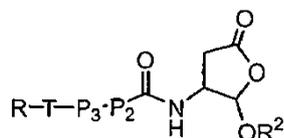


n-1

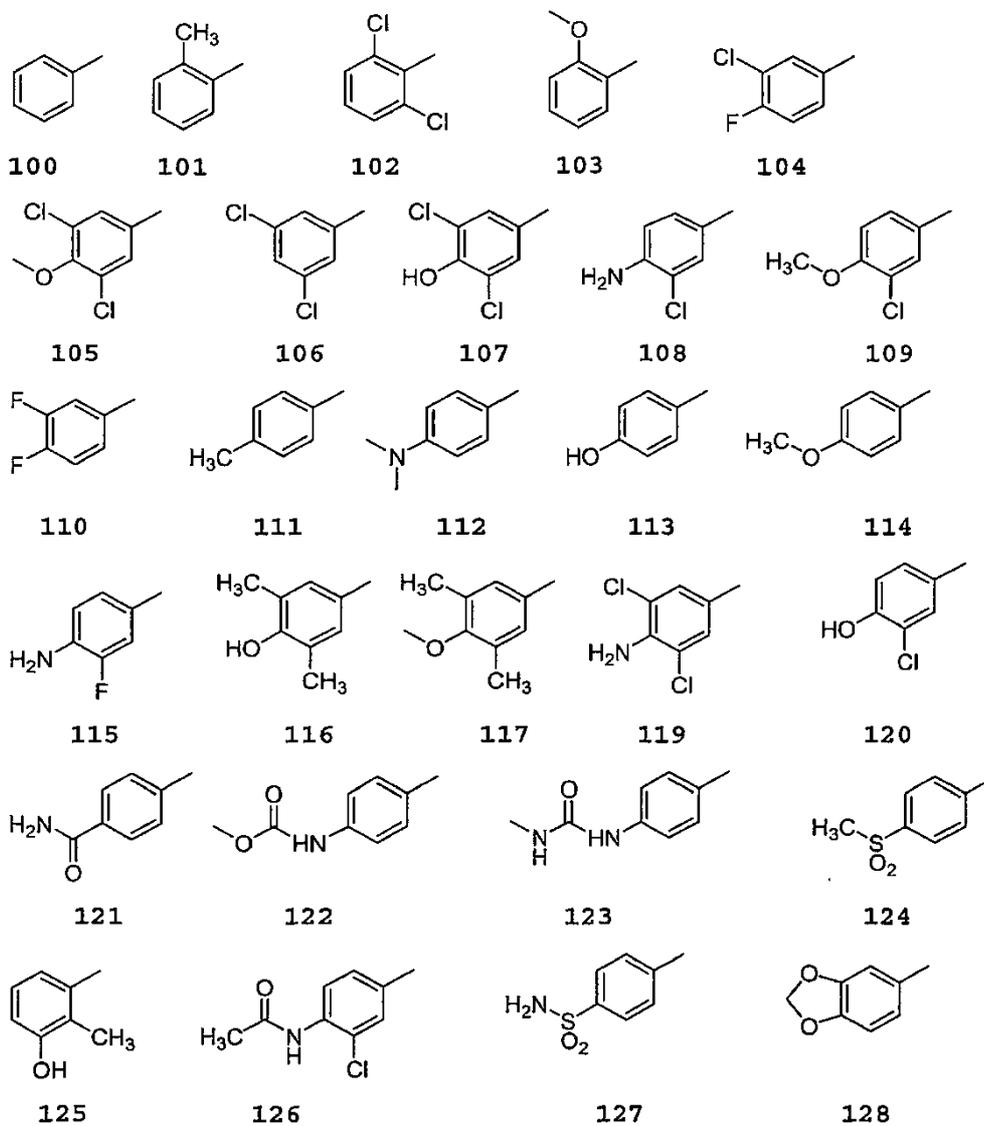
en las que R<sup>6</sup> es un bencilo opcionalmente sustituido como se describe más adelante o 2-indanilo, y el resto P<sub>4</sub> se representa por R-T-, en la que R-T- es R-CO, ROC=O, RNHC=O, RC(O)C=O o RSO<sub>2</sub>.

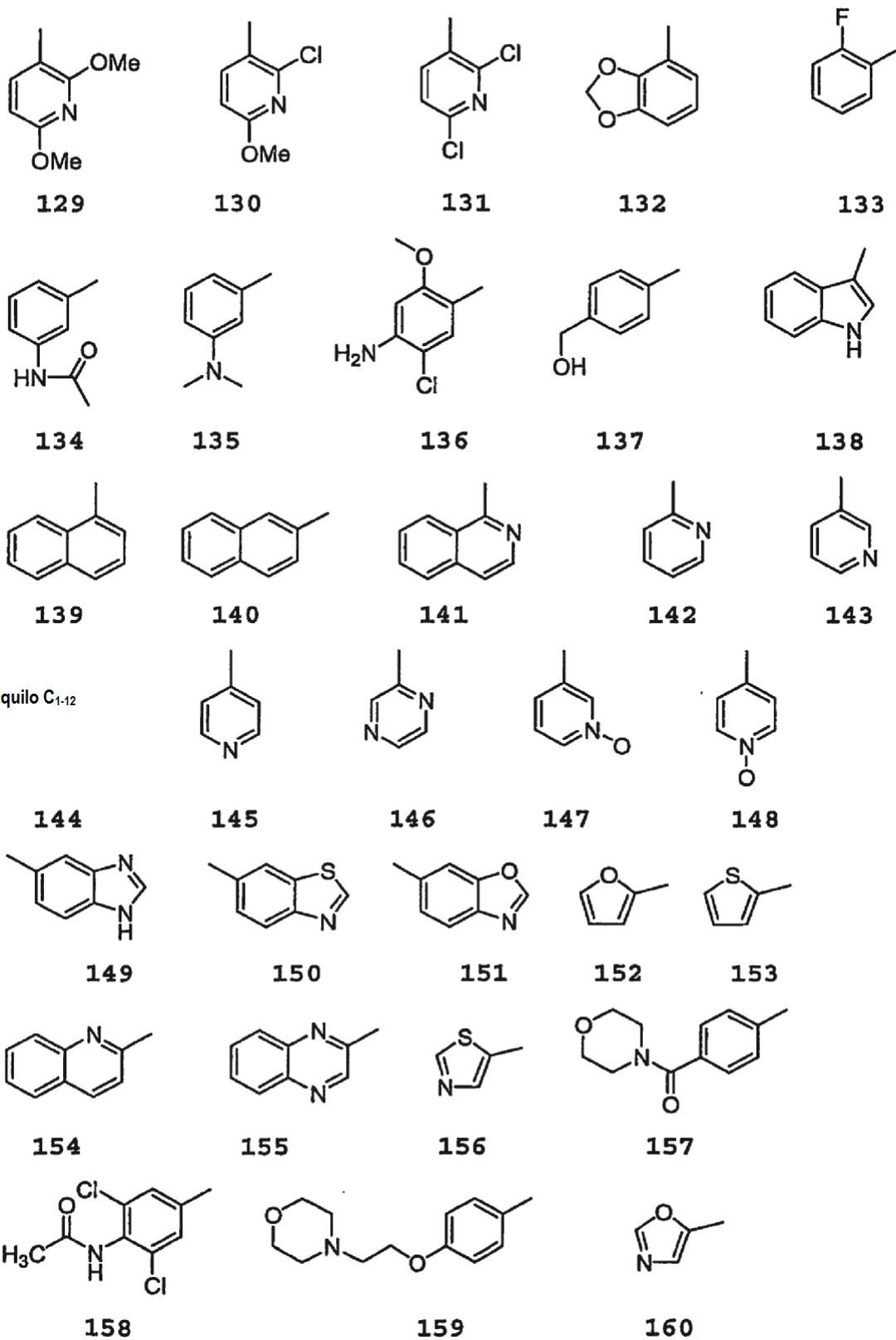
5

Grupos R preferidos de P<sub>4</sub> se muestran en la Tabla 3.

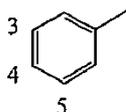


10

Tabla 3. Grupos R preferidos de P<sub>4</sub>



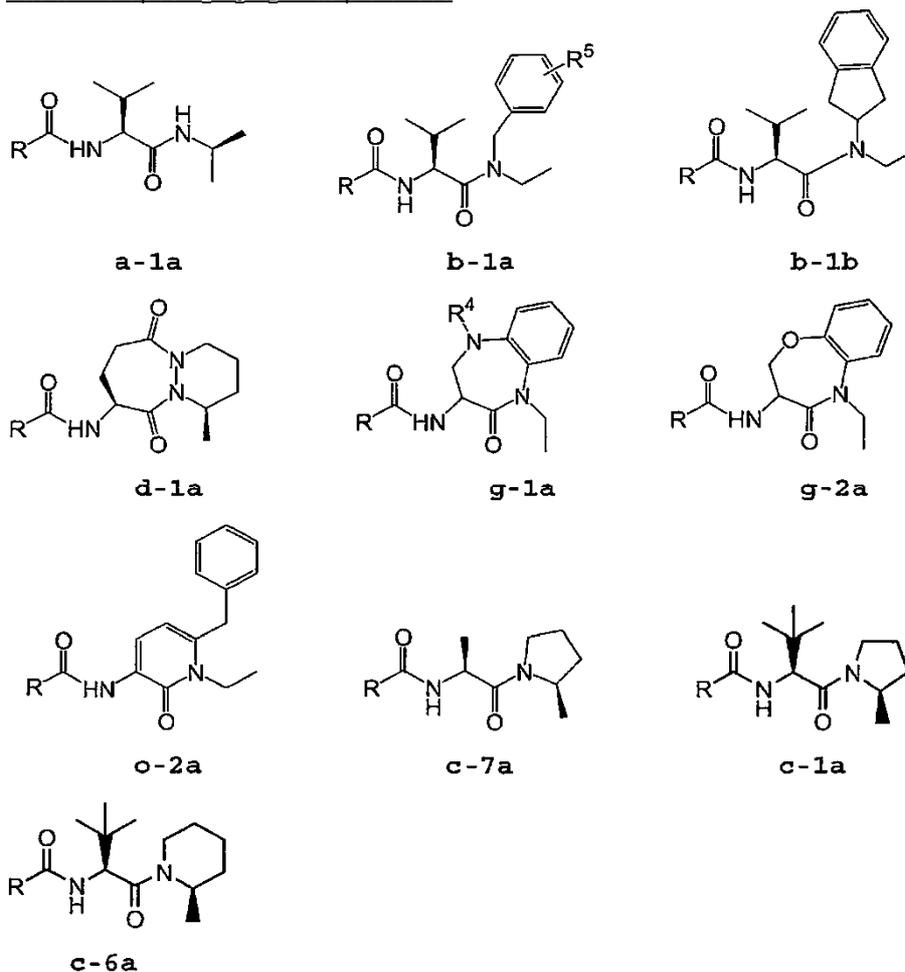
En realizaciones específicas, R-T- es R-CO en la que R es 1-naftilo, 2-naftilo, 1-isoquinolinilo, o



5 en las que las posiciones 3 y 5 de R están independientemente y opcionalmente sustituidas con halógeno, preferentemente cloro, o alquilo C<sub>1-3</sub>, y la posición 4 está opcionalmente sustituida con amino, acetamido, hidroxilo o metoxi.

Los grupos P<sub>4</sub>-P<sub>3</sub>-P<sub>2</sub>- más preferidos se muestran en la Tabla 4.

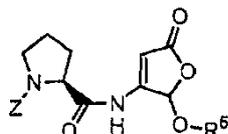
Tabla 4. Grupos P<sub>4</sub>-P<sub>3</sub>-P<sub>2</sub>- más preferidos



10

en las que R es, con referencia a la Tabla 3, uno de los siguiente grupos: 100, 105, 107, 108, 114, 117, 119, 126, 136, 139, 140 y 141.

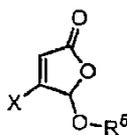
15 En la unión del resto P<sub>4</sub>-P<sub>3</sub>-P<sub>2</sub>-, o porción del mismo, el resto puede unirse de una pieza o subunidades del resto pueden añadirse de una manera secuencial como se ha descrito anteriormente. Por ejemplo, la prolina protegida con Cbz puede acoplarse a XV (o si R<sup>5</sup> es etilo con II):



20

Después de eliminar el grupo Cbz, un resto P<sub>3</sub> o P<sub>3</sub>-P<sub>4</sub> puede unirse por alquilación o acilación del nitrógeno de prolina.

25 En ciertas realizaciones, los métodos del presente proceso avanzaron mediante la butenolactona XV en la que X es cloro, bromo o yodo:



XV.

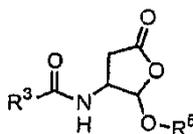
Una butenolactona de partida preferida es la bromofuranona XV (en la que X = Br), que puede obtenerse según Escobar et al., An. Quim., 1971, 67, 43. Alternativamente, otros reactantes de fórmula GIA y GIIB pueden estar  
 5 comercialmente disponibles o producirse a partir de métodos conocidos. Véase, por ejemplo, "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations", 2ª edición, por Richard C. Larock, páginas 638, 659, 661, 724.

Otra realización de la reacción de acoplamiento de una amina avanza por acilación del anión de la amina usando un  
 10 equivalente reactivo del ácido carboxílico, tal como P<sub>2</sub>-, P<sub>2</sub>-P<sub>3</sub>-, o P<sub>2</sub>-P<sub>3</sub>-P<sub>4</sub>-C(=O)X en la que C(=O)X es como se ha descrito anteriormente. El anión de la amina se genera primero tratando la amina en un disolvente con cualquier base adecuada. Ejemplos de disolventes que pueden usarse incluyen disolventes etéreos tales como THF, DME, dioxano, éter dietílico, metil-*tert*-butil éter; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, tetracloruro de carbono, dicloroetano; u otros disolventes  
 15 orgánicos, tales como acetonitrilo. Disolventes preferidos incluyen THF, DME, tolueno o diclorometano. Bases adecuadas para generar el anión incluyen bases orgánicas tales como un hidruro de metal alcalino, un *tert*-butóxido de metal alcalino, un alquil o aril-litio, tal como metil-, butil- o fenil-litio; una amida de metal alcalino, tal como bis(trimetilsilil)amida, diisopropilamida o tetrametilpiperidina de litio, sodio o potasio. Bases preferidas incluyen bis(trimetilsilil)amida de litio, diisopropilamida de litio o tetrametilpiperidina de litio. El anión de la amina se trata con  
 20 el ácido carboxílico equivalente a una temperatura de reacción que puede estar en el intervalo de aproximadamente -78 °C a 120 °C, preferentemente entre aproximadamente 0 °C y 60 °C.

También pueden usarse condiciones de reducción para reducir el doble enlace en el anillo de furanona como  
 25 condiciones de desprotección. Por ejemplo, si R<sup>3</sup> (en XIV) o R<sup>6</sup> (en X) es cbz, pueden usarse condiciones para reducir el doble enlace y para también eliminar el grupo cbz.

Los métodos en el presente documento describen una secuencia en la que la butenolactona se acopla primero a un  
 30 resto P<sub>x</sub> o P<sub>x-y</sub> de caspasa y a continuación se reduce el doble enlace del anillo. Alternativamente, la reducción y acoplamiento pueden realizarse en orden inverso.

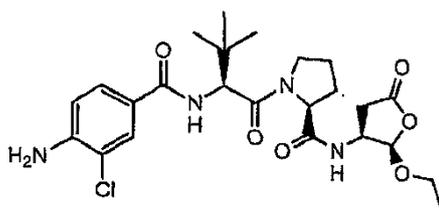
En otra realización adicional, la presente invención describe un proceso para preparar un compuesto de fórmula XVI:



XVI ;

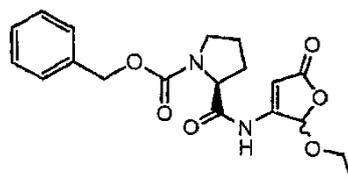
35 en la que R<sup>3</sup> es un resto P<sub>4</sub>-P<sub>3</sub>-P<sub>2</sub> de un inhibidor de caspasas, P<sub>4</sub>-P<sub>3</sub>-P<sub>2</sub> es c-1 de la Tabla 2, P<sub>4</sub> es 108 de la Tabla 3, R<sup>5</sup> es como se define en el presente documento (por ejemplo, etilo) y el proceso es según los métodos en el presente documento.

40 La presente invención también describe un proceso para preparar un compuesto de fórmula IVA:



IVA ;

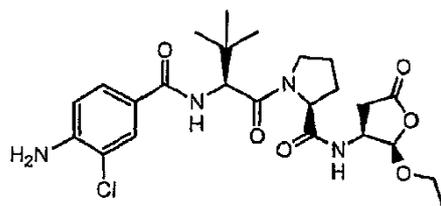
que comprende cristalización selectiva de un compuesto de fórmula:



**IA/C**

en tolueno.

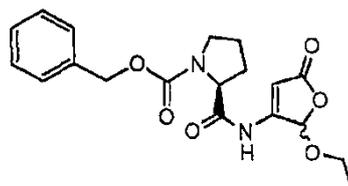
5 Alternativamente, un proceso para preparar un compuesto de fórmula **IVA**:



**IVA;**

comprende cristalización dinámica de un compuesto de fórmula:

10

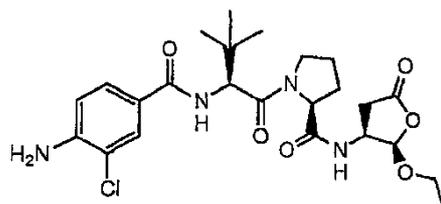


**IA/C**

poniendo en contacto la mezcla de IA/C con un ácido de Lewis en un disolvente que incluye opcionalmente un ácido prótico.

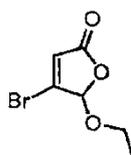
15

La presente invención también describe un proceso para preparar un compuesto de fórmula **IVA**:



**IVA;**

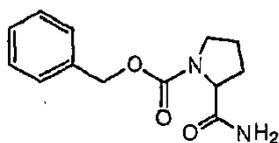
20 que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula **II**:



**II;**

y un compuesto de fórmula **III**:

25

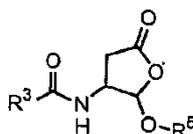


III;

en presencia de un catalizador de paladio, un ligando de paladio y una base en un disolvente que incluye opcionalmente un catalizador de transferencia de fase.

5 También se describen métodos de preparación del compuesto de aldehído correspondiente (de, por ejemplo, XVI) por estos procesos. Por ejemplo, el compuesto IV preparado como se ha descrito en el presente documento puede convertirse en el compuesto de aldehído correspondiente, es decir, convirtiendo la furanona en un aldehído.

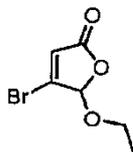
10 En otra realización, la presente invención describe un proceso para preparar un compuesto de fórmula XVI:



XVI;

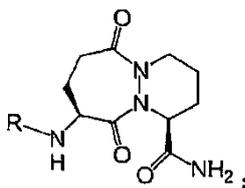
15 en la que R<sup>3</sup> es un resto P<sub>4</sub>-P<sub>3</sub>-P<sub>2</sub> de un inhibidor de caspasas, P<sub>4</sub>-P<sub>3</sub>-P<sub>2</sub> es d-1 de la Tabla 2, P<sub>4</sub> es 141 de la Tabla 3, R<sup>5</sup> es como se define en el presente documento (por ejemplo, etilo), y el proceso es según los métodos en el presente documento.

20 Por consiguiente, este compuesto (véase el compuesto 412f y/o compuesto 412 correspondiente como se desvela en el documento WO 97/22619, que se incorpora en el presente documento por referencia) se prepara haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II:



II;

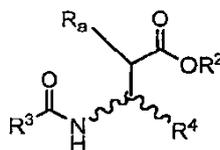
25 y un compuesto de amida apropiado, en presencia de un catalizador de paladio, un ligando de paladio, una base, opcionalmente un catalizador de transferencia de fase y un disolvente apropiado. Un compuesto de amida apropiado se derivaría del grupo P<sub>4</sub>-P<sub>3</sub>-P<sub>2</sub> d-1a en la Tabla 4, es decir, un compuesto:



30 en la que R es tanto H como un isoquinolinoilo (es decir, el grupo 141 de P<sub>4</sub> en la Tabla 3, en el que hay un conector de carbonilo entre el compuesto y el grupo isoquinolinoilo).

En todavía otras realizaciones, la invención describe un proceso de preparación de un compuesto de beta-amidocarbonilo de fórmula XXX:

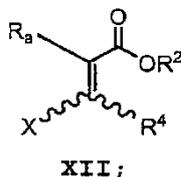
35



XXX

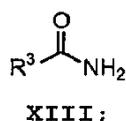
que comprende las etapas de:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula XII:



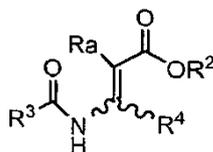
5

con un compuesto de fórmula XIII:



10

en presencia de un catalizador de paladio, un ligando de paladio, una base, en un disolvente que incluye opcionalmente un catalizador de transferencia de fase y que incluye opcionalmente agua, para producir un compuesto de fórmula XXXI



15

en las que:

X es un grupo saliente;

20

cada R<sub>a</sub> es H, un alquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, -CN, -C(O)-O-alquilo o halógeno;

cada R<sup>2</sup> es independientemente un grupo alifático opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido y un grupo arilo opcionalmente sustituido;

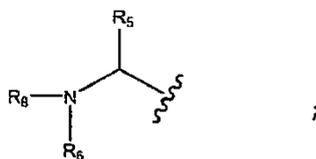
25

cada R<sup>4</sup> es independientemente un alifático opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, o R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup>, junto con los grupos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros opcionalmente sustituido;

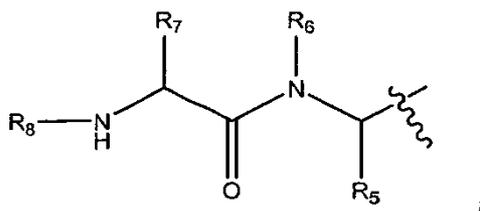
cada R<sup>3</sup> es un alifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroalquilo opcionalmente sustituido, un grupo protector, P<sub>2</sub>-, P<sub>3</sub>-P<sub>2</sub>- o P<sub>4</sub>-P<sub>3</sub>-P<sub>2</sub>-;

30

P<sub>2</sub>- es



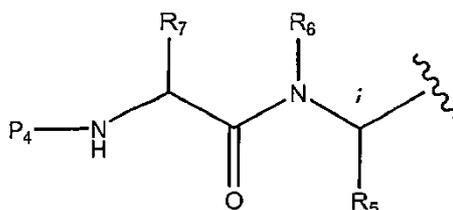
P<sub>3</sub>-P<sub>2</sub> es



35

P<sub>4</sub>-P<sub>3</sub>-P<sub>2</sub>- es

P<sub>4</sub> es R-



T;

T es -C(O)-, -O-C(O)-, -NHC(O)-, -C(O)C(O)- o -SO<sub>2</sub>-;

cada R es independientemente un alifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, o P<sub>2</sub>;

cada R<sub>5</sub> es independientemente H, un alifático opcionalmente sustituido, un heteroalquilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido o un fenilo opcionalmente sustituido;

cada R<sub>6</sub> es independientemente un alifático opcionalmente sustituido, un heteroalquilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un fenilo opcionalmente sustituido, o R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub>, tomados conjuntamente con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclo monocíclico opcionalmente sustituido de 5 a 7 miembros, o un heterociclo bicíclico opcionalmente sustituido de 6 a 12 miembros, en el que cada anillo de heterociclo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de -O-, -S- o -NR<sub>50</sub>-;

cada R<sub>7</sub> es independientemente H, un alifático opcionalmente sustituido, un heteroalquilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido o un fenilo opcionalmente sustituido, o

R<sub>7</sub> y R<sub>6</sub>, junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclo monocíclico opcionalmente sustituido de 5 a 7 miembros o arilo (véanse, por ejemplo, los compuestos f, h, i, n y o mostrados en la Tabla 1 y los compuestos o-1, o-2 y o-3 mostrados en la Tabla 2), o un sistema de anillos condensado bicíclico opcionalmente sustituido de 6 a 12 miembros, en el que cada uno de los anillos condensados contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de -O-, -S- o -NR<sub>50</sub>- (véanse, por ejemplo, los compuestos g y j mostrados en la Tabla 1 y los compuestos g-1 y j-1 mostrados en la Tabla 2), o

si R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub>, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo, R<sub>7</sub> y el sistema de anillos formado por R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> forman un sistema de anillos condensados bicíclicos opcionalmente sustituidos de 8 a 14 miembros (véanse, por ejemplo, los compuestos g, k, l y m, mostrados en la Tabla 1 y los compuestos d-1, d-2, k-1, l-1, l-2, m-1 y m-2 mostrados en la Tabla 2), en los que el sistema de anillos condensados bicíclicos está opcionalmente adicionalmente condensado con un fenilo opcionalmente sustituido para formar un sistema de anillos condensados tricíclicos de 10 a 16 miembros opcionalmente sustituido (véanse, por ejemplo, los compuestos e y q mostrados en la Tabla 1 y los compuestos e-1 y q-1 mostrados en la Tabla 2);

cada R<sub>8</sub> es independientemente H o un grupo protector; y

cada R<sub>50</sub> es independientemente H, un alifático opcionalmente sustituido, un heteroalquilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido o un fenilo opcionalmente sustituido;

y

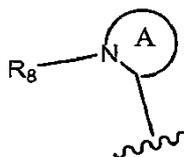
m es 0 a 2.

40 En algunas realizaciones, R<sub>3</sub> es un resto orgánico.

En ciertas realizaciones, la variable R en P<sub>4</sub> puede ser un alifático, arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 alifático, halógeno, alcoxi, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sub>50</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>m</sub>N(R<sub>50</sub>)<sub>2</sub>, -NC(O)R<sub>50</sub>, -SO<sub>m</sub>R<sub>50</sub> o heterocicloalquilo.

45 El proceso comprende además reducir el compuesto de fórmula XXXI para producir un compuesto de fórmula XXX.

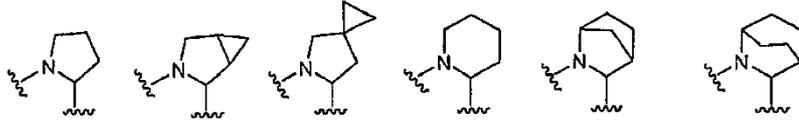
En algunas realizaciones, P<sub>2</sub>- tiene la estructura



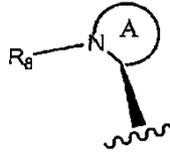
50 en la que el anillo A es un heterociclo monocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido, o un heterociclo bicíclico de 6 a 12 miembros opcionalmente sustituido, en el que cada anillo de heterociclo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de -O-, -S- o -NR<sub>50</sub>-, R<sub>50</sub> es H, un alifático opcionalmente sustituido, un heteroalquilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido o un fenilo opcionalmente sustituido.

55

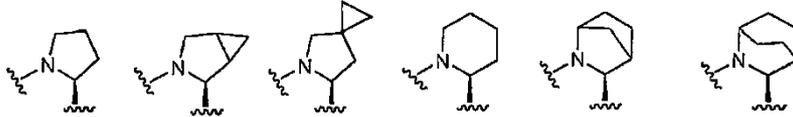
En realizaciones específicas, el anillo A tiene la estructura:



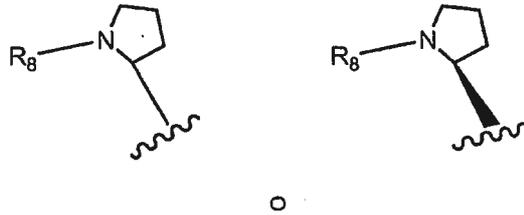
5 P<sub>2</sub>- tiene la estructura



10 En ciertas realizaciones, el anillo A tiene la estructura

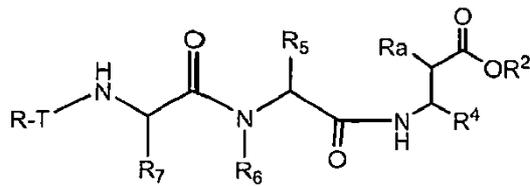


En realizaciones específicas, P<sub>2</sub>- tiene la estructura



15

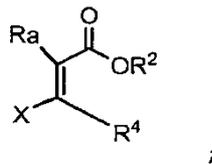
En otra realización, el proceso para producir un compuesto de fórmula



20

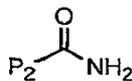
comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



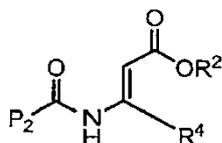
25

con un compuesto de fórmula:



;

en presencia de un catalizador de paladio, un ligando de paladio, una base, opcionalmente un catalizador de transferencia de fase y un disolvente, para producir un compuesto de fórmula



5 en las que:

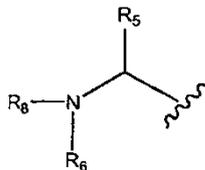
X es un grupo saliente tal como Br;

cada  $R_a$  es H, un alquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, -CN, -C(O)-O-alquilo o halógeno;

10 cada  $R^2$  es independientemente un grupo alifático opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido y un grupo arilo opcionalmente sustituido;

cada  $R^4$  es independientemente un alifático opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, o  $R^2$  y  $R^1$ , junto con los grupos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros opcionalmente sustituido;

15  $P_2$  es



20 T es -C(O)-, -O-C(O)-, -NHC(O)-, -C(O)C(O)- o -SO<sub>2</sub>-;

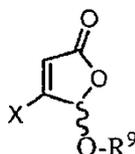
cada R es independientemente un alifático, o arilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 alifático, halógeno, alcoxi, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sub>50</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>m</sub>N(R<sub>50</sub>)<sub>2</sub>, -NC(O)R<sub>50</sub>, -SO<sub>m</sub>R<sub>50</sub> o heterocicloalquilo;

25 cada  $R_5$  es independientemente H, un alifático opcionalmente sustituido, un heteroalquilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido o un fenilo opcionalmente sustituido;

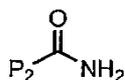
30 cada  $R_6$  es independientemente H, un alifático opcionalmente sustituido, un heteroalquilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un fenilo opcionalmente sustituido, o  $R_5$  y  $R_6$ , tomados conjuntamente con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclo monocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido, o un heterociclo bicíclico de 6 a 12 miembros opcionalmente sustituido, en el que cada anillo de heterociclo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de -O-, -S- o -NR<sub>7</sub>-;

35 cada  $R_7$  es independientemente H, un alifático opcionalmente sustituido, un heteroalquilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido o un fenilo opcionalmente sustituido;  $R_8$  es H o un grupo protector; y m es 0 a 2.

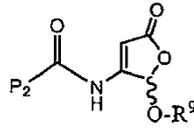
En una realización específica, un compuesto de fórmula



en la que  $R^9$  es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, se hace reaccionar con

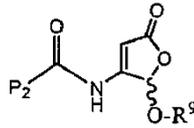


para producir el compuesto



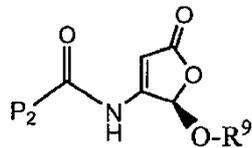
El proceso puede comprender además la etapa de poner en contacto una mezcla racémica de compuestos de fórmula

5



en la que R<sub>8</sub> es un grupo protector, con un ácido de Lewis, opcionalmente en presencia de un ácido prótico, en un disolvente orgánico para proporcionar compuestos que tienen la estructura

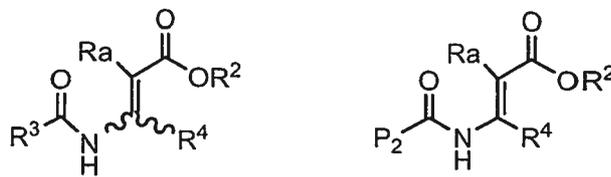
10



En algunas realizaciones, la resolución de las alcoxifuranonas puede lograrse por recristalización selectiva en un disolvente orgánico.

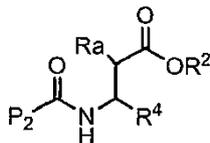
15

El proceso puede incluir reducir el doble enlace en XXXI. Por ejemplo, el compuesto de fórmula



o

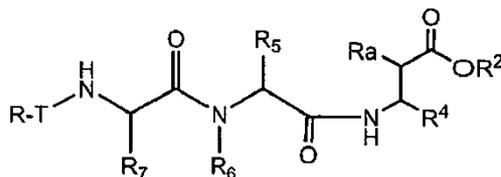
20 se reduce en las condiciones descritas en el presente documento para proporcionar un compuesto de fórmula



Después de producir este compuesto, restos P<sub>3</sub>- y P<sub>4</sub>- pueden acoplarse al compuesto como se ha descrito anteriormente.

25

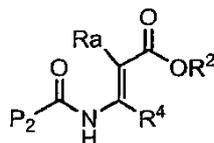
En otra realización adicional, el proceso para producir un compuesto de fórmula



30

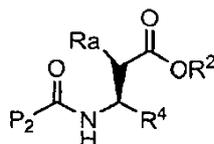
comprende:

(a) reducir el compuesto de fórmula



5

para proporcionar un compuesto de fórmula



10

en la que

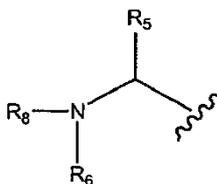
cada  $R_a$  es H, un alquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, -CN, -C(O)-O-alquilo o halógeno;

cada  $R^2$  es independientemente un grupo alifático opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido y un grupo arilo opcionalmente sustituido;

cada  $R^4$  es independientemente un alifático opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, o  $R^2$  y  $R^1$ , junto con los grupos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros opcionalmente sustituido;

20

$P_2$  es



;

T es -C(O)-, -O-C(O)-, -NHC(O)-, -C(O)C(O)- o -SO<sub>2</sub>-;

cada R es independientemente un alifático, o arilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 alifático, halógeno, alcoxi, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sub>50</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>m</sub>N(R<sub>50</sub>)<sub>2</sub>, -NC(O)R<sub>50</sub>, -SO<sub>m</sub>R<sub>50</sub> o heterocicloalquilo;

cada  $R_5$  es independientemente H, un alifático opcionalmente sustituido, un heteroalquilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido o un fenilo opcionalmente sustituido;

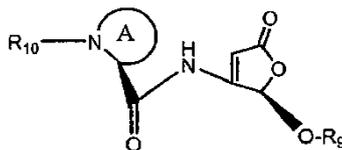
cada  $R_6$  es independientemente H, un alifático opcionalmente sustituido, un heteroalquilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un fenilo opcionalmente sustituido,

o  $R_5$  y  $R_6$ , tomados conjuntamente con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclo monocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido, o un heterociclo bicíclico de 6 a 12 miembros opcionalmente sustituido, en los que cada anillo de heterociclo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de -O-, -S- o -NR<sub>50</sub>-;

cada  $R_{50}$  es independientemente H, un alifático opcionalmente sustituido, un heteroalquilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido o un fenilo opcionalmente sustituido;

$R_8$  es un grupo protector; y m es 0 a 2.

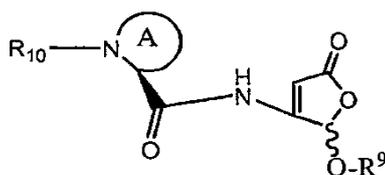
40 Un proceso para producir un compuesto de fórmula



comprende:

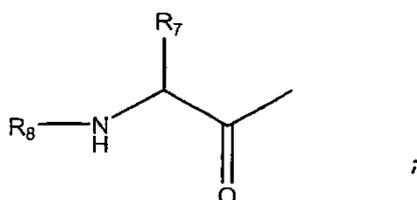
45

a) poner en contacto una mezcla racémica de compuestos representada por la fórmula



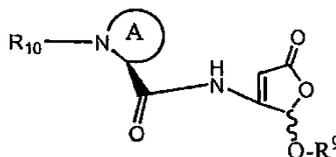
con un ácido de Lewis en un disolvente orgánico que incluye opcionalmente un ácido prótico, en el que

- 5 el anillo A es un heterociclo monocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido, o un heterociclo  
 bicíclico de 6 a 12 miembros opcionalmente sustituido, en el que cada anillo de heterociclo contiene  
 opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de -O-, -S- o -NR<sub>50</sub>-;  
 cada R<sup>9</sup> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>;  
 cada R<sup>10</sup> es H, un grupo protector, P<sub>3</sub>- o P<sub>4</sub>-P<sub>3</sub>-;  
 10 P<sub>3</sub> es

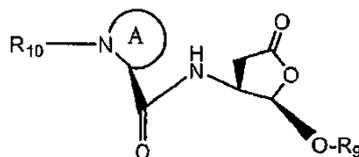


- 15 P<sub>4</sub> es R-T;  
 T es -C(O)-, -O-C(O)-, -NHC(O)-, -C(O)C(O)- o -SO<sub>2</sub>-; y  
 cada R es independientemente un alifático, arilo, o un heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido  
 con 1 a 3 alifático, halógeno, alcoxi, -N(R<sub>50</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>m</sub>N(R<sub>50</sub>)<sub>2</sub>, -NC(O)R<sub>50</sub>, -SO<sub>m</sub>R<sub>50</sub> o heterocicloalquilo;  
 cada R<sub>7</sub> es independientemente H, un alifático opcionalmente sustituido, un heteroalquilo  
 20 opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido o un fenilo opcionalmente sustituido,  
 o  
 R<sub>7</sub> y el anillo A forman un sistema de anillos condensados bicíclicos de 8 a 14 miembros  
 opcionalmente sustituido, en el que el sistema de anillos condensado bicíclico está opcionalmente  
 adicionalmente condensado con un fenilo opcionalmente sustituido para formar un sistema de anillos  
 condensados tricíclicos de 10 a 16 miembros opcionalmente sustituido;  
 25 cada R<sub>50</sub> es independientemente H, un alifático opcionalmente sustituido, un heteroalquilo  
 opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido o un fenilo opcionalmente sustituido;  
 R<sub>8</sub> es un grupo protector; y  
 m es 0 a 2.

- 30 Alternativamente, la resolución de

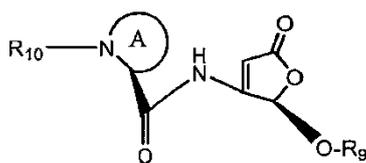


- 35 puede lograrse por cromatografía o cristalización selectiva en un disolvente orgánico.  
 Un proceso para producir un compuesto de fórmula



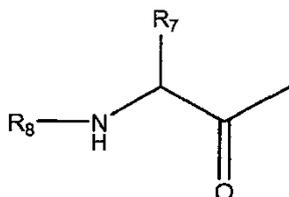
- 40 comprende:

a) reducir el compuesto de fórmula

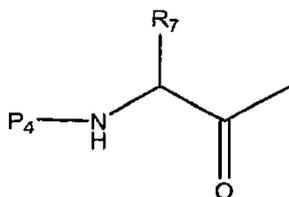


en la que

5 cada R<sup>10</sup> es H, un grupo protector, P<sub>3</sub>- o P<sub>4</sub>-P<sub>3</sub>-; P<sub>3</sub>- es



P<sub>4</sub>-P<sub>3</sub>- es



P<sub>4</sub> es R-T-;

T es -C(O)-, -O-C(O)-, -NHC(O)-, -C(O)C(O)- o -SO<sub>2</sub>-;

15 cada R es independientemente un alifático, arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 alifático, halógeno, alcoxi, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sub>50</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>m</sub>N(R<sub>50</sub>)<sub>2</sub>, -NC(O)R<sub>50</sub>, -SO<sub>m</sub>R<sub>50</sub> o heterocicloalquilo;

20 cada R<sub>7</sub> es independientemente H, un alifático opcionalmente sustituido, un heteroalquilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido o un fenilo opcionalmente sustituido,

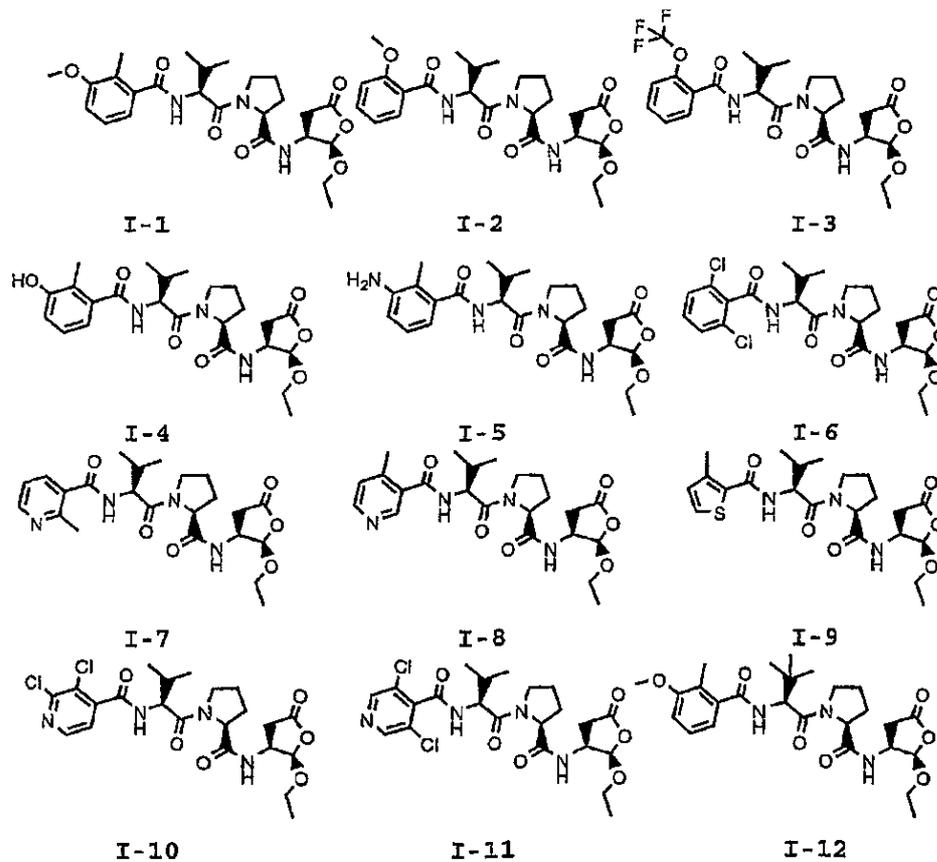
o R<sub>7</sub> y el anillo A forman un sistema de anillos condensados bicíclicos de 8 a 14 miembros opcionalmente sustituido en el que el sistema de anillos condensados bicíclicos está opcionalmente adicionalmente condensado con un fenilo opcionalmente sustituido para formar un sistema de anillos condensados tricíclicos de 10 a 16 miembros opcionalmente sustituido;

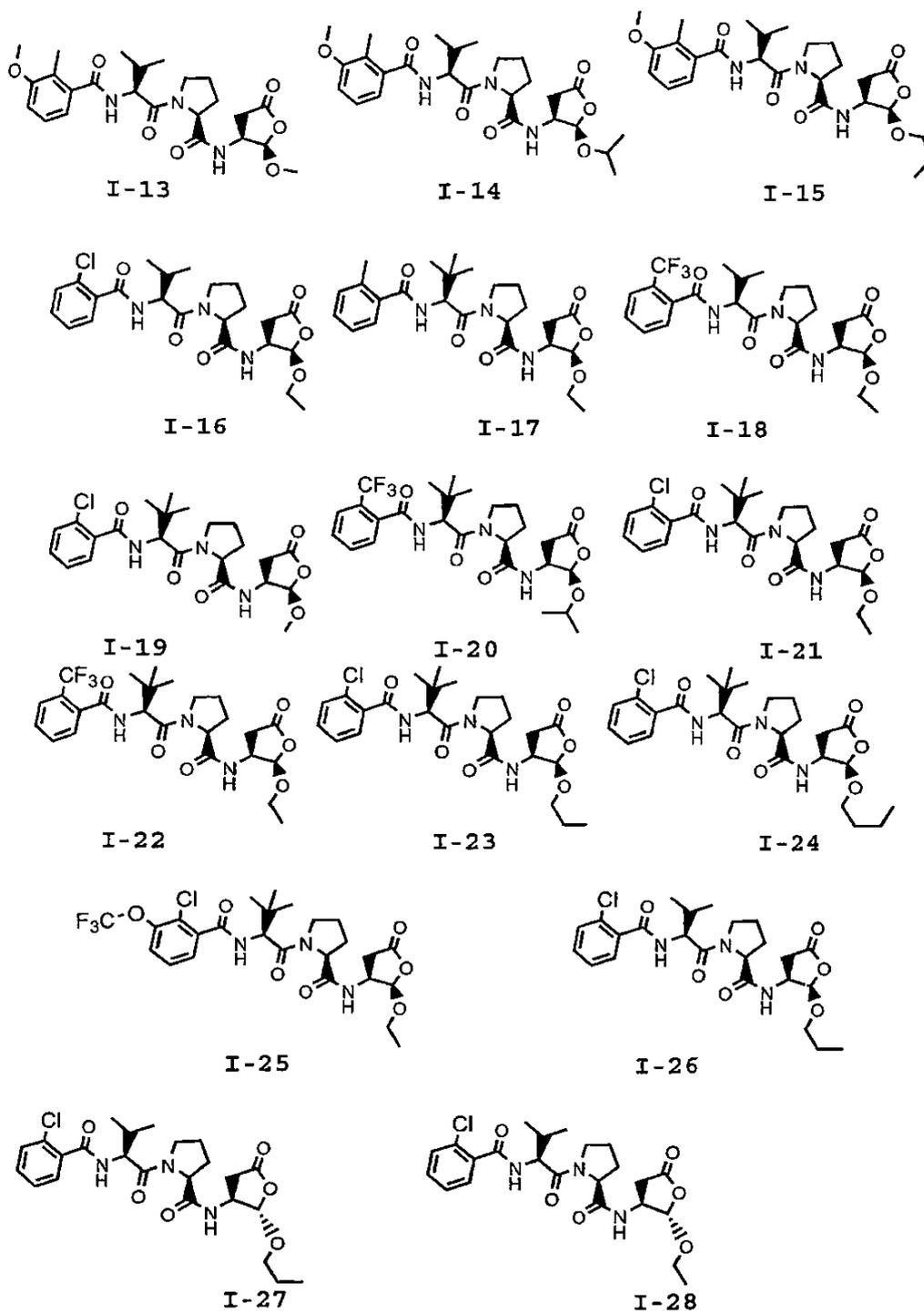
25 cada R<sub>50</sub> es independientemente H, un alifático opcionalmente sustituido, un heteroalquilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido o un fenilo opcionalmente sustituido; R<sub>8</sub> es un grupo protector; y

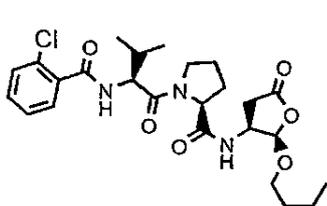
m es 0 a 2.

30 Los procesos descritos en el presente documento pueden usarse para producir derivados de ácido aspártico tales como restos de aldehído del ácido aspártico. Por ejemplo, los procesos descritos en el presente documento pueden usarse para producir compuestos que contienen los restos P<sub>4</sub>-P<sub>3</sub>-P<sub>2</sub>- mostrados en las Tablas 1, 2, 3 y 4 mostradas anteriormente y los compuestos específicos en las Tablas 5 y 6 más adelante. Adicionalmente, los procesos descritos en el presente documento pueden usarse para producir compuestos conocidos. Específicamente, los procesos son útiles para preparar los compuestos desvelados en los documentos WO 95/35308, WO 99/47545, WO 04/058718, WO 04/002961, WO 04/106304, WO 03/088917, WO 03/068242, WO 03/042169, WO 98/16505, WO 93/09135, WO 00/55114, WO 00/55127, WO 00/61542, WO 01/05772, WO 01/10383, WO 01/16093, WO 01/42216, WO 01/72707, WO 01/90070, WO 01/94351, WO 02/094263, WO 01/81331, WO 02/42278, WO 03/106460, WO 03/103677, WO 03/104231, US 6.184.210, US 6.184.244, US 6.187.771, US 6.197.750, US 6.242.422, US 6.235.899, Reunión en abril de 2001 de la Sociedad Química Americana (ACS) en San Diego, California, EE.UU., documentos WO 02/22611, US2002/0058630, WO 02/085899, WO 95/35308, US 5.716.929, WO 97/22619, US 6.204.261, WO 99/47545, WO 01/90063, Bioorg. Med. Chem. Lett. 1992, 2(6), 613, y WO 99/03852. Compuestos preferidos para su uso según la presente invención se describen en los documentos WO 04/058718, WO 04/002961, WO 95/35308, US 5.716.929, WO 97/22619, US 6.204.261, WO 99/47545 y WO 01/90063.

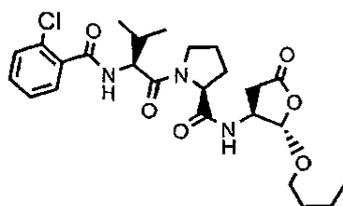
Tabla 5



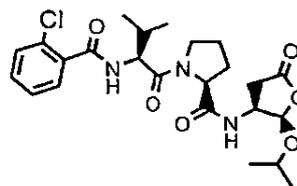




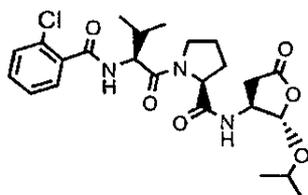
I-29



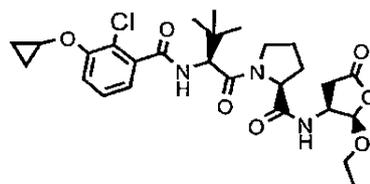
I-30



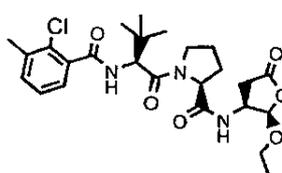
I-31



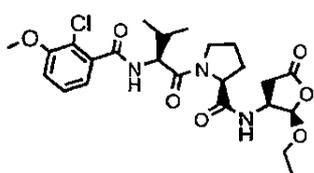
I-32



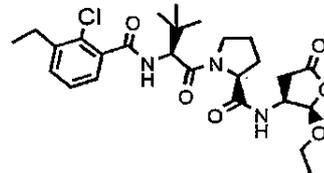
I-33



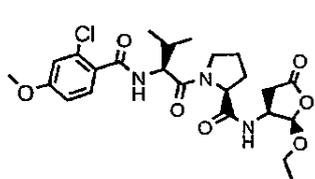
I-34



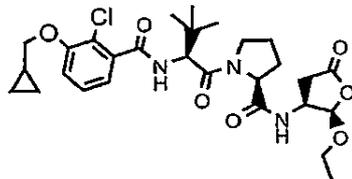
I-35



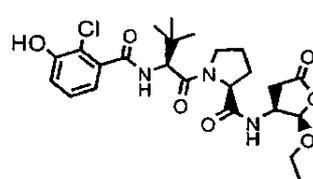
I-36



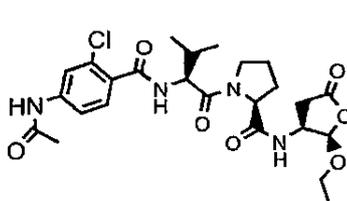
I-37



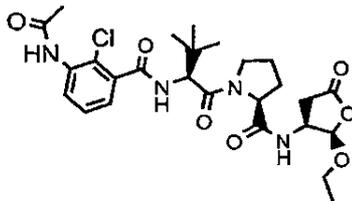
I-38



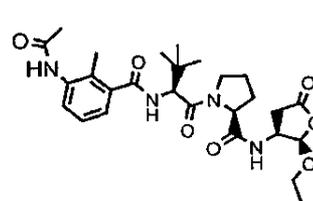
I-39



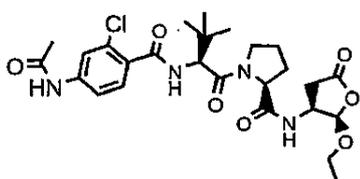
I-40



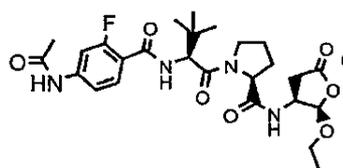
I-41



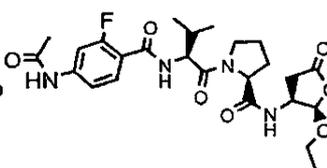
I-42



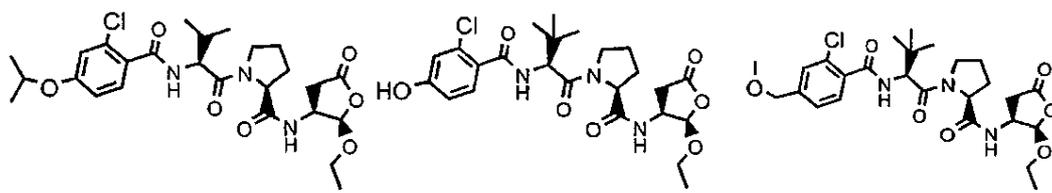
I-43



I-44



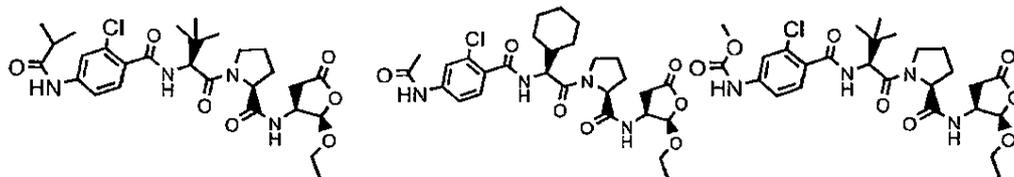
I-45



I-46

I-47

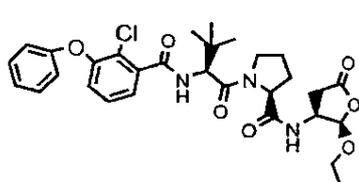
I-48



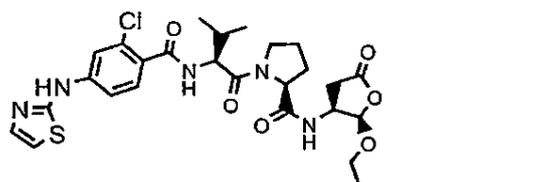
I-49

I-50

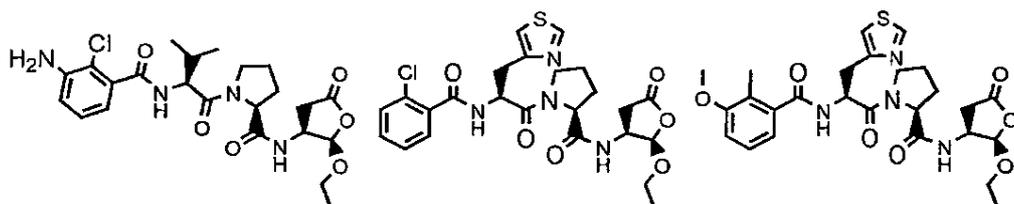
I-51



I-52



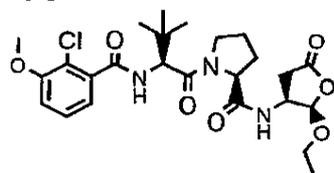
I-53



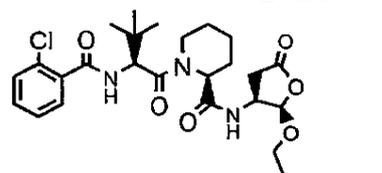
I-54

I-55

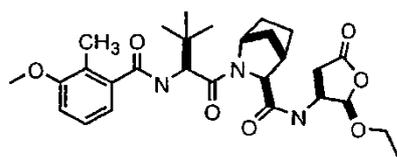
I-56



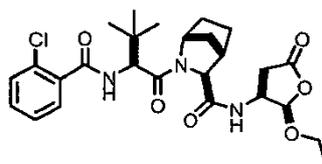
I-57



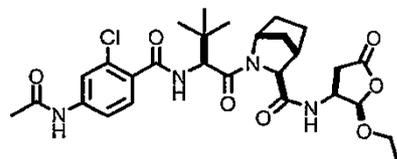
I-58



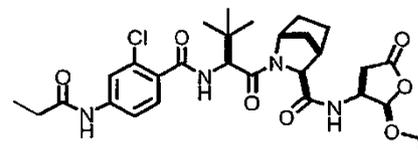
I-59



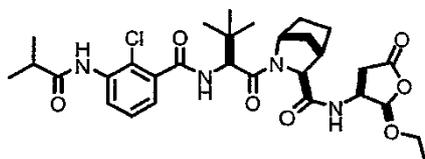
I-60



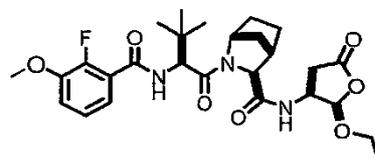
I-61



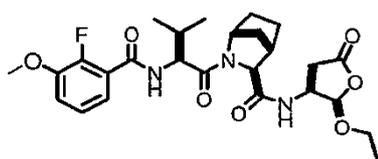
I-62



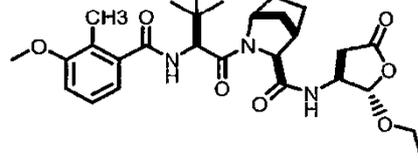
I-63



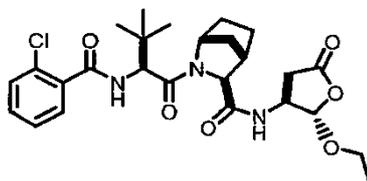
I-64



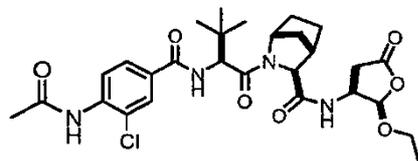
I-65



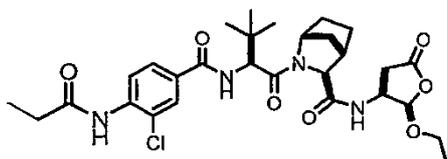
I-66



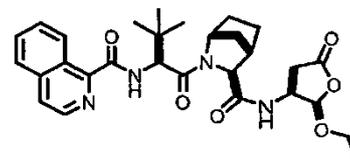
I-67



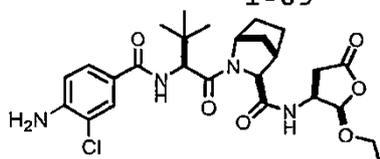
I-68



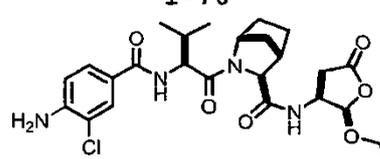
I-69



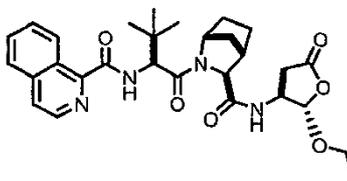
I-70



I-71

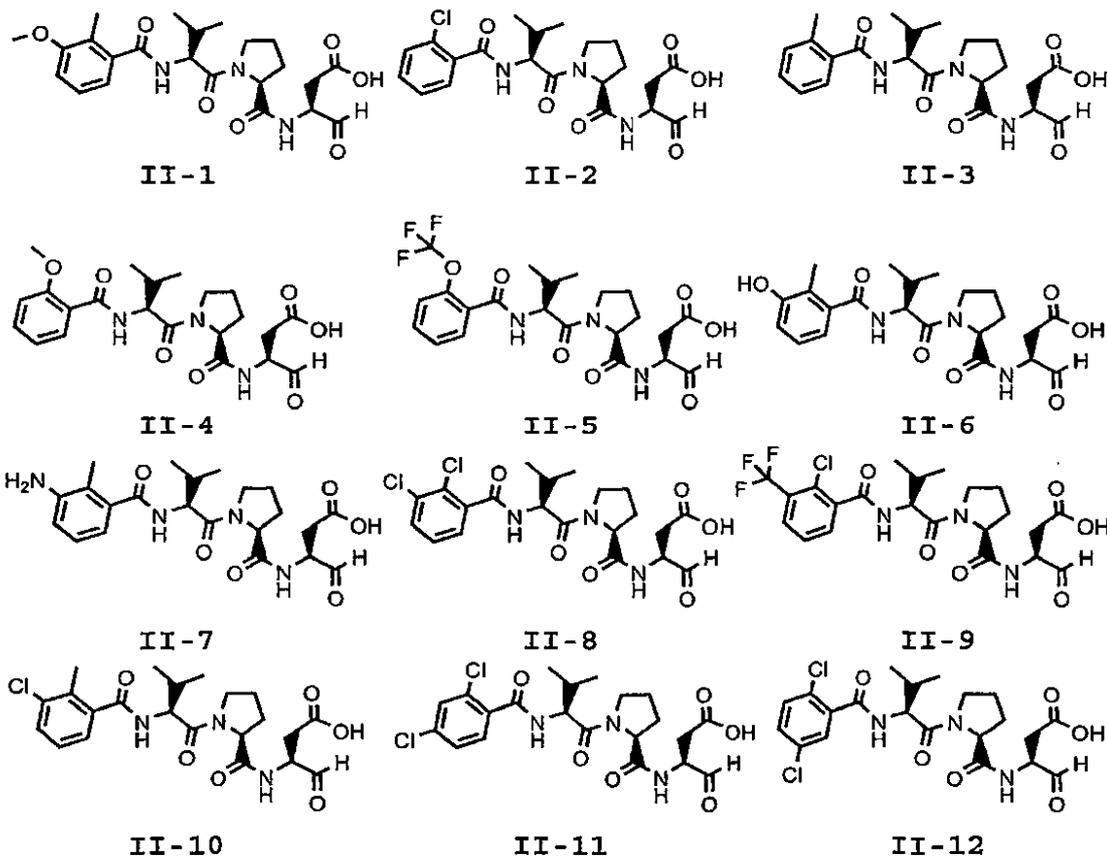


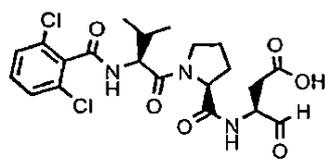
I-72



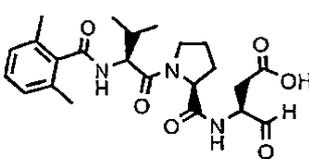
I-73

Tabla 6:

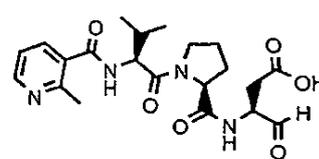




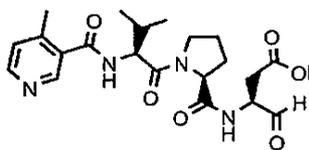
II-13



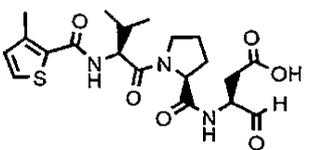
II-14



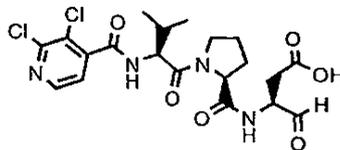
II-15



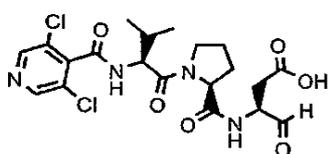
II-16



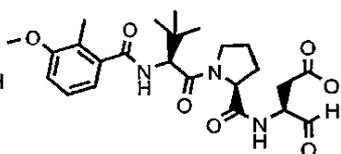
II-17



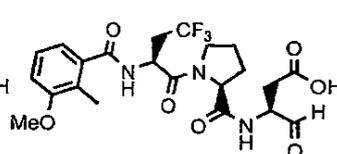
II-18



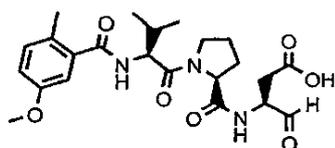
II-19



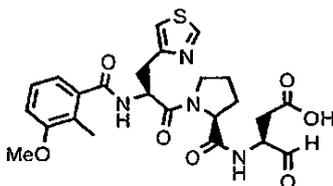
II-20



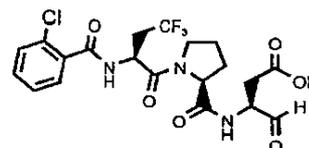
II-21



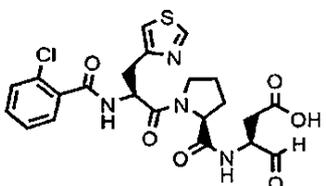
II-22



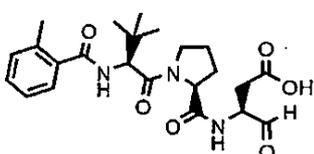
II-23



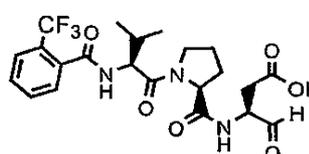
II-24



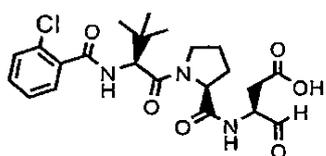
II-25



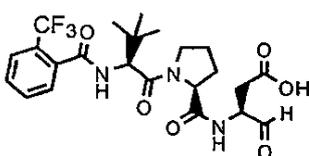
II-26



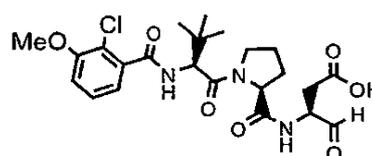
II-27



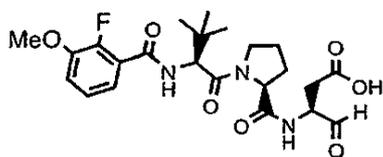
II-28



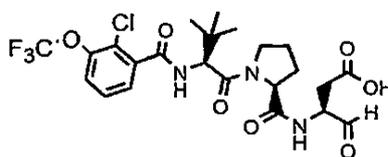
II-29



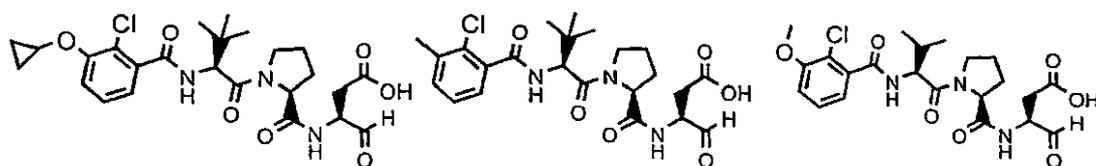
II-30



II-31



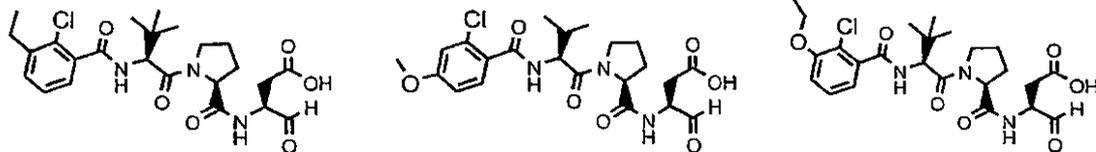
II-32



II-33

II-34

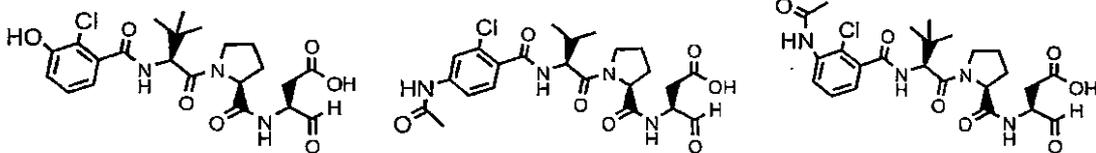
II-35



II-36

II-37

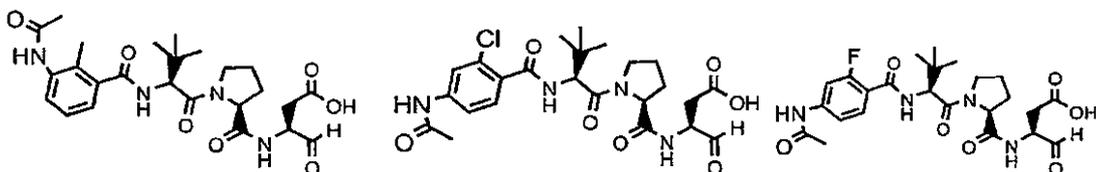
II-38



II-39

II-40

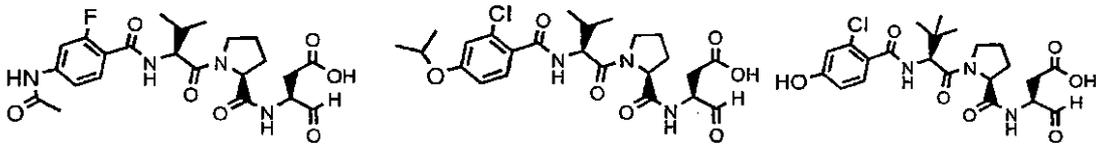
II-41



II-42

II-43

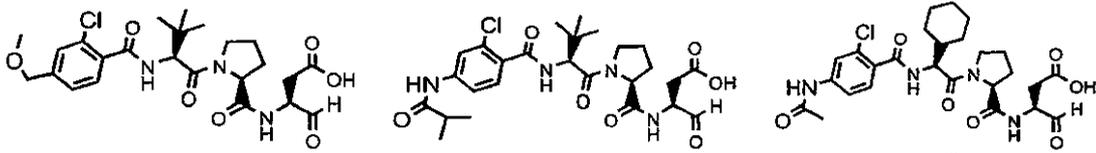
II-44



II-45

II-46

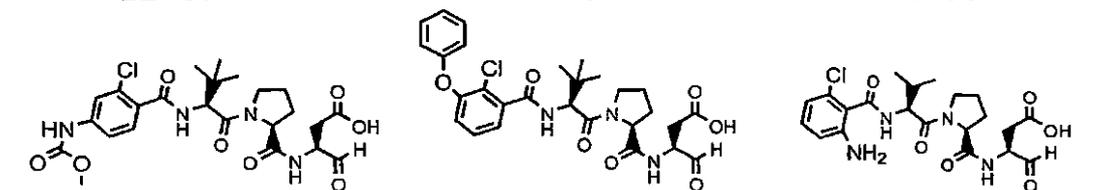
II-47



II-48

II-49

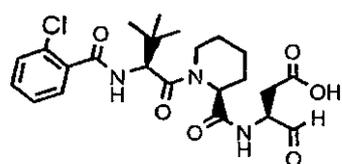
II-50



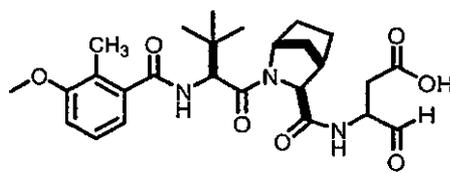
II-51

II-52

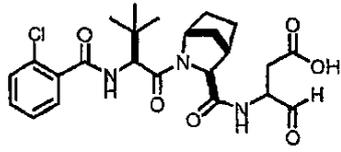
II-53



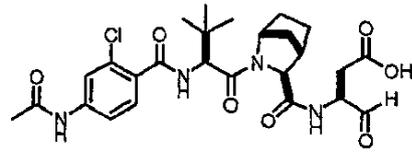
II-54



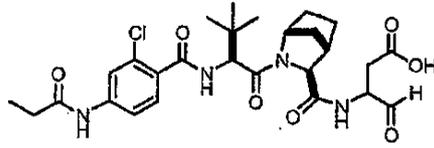
II-55



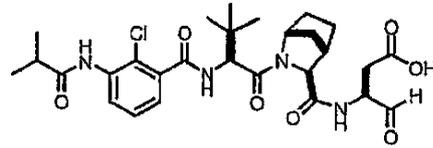
II-56



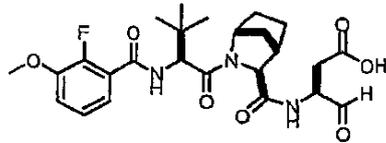
II-57



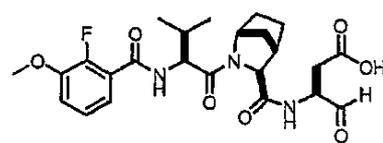
II-58



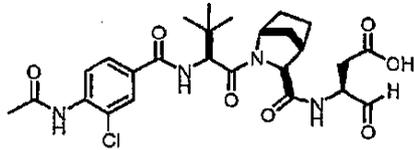
II-59



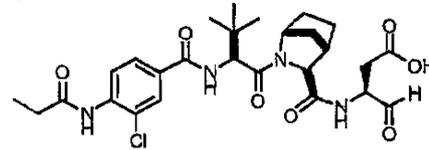
II-60



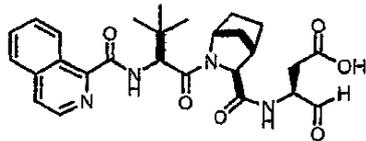
II-61



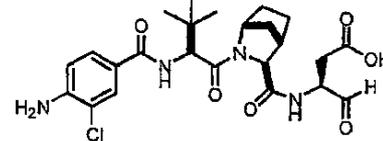
II-62



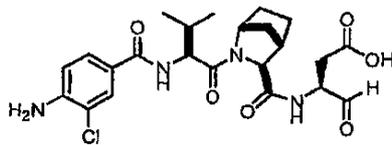
II-63



II-64



II-65



II-66

Con el fin de que la presente invención se entienda más completamente, se exponen los siguientes ejemplos preparativos.

5

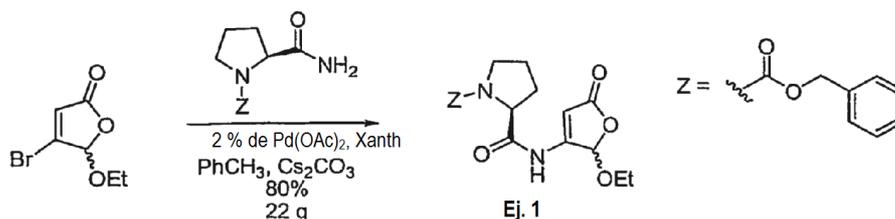
**Ejemplos**

Las abreviaturas usadas en el presente documento son conocidas para los médicos habituales. Esquema 1 las síntesis que se ejemplifican a continuación.

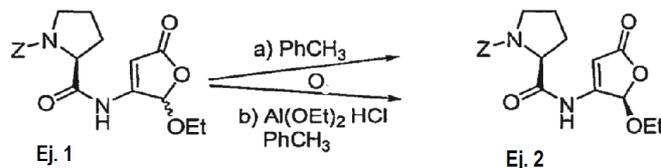
10

Esquema 2. Ejemplos de síntesis

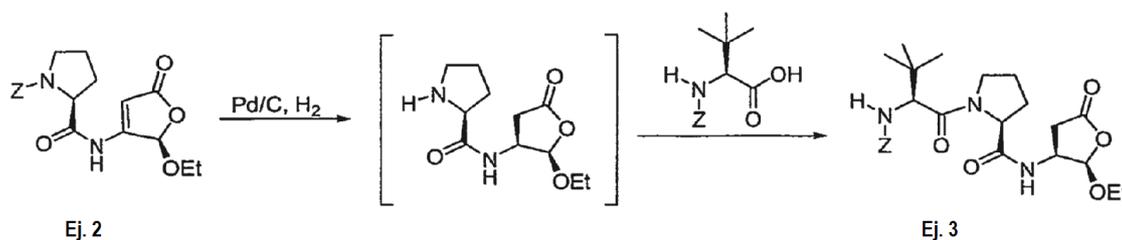
ETAPA 1



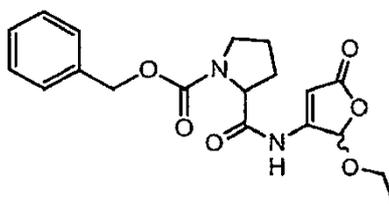
ETAPA 2



ETAPA 3



5 Ejemplo 1



1

Preparación de 4-bromo-5-etoxi-5H-furano-2-ona

- 10 Este procedimiento puede llevarse a cabo de un modo similar al descrito por C. Escobar, et al., Ann. Quim. (1971), 67, 43-57. A una solución de 5-etoxi-5H-furano-2-ona (II, R<sup>1</sup>=Et) (10,0 g, 78,0 mmoles) en tetracloruro de carbono (50 ml) a 0 °C se añade durante 0,5 h una solución de bromo (4,05 ml, 78,2 mmoles) en tetracloruro de carbono (25 ml). La reacción se agita 1 h a 0 °C, a continuación 2 h a temperatura ambiente. Los disolventes se eliminan a presión reducida y el residuo se destila molecularmente en vacío de bomba (aproximadamente 0,5 mm). La fracción recogida a 100 °C-120 °C proporcionó 4-bromo-5-etoxi-5H-furano-2-ona (13,2 g, rendimiento del 82 %) como un aceite amarillo. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,24 (s, 1H), 5,63 (s, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 1,14 (t, J=7,1 Hz, 3H) ppm.

Acoplamiento catalizado por Pd de CBZ-Pro-NH<sub>2</sub> y bromoetoxifuranona

- 20 A un matraz redondo de 1 l se cargó CBZ-Pro-NH<sub>2</sub> (20 g, 80,4 mmoles), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,36 g, 1,6 mmoles), XANTPHOS (1,4 g, 2,4 mmoles). El sistema se purgó con gas nitrógeno durante 10 min. Se añadió tolueno (200 ml), y la reacción se agitó con calentamiento a 50 °C. Después de alcanzar 50 °C, la reacción se agitó durante 30 min. La mezcla cambió de una suspensión amarilla a una solución rojo ladrillo a medida que se disolvió la amida y se formó el complejo (XANTPHOS)Pd(OAc)<sub>2</sub>. Se añadió una solución de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (26,6 g, 192 mmoles) en agua (200 ml) y la reacción se dejó calentar a 50 °C.

- 30 Se cargó a un vaso de precipitados bromoetoxifuranona (18,3 g, 88,4 mmoles) y tolueno (30 ml). La reacción se agita hasta que se forma una solución (puede ser necesario un ligero calentamiento debido a que la disolución es endotérmica). La solución del bromuro se añade lentamente a la solución de catalizador/amida a 50 °C durante 3-3,5

h. Después de completarse la adición, la agitación de la mezcla de reacción continuó a 50 °C durante 4 horas. Mientras está todavía a 50 °C, las fases se separaron y la fase acuosa se desechó. La fase orgánica se lavó con agua (100 ml) a 50 °C. Las fases se separaron y la fase acuosa se desechó. La fase orgánica se concentró a ½ volumen y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron semillas (50 mg) si la cristalización no había empezado.

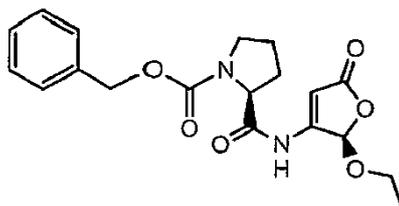
5 La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h (durante la noche), se enfrió a 0 °C y se agitó durante 3-5 h. El sólido se filtró y se aclaró con tolueno frío. El sólido se secó a vacío a 40-50 °C dando un sólido cristalino blanco (10,8 g, rendimiento del 36 %).

10 En una síntesis alternativa, se cargó un matraz con Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (4,18 g, 4,6 mmoles), Xantphos (7,90 g, 13,7 mmoles), amida de CBZ-prolina (50 g, 201 mmoles), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (65,5 g, 201 mmoles) y tolueno (770 ml). La mezcla se agitó a 35 °C durante 30 min, dando una mezcla marrón/amarilla.

15 Se añadió bromoetoxifuranona (41,7 g, 201 mmoles) como una solución en 30 ml de tolueno a la mezcla marrón/amarilla. La solución se calentó hasta 80 °C. Después de 15 min, el análisis por HPLC mostró el 90 % de la reacción completa (comparando amida de CBZ-prolina y producto) y no quedó bromoetoxifuranona. Se añadieron otros 4,1 g de bromoetoxifuranona a la mezcla de reacción a 85 °C. Después de agitar durante 30 min, el análisis de HPLC mostró el 97 % de completitud de la reacción. Se añadieron otros 2,8 g de bromoetoxifuranona. Después de agitar durante 45 min, el análisis de HPLC no mostró que quedara amida de CBZ-prolina. La mezcla se enfrió a 20-25 °C y se añadió agua (200 ml), seguido de hidrogenosulfato de sodio acuoso saturado (400 ml). Se observó desprendimiento de gas. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con hidrogenosulfato de sodio acuoso saturado, luego agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. El material resultante en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (1:1 de EtOAc:hexanos, luego 3:1 de EtOAc:hexanos) dando 55,7 g (rendimiento del 74 %) del producto deseado como un aceite marrón claro.

25 RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO): δ 10,20 (s, 0,5 H); 10,00 (s, 0,5 H); 7,55 (s a, 5H); 6,35 (s, 1H); 5,85 (s, 0,5H); 5,70 (s, 0,5H); 5,30 (m, 2H); 4,60 (s a, 1H); 4,05 (m, 1H); 3,85 (m, 1H); 3,65 (m, 1H); 3,55 (m, 1H); 2,05 (m, 4H); 1,40 (m, 3H).

### Ejemplo 2



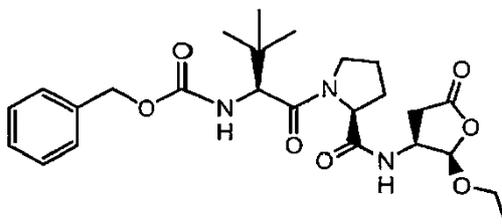
2

30 A un matraz se cargó el producto en bruto producido como se ha descrito anteriormente (37,36 g, 0,1 moles) y tolueno (187 ml). La mezcla se agitó dando una solución beis/ marrón. Se añadieron semillas del compuesto 2 (226 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días, a 0-5 °C durante 8 h, luego a temperatura ambiente durante otros 7 días. La solución se enfrió de nuevo a 0-5 °C y se agitó durante 3 h, se filtro y el sólido se aclaró con tolueno. El sólido se secó al aire para dar 5,61 g (rendimiento del 15 %) del compuesto del título como una mezcla 97:3 de anómeros.

35 RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO): δ 7,35-7,25 (m, 5H); 5,75 (d, 1H); 5,70 (d, 1H); 5,1-4,9 (m, 2H); 4,35 (m, 1H); 3,70 (m, 1H); 3,60 (m, 1H); 3,40 (m, 2H); 2,15 (m, 1H); 1,80 (m, 2H); 1,20 (t, 1,5 H); 1,10 (t, 1,5H)

40

### Ejemplo 3



45 A un matraz se cargó el compuesto descrito en el Ejemplo 2 (5,00 g, 13,3 mmoles), 20 % de Pd(OH)<sub>2</sub>/C (1,00 g, 50 % húmedo), acetato de isopropilo (30 ml) y DMF (10 ml). La mezcla se hidrogenó bajo 50 psig de H<sub>2</sub> a 0-5 °C durante 5 h, a continuación a temperatura ambiente durante 21 h. El análisis de HPLC mostró que la reacción estaba completa al 97 %. La mezcla se filtró a través de Celite y los sólidos se aclararon con una solución 3:1 de acetato de isopropilo:DMF para proporcionar el compuesto no protegido del Ejemplo 2.

50

5 A la sal de dicitclohexilamina de Cbz-t-leu-OH se añadió acetato de isopropilo (30 ml) y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1,0 M (30 ml). La mezcla se agitó hasta que se obtuvieron dos fases claras. La fase acuosa se desechó y la fase orgánica se lavó con agua (30 ml). La fase orgánica se recogió. A la fase orgánica se añadió DMF (10 ml), luego hidroxibenzotriazol (2,2 g, mmoles). Se añadió EDC (2,8 g) y la mezcla se agitó durante 1 h. A esta mezcla se añadió la solución de hidrogenación anterior. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8,5 h. Se añadió agua (100 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con NaHSO<sub>4</sub> acuoso 0,5 M, cloruro sódico acuoso saturado y agua. La solución se concentró a sequedad dando 4,04 g (rendimiento del 62 %) del compuesto del título.

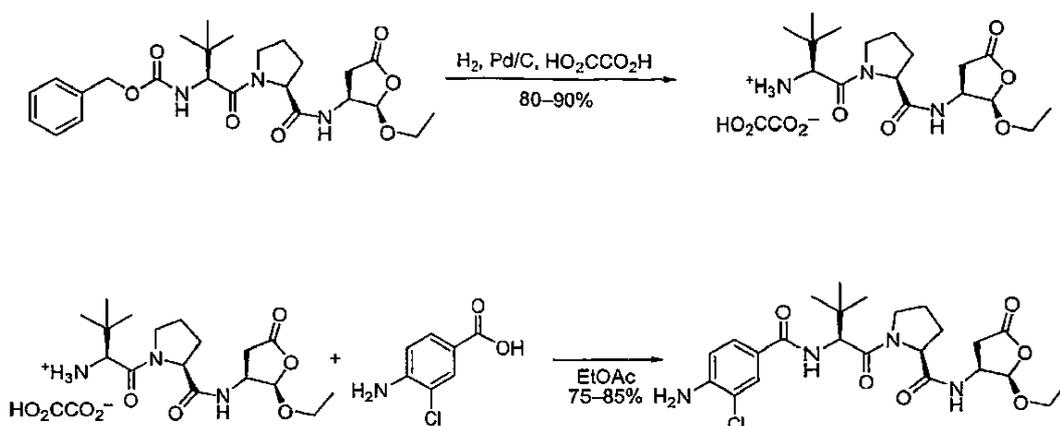
10 Alternativamente, se cargó un reactor a presión Parr de 2 litros con 100,0 g (0,267 moles) de un compuesto descrito en el Ejemplo 2, y 10,0 g de 10 % de Pd/C (50 % húmedo). El reactor se purgó con nitrógeno durante 10 minutos. Entonces se añadieron 800,0 ml de acetato de etilo, seguido de 19,5 ml de ácido trifluoroacético. A continuación, el reactor se cerró, se presurizó a 60 psi con hidrógeno seguido de ventilación. Este ciclo se repitió dos veces. La reacción se agitó durante 2 horas bajo hidrógeno (60 psi). El catalizador de paladio se filtró a través de una almohadilla de Celite, y el filtrado se mantuvo a 4 °C hasta que se necesitó para la posterior etapa de acoplamiento.

20 A un matraz redondo de 3 bocas de 3 litros equipado con agitación mecánica y un termopar se cargaron 43,3 g de 1-hidroxibenzotriazol (anhidro, 0,320 moles). A este matraz se añadió una solución de Cbz-t-leucina (70,8 g en 430 ml de EtOAc). Se cargó DMF (190 ml) a esta suspensión, y se logró una solución amarilla clara transparente. A esta solución se cargó clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDC, 56,3 g, 0,294 moles). Se formó una suspensión diluida, y se agitó durante 2 horas a 22 °C. A esta suspensión se cargó la solución del compuesto sin proteger del Ejemplo 2 (sal de TFA). Se añadió gota a gota trietilamina (112 ml, 0,801 moles) durante 30 minutos, y la suspensión resultante se agitó a 22 °C durante 2 horas. Se añadió agua (400 ml), y la mezcla bifásica se agitó durante 12 horas a 22 °C. Esta mezcla bifásica se transfirió a continuación a un embudo de decantación de 4 litros, y se eliminó la fase acuosa. La fase orgánica se lavó con 400 ml de solución saturada de bicarbonato sódico seguido de agua (2 x 400 ml). El acetato de etilo se destiló a vacío dando un volumen final de aproximadamente 400 ml. A esta solución en bruto se cargaron 200 ml de heptano, seguido de siembra con 1,0 g del compuesto del Ejemplo 3. A continuación, la suspensión turbia se enfrió a 5 °C, que produjo la formación de una suspensión densa. Se cargó heptano adicional (400 ml) durante un período de tres horas mientras que se mantenía el lote a 5 °C. Los sólidos se aislaron por filtración a vacío, aclarando la torta de filtración con una mezcla 2:3 de EtOAc/heptano (2 x 100 ml). Los sólidos se secaron durante 12 horas en una estufa de vacío a 22 °C, con un sangrado de nitrógeno (rendimiento del 80 % durante 2 etapas).

35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,5 (d, 1H, J = 7,8 Hz); 7,4-7,3 (m, 5H); 5,5 (solapando d, m, 2H, J = 5,3 Hz); 5,1 (d, 1H, J = 12,3 Hz); 5,1 (d, 1H, J = 12,2 Hz); 4,7-4,6 (m, 2H); 4,4 (d, 1H, J = 9,7 Hz); 3,9 (m, 1H); 3,8 (q, 1H, J = 8,4 Hz); 3,7-3,6 (m, 2H); 2,8 (dd, 1H, J = 17,2, 8,4 Hz); 2,4-2,3 (solapando m, dd, 2H, J = 17,2, 10,4 Hz); 2,1 (m, 1H); 2,0 (m, 1H); 1,9 (m, 1H); 1,3 (t, 3H, J = 7,2 Hz); 1,0 (s, 9H).

#### 40 Ejemplo 4: Esquema 3 y ejemplos sintéticos

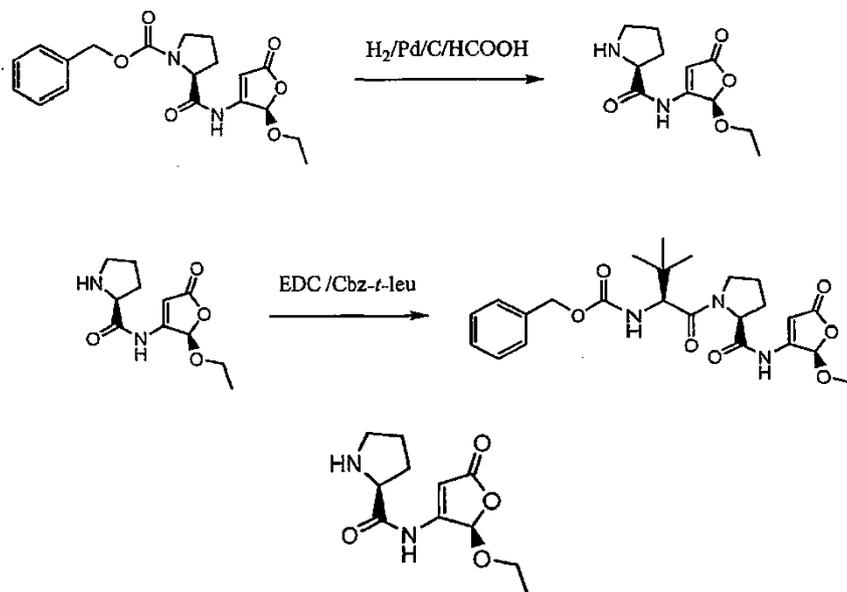
Esquema 3



45 El compuesto descrito en el Ejemplo 3 puede modificarse adicionalmente eliminando el grupo protector y acoplando restos adicionales a la amina de leucina.

## Ejemplo 5: Esquema 4 y procedimientos alternativos

Esquema 4



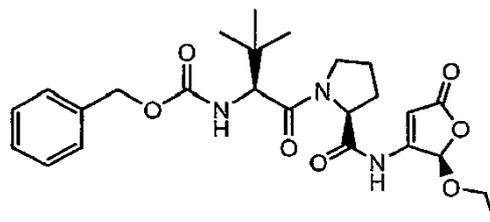
5

A un matraz redondo de 3 bocas de 1 litro, equipado con agitación mecánica y una entrada de nitrógeno, se cargaron 50,0 g del compuesto del Ejemplo 2 (0,134 moles) y 10,0 g de 10 % de Pd/C (50 % húmedo). El recipiente se purgó con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió ácido fórmico (500 ml), y la suspensión se agitó bajo nitrógeno durante 16 horas a 22 °C. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y al filtrado se añadieron 20,6 ml de ácido trifluoroacético. El ácido fórmico se destiló a vacío, y el ácido fórmico restante se eliminó por destilación azeotrópica con tolueno. El aceite en bruto que se obtuvo se disolvió en 150 ml de acetato de etilo, y se cargó gota a gota metil-*tert*-butil éter (100 ml) durante 2 horas para cristalizar la sal de trifluoroacetato. La suspensión se enfrió a 5 °C, y los sólidos se recogieron por filtración a vacío, aclarando con una solución 3:2 de EtOAc/MTBE (2 x 50 ml) para suministrar el producto deseado como una sal de TFA con un rendimiento del 55 %.

10

15

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ 11,6 (s a, 1H); 9,1 (s a, 2H); 6,15 (s, 1H); 6,05 (s, 1H); 4,5 (m, 1H); 3,75 (m, 2H); 3,3 (m, 2H); 2,35 (m, 1H); 1,95 (m, 3H); 1,2 (t, 3H, J = 6,7 Hz)



20

A un matraz redondo de 3 bocas de 1 litro equipado con agitación mecánica, embudo de adición y entrada de nitrógeno se cargó una solución de Z-*tert*-Leucina (20,6 g, 0,0776 moles) en diclorometano (250 ml). Se añadió 1-hidroxibenzotriazol anhidro (10,5 g, 0,0776 moles) a esta solución, seguido de 14,9 g de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDC, 0,0776 moles). Se logró una solución homogénea, y se agitó durante 2 horas a 22 °C. A esta reacción se cargaron 25,0 g del análogo de prolina no protegido (sal de TFA, 0,0706 moles), seguido de 4-metilmorfolina (15,5 ml, 0,141 moles). La solución se agitó durante 3 horas a 22 °C. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación, y se lavó con bicarbonato sódico saturado acuoso (100 ml), seguido de una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico (100 ml). La fase orgánica se purificó por cromatografía en gel de sílice (50 % de EtOAc/hexano) para proporcionar el producto deseado con un rendimiento del 60 %.

25

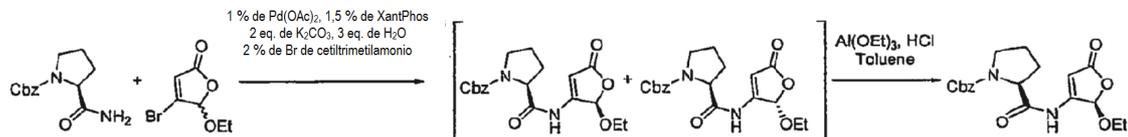
30

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ 11,0 (s, 1H); 7,35 (m, 5H); 7,25 (d, 1H); 6,0 (s a, 2H); 5,1 (d(ab), 1H); 5,0 (d(ab), 1H); 4,5 (s a, 1H); 4,2 (d, 1H); 3,8 (m, 3H); 3,65 (m, 1H); 2,15 (m, 1H); 1,9 (m, 2H); 1,8 (m, 1H); 1,2 (t, 3H); 1,0 (s, 9H).

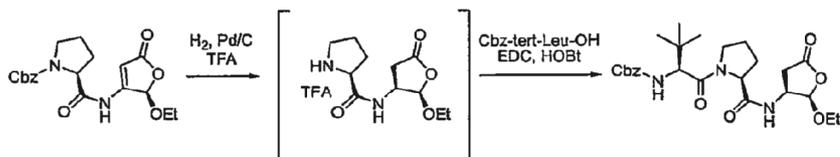
## Esquema 6 y ejemplos sintéticos

## Esquema 5

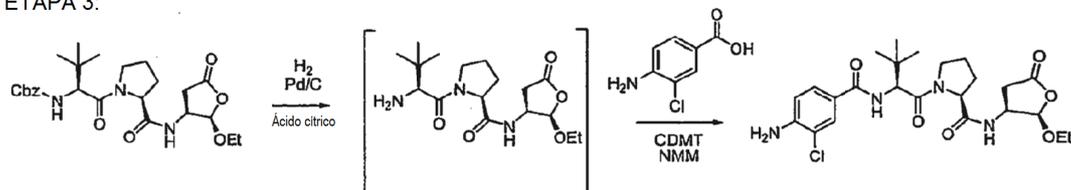
## ETAPA 1:



## ETAPA 2:



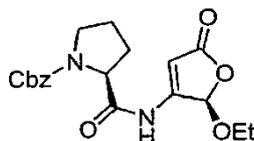
## ETAPA 3:



S

5

## ETAPA 1:



74

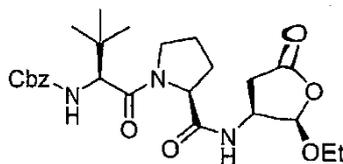
10

Se añadieron 21,7 ml de agua a una mezcla de 100,0 g de CBZ-prolinamida, 0,92 g de acetato de paladio, 3,47 g de Xantphos, 111,2 g de carbonato de potasio y 2,93 g de bromuro de cetiltrimetilamonio en tolueno (1000 ml) manteniendo la temperatura a  $T = 20-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Todas las cargas y adiciones del recipiente se realizaron bajo nitrógeno para evitar/limitar la oxidación del catalizador de paladio. A continuación, la reacción se calentó hasta  $T=50-55\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se agitó durante aproximadamente 2 horas. Por separado, se cargaron bromoetoxifuranona (91,5 g) y tolueno (100 ml) en un matraz separado y se agitaron a  $20-25\text{ }^{\circ}\text{C}$  hasta que se produjo la solución completa. Entonces se añadió la solución de bromoetoxifuranona a la mezcla de reacción inicial durante 3-3,5 horas a  $50-55\text{ }^{\circ}\text{C}$  y a continuación se agitó hasta que la reacción se completó con rendimiento cuantitativo en aproximadamente 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a  $T = 50-55\text{ }^{\circ}\text{C}$  y los sólidos se aclararon con tolueno (500 ml). El filtrado se lavó con agua (500 ml). La fase acuosa se desechó y la fase orgánica se concentró a aproximadamente 500 ml a  $<50\text{ }^{\circ}\text{C}$  a vacío. La solución se enfrió a  $5\text{ }^{\circ}\text{C}-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se añadieron 9,8 g de trióxido de aluminio.

En un matraz separado se añadieron 11,3 ml de cloruro de acetilo a una solución constituida por 100 ml de tolueno y 9,7 ml de etanol, manteniendo la temperatura a  $T = 5-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  (generación *in situ* de HCl anhidro), a continuación la mezcla se agitó a  $T = 5-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante aproximadamente 1 hora. A continuación se añadió la solución de tolueno/etanol/HCl a la mezcla de reacción previa durante 15 minutos a  $T = 5-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ , a continuación se sembró con el producto y se agitó a  $T = 5-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 12 horas, a  $T = 20-25\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 48 horas, a  $T = 5-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 12 horas. El producto se filtró a  $T = 5-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se lavó con 100 ml de tolueno. El material húmedo se disolvió a  $70\text{ }^{\circ}\text{C}-75\text{ }^{\circ}\text{C}$  en 1500 ml de tolueno y la solución se filtró a  $75\text{ }^{\circ}\text{C}$  a través de Dicalite (agente de ayuda de la filtración). Los sólidos se aclararon con 100 ml de tolueno. La solución orgánica se concentró a vacío a 500 ml. La suspensión resultante se enfrió a  $20-25\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora, se agitó durante 3-4 horas, se filtró y el producto se aclaró con 100 ml de tolueno. El producto se secó a vacío a  $35-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

30

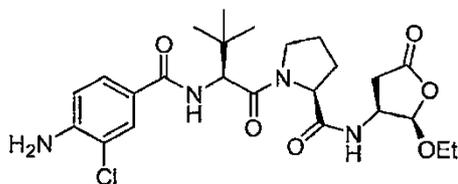
## ETAPA 2:



- 5 Se cargaron 100 g de la furanona de la Etapa 1 en un autoclave de acero inoxidable (3 l) junto con 20 g de 5 % de paladio sobre carbón vegetal (aprox. 50 % húmedo), seguido de 800 ml de acetato de etilo y 19,5 ml de ácido trifluoroacético. El autoclave se presurizó con hidrógeno (4 bar) y la temperatura se fijó a T = 20-25 °C. La hidrogenólisis se realizó durante 2-3 h, represurizando periódicamente a 4 bar a medida que avanzaba la captación de hidrógeno, hasta que cesó la captación de hidrógeno. El catalizador se separó por filtración y se lavó dos veces con 100 ml de acetato de etilo dando una solución del compuesto de prolina desprotegido.

- Por separado, se añadió una solución de ácido sulfúrico (14,6 ml) en agua (330 ml) a una mezcla de 119,2 g de sal de dicitohexilamina de Cbz-t-leucina y 430 ml de acetato de etilo. La solución resultante se agitó a T = 20-25 °C durante 30 minutos. La fase orgánica se separó, se lavó dos veces con 500 ml de agua y se añadió a 43,3 g de hidroxibenzotriazol. Se añadió DMF (190 ml) a esta mezcla, seguido de 56,3 g de EDC que produjo una mezcla de reacción turbia de la solución amarillenta clara. La reacción se agitó a T = 20-25 °C durante 30-60 minutos. La solución de compuesto de prolina desprotegido del autoclave se cargó a la mezcla de reacción, a continuación se añadieron gota a gota 81,1 g de trietilamina (durante 20-30 minutos) y la mezcla turbia resultante se agitó a T = 20-25 °C durante 1,5-2 horas. Se añadieron 400 ml de agua y la reacción se agitó a 20-25 °C durante 12 horas. La fase orgánica se separó y se lavó con 400 ml de una solución acuosa de bicarbonato sódico (7,5 %) y dos veces con 400 ml de agua. Estos lavados con agua se realizaron a 45-50 °C. La fase orgánica se concentró a 400 ml de volumen a 40-45 °C. Se añadieron 300 ml de acetato de etilo y la mezcla se concentró a 350 ml para eliminar el agua residual. La solución se enfrió a 20-25 °C y se añadieron 200 ml de N-heptano durante 1 hora a 20-25 °C, y la mezcla se sembró con el compuesto mostrado en el Ejemplo 3 anterior y se agitó a T = 20-25 °C durante 1 hora. La suspensión resultante se enfrió a T = 5-10 °C y se agitó durante una hora adicional a la misma temperatura. Se añadieron 400 ml de N-heptano durante 2-3 horas a T = 5-10 °C, la suspensión se filtró y se aclaró dos veces con acetato de etilo/N-heptano (40 ml, 60 ml respectivamente). Los cristales se secaron a vacío a T = 35-40 °C durante al menos 8 horas.

## 30 ETAPA 3:



- 35 Se cargaron el producto de la Etapa 2 (100 g), 5 % de paladio sobre carbón vegetal (aprox. 50 % húmedo, 20 g), 100 ml de DMF, 600 ml de acetato de etilo y 43,1 g de ácido cítrico monohidratado en un autoclave de acero inoxidable (3 l). El autoclave de acero inoxidable se presurizó con hidrógeno (4 bar) y la temperatura se fijó a -2 ° a +2 °C. La reacción se ejecutó durante 2-3 h represurizando periódicamente a 4 bar a medida que avanzaba la captación de hidrógeno. El catalizador se separó por filtración y se lavó con una mezcla de 85 ml de acetato de etilo y 15 ml de DMF.

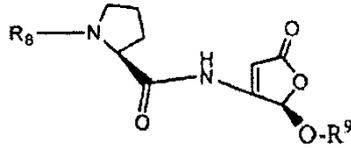
- 40 Por separado, se añadieron 23,5 g de N-metilmorfolinasa a una mezcla de 33,1 g de ácido 4-amino-cloro-benzoico, 34,4 g de 2-cloro-4,6-dimetoxitriazina (DMT-Cl) en 300 ml de acetato de etilo durante 20-30 minutos a temperatura ambiente durante 2-3 horas a 23-27 °C para obtener el éster activo de DMT de ácido 4-amino-3-clorobenzoico. La mezcla se enfría a 0 ° a +5 °C y se añaden 30 ml de agua purificada a la solución manteniendo la temperatura en el mismo intervalo. La solución del producto de t-leucina desprotegida como la sal de citrato se añade a 0 °C a +5 °C durante 30-60 minutos, a continuación la mezcla de reacción se lleva a pH 6,5-7,5 añadiendo 30 % de hidróxido sódico (cantidad aprox.: 71 ml) y se agita 6-7 h a 20 ° a 25 °C. Después de completarse la reacción, las fases se separan y la fase orgánica se añade a solución de bisulfato de sodio (15 g de bisulfato de sodio en 235 ml de agua) y se agita durante 3 h a 20 °C a 25 °C. Las fases se separan y la fase orgánica se lava cuatro veces con agua (150 ml cada vez), dos veces con solución de bicarbonato sódico (total: 20 g de bicarbonato sódico en 400 ml de agua) y una vez con 150 ml de agua. A la solución se añaden 10 g de carbón vegetal activado y 10 g de Dicalite y se filtra y los sólidos se lavan con 100 ml de acetato de etilo. El filtrado se destiló a vacío dando un volumen de 200 ml a < 40 °C cuando la mezcla resultante cristaliza. Se añadió acetato de etilo (150 ml) a un volumen total de 350 ml. Se añadió N-heptano (300 ml) durante 2 h y después de agitar la suspensión durante 3 h a 20 ° a 25 °, el sólido se filtró, se lavó con acetato de etilo/N-heptano (100 ml, 1:1) y se secó a 60 °C a vacío.

Aunque los presentes inventores han descrito varias realizaciones de la presente invención, es evidente que los ejemplos básicos de los presentes inventores pueden alterarse para proporcionar otras realizaciones que utilizan los compuestos y métodos de la presente invención. Por ejemplo, pueden usarse grupos protectores, además de CBZ para proteger aminas en una o más de las etapas sintéticas descritas anteriormente.

5

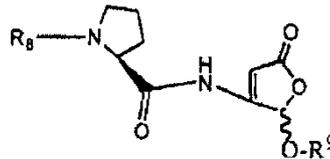
**REIVINDICACIONES**

1. Un proceso de producción de un compuesto de



5

que comprende purificar una mezcla de



10 en la que R<sub>8</sub> es un grupo protector y R<sub>9</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, y purificar incluye cristalizar selectivamente o cristalizar dinámicamente la mezcla.

15 2. El proceso de la reivindicación 1, en el que la etapa de purificar la mezcla comprende cristalizar selectivamente la mezcla con un disolvente orgánico.

3. El proceso de la reivindicación 1, en el que la etapa de purificar comprende cristalización dinámica que comprende poner en contacto la mezcla con un ácido de Lewis y un disolvente que incluye opcionalmente un ácido prótico.

20 4. El proceso de la reivindicación 3, en el que la purificación comprende poner en contacto la mezcla con Al(O-alquilo)<sub>3</sub> en un disolvente en condiciones ácidas.

5. El proceso de la reivindicación 4, en el que la mezcla se pone en contacto con Al(OEt)<sub>3</sub> en tolueno en presencia de HCl.