

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 535 048**

51 Int. Cl.:

C07D 233/61 (2006.01)

C07D 233/64 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.03.2006 E 06737611 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.01.2015 EP 1858850**

54 Título: **Proceso para la preparación de moduladores de opioides**

30 Prioridad:

14.03.2005 US 661784 P

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

04.05.2015

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)
TURNHOUTSEWEG 30
2340 BEERSE, BE**

72 Inventor/es:

**CHAOZHONG, CAI y
HE, WEI**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 535 048 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).

Proceso para la preparación de moduladores de opioides

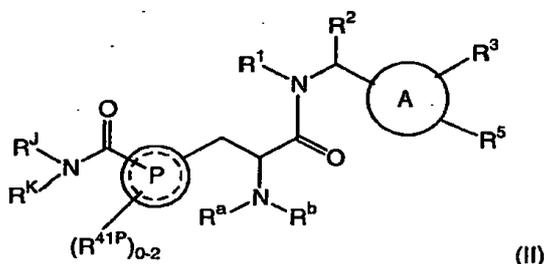
DESCRIPCIÓN

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un novedoso proceso para la preparación de moduladores de opioides (agonistas y antagonistas), y productos intermedios en sus síntesis. Los moduladores de opioides son útiles en el tratamiento y la prevención de trastornos tales como dolor, dolor visceral que incluye dolor posoperatorio, trastornos gastrointestinales que incluyen síndromes diarreicos, trastornos de la motilidad que incluyen íleo posoperatorio, estreñimiento, síndrome del intestino irritable y trastornos inflamatorios del intestino.

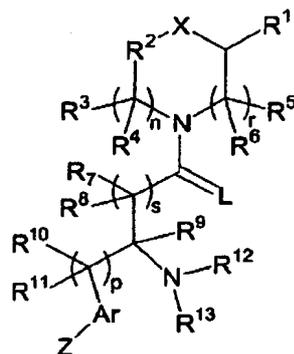
ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 La presente invención se refiere a la preparación de novedosos moduladores de los receptores de opioides y productos intermedios en sus síntesis. Más específicamente, la presente invención se refiere a novedosos procesos para la preparación de compuestos de fórmula (II)



en la que todas las variables son como se definen después en el presente documento, desvelados en la solicitud de patente de Estados Unidos nº 11/079.647, presentada el 15 de marzo de 2004, y publicada como la publicación de patente de EE.UU. US-2005-0203143-A1, 15 de septiembre de 2005, que se incorpora por este documento por referencia en su totalidad.

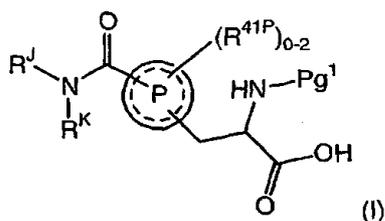
El documento WO 03/092688 desvela moduladores de los receptores de opioides representados por la fórmula general:



Métodos conocidos para la preparación de los compuestos de fórmula (II) y compuestos de fórmula (I), como se definen en el presente documento, requieren el uso de dimetil-tirosina, que es cara y, por tanto, no es adecuada para la síntesis a gran escala. Así, sigue existiendo la necesidad de un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I) y compuestos de fórmula (II) que es adecuado para la producción a gran escala.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I)



en la que

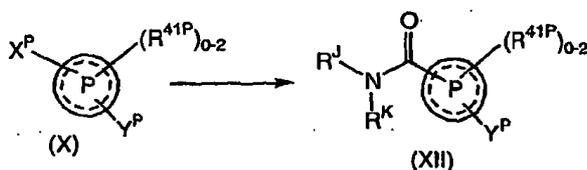


20 es arilo C₆₋₁₀ o un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, benzofurilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolizinilo, quinolinilo, isoquinolinilo y quinazolinilo;

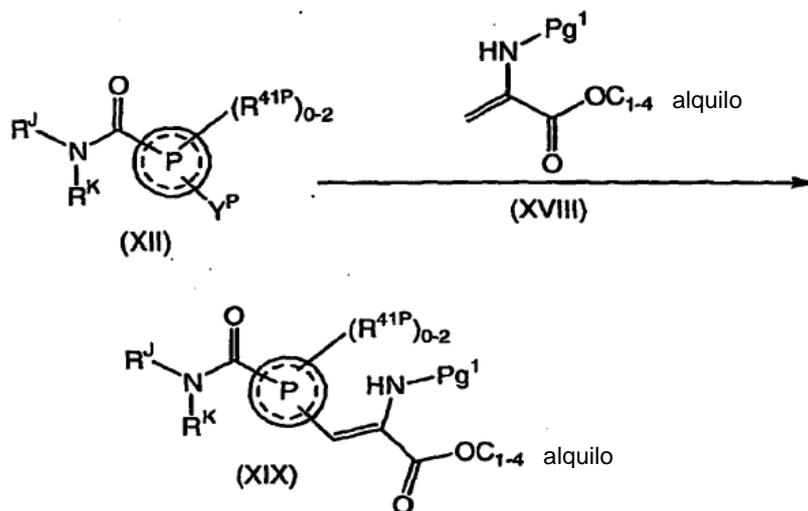
25 cada R^{41P} está seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o flúor;

R^J y R^K están seleccionados cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁₋₄; alternativamente, R^J y R^K se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclilo de cinco a siete miembros;

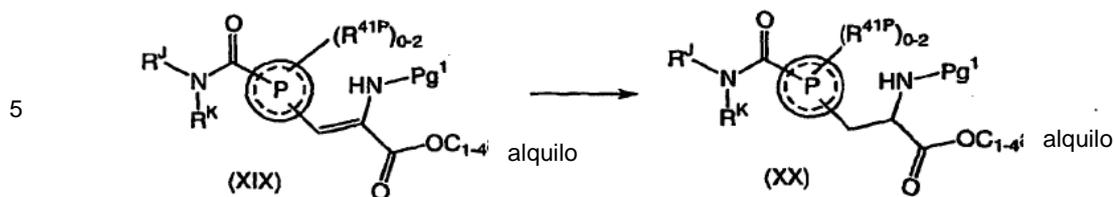
Pg¹ es un grupo protector de nitrógeno; que comprende



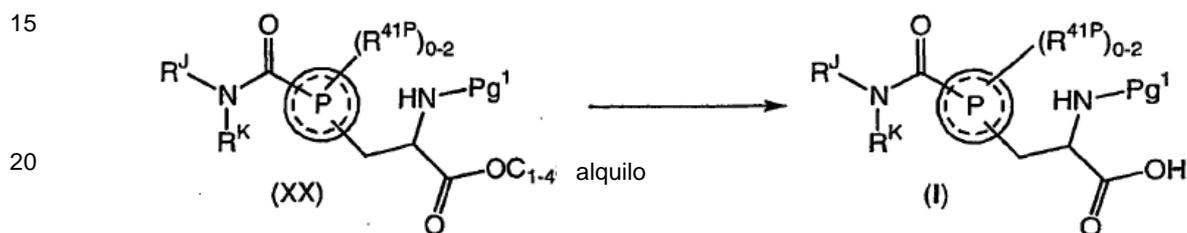
40 hacer reaccionar un compuesto de fórmula (X), en la que X^P está seleccionado de CN, -CO₂H, -C(O)-Cl o -C(O)-O-alquilo C₁₋₄ y en la que Y^P está seleccionado de Br, Cl o I, dando el compuesto correspondiente de fórmula (XII);



65 hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XII) con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XVIII); en presencia de catalizador de paladio; en presencia de una base orgánica o inorgánica; en un disolvente orgánico; a una temperatura superior a aproximadamente la temperatura ambiente; dando el compuesto correspondiente de fórmula (XIX);

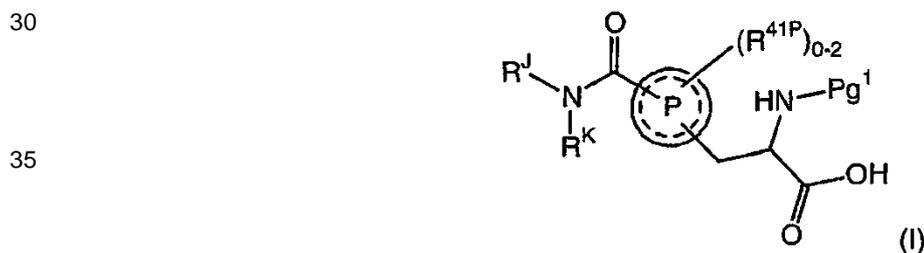


10 hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIX) con hidrógeno o una fuente de hidrógeno; en presencia de un catalizador; en un disolvente; a una temperatura superior a aproximadamente la temperatura ambiente; dando el compuesto correspondiente de fórmula (XX);



25 hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XX) con una base acuosa; en un disolvente orgánico; dando el compuesto correspondiente de fórmula (I).

La presente invención se refiere adicionalmente a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I)



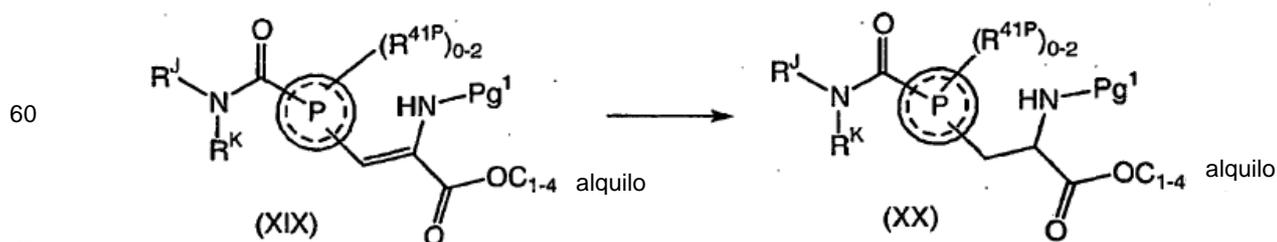
35 en la que



es arilo C₆₋₁₀ o un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, benzofurilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolizínilo, quinolinilo, isoquinolinilo y quinazolinilo;

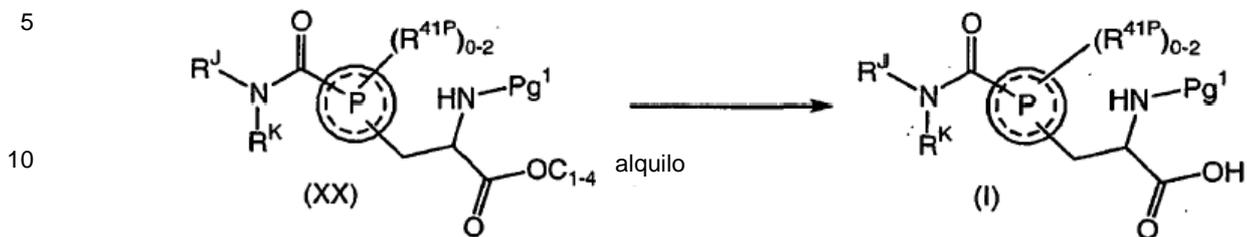
50 cada R^{41P} está seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o flúor;
 R^J y R^K están seleccionados cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁₋₄; alternativamente, R^J y R^K se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclilo de cinco a siete miembros;

55 Pg¹ es un grupo protector de nitrógeno; que comprende



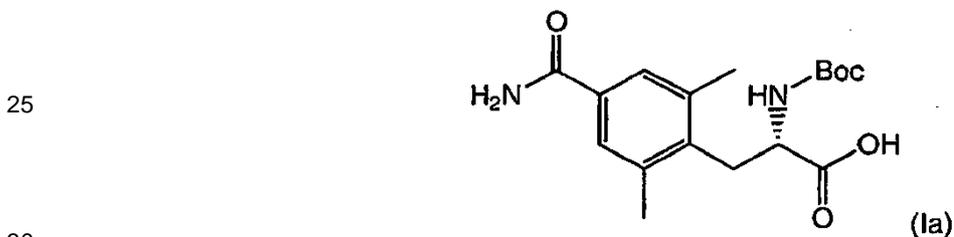
65 hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIX) con hidrógeno o una fuente de hidrógeno; en presencia de un

catalizador; en un disolvente; a una temperatura superior a aproximadamente la temperatura ambiente; dando el compuesto correspondiente de fórmula (XX);

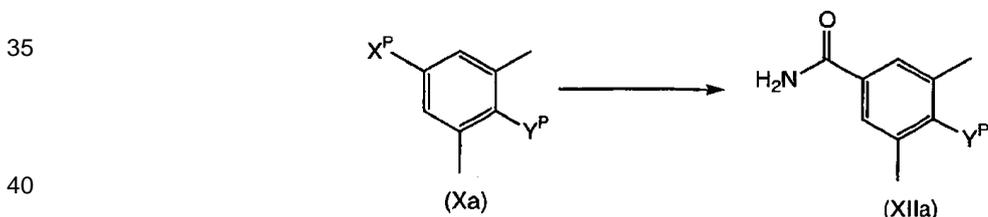


15 hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XX) con una base acuosa; en un disolvente orgánico; dando el compuesto correspondiente de fórmula (I).

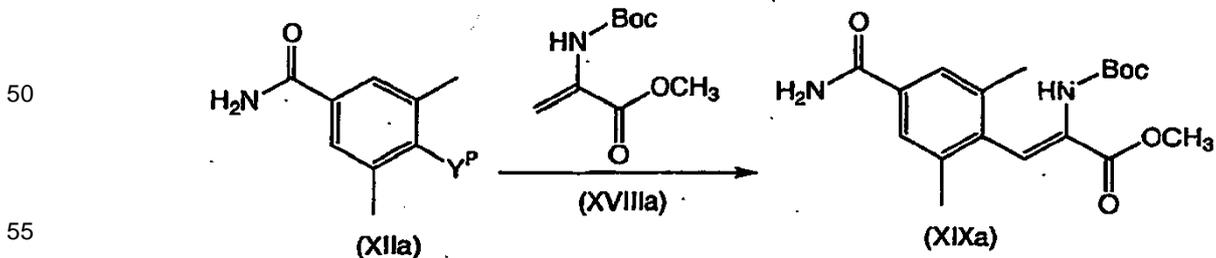
20 La presente invención se refiere adicionalmente a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (Ia) (también conocido como 4-(aminocarbonil)-N-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-2,6-dimetil-L-fenilalanina)



que comprende

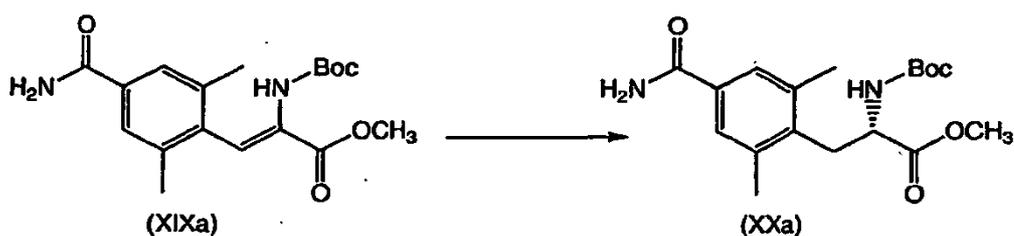


45 hacer reaccionar un compuesto de fórmula (Xa), en la que X^P está seleccionado de CN, -CO₂H, -C(O)-Cl o -C(O)-O- alquilo C₁₋₄ y en la que Y^P está seleccionado de Br, Cl o I, dando el compuesto correspondiente de fórmula (XIIa);

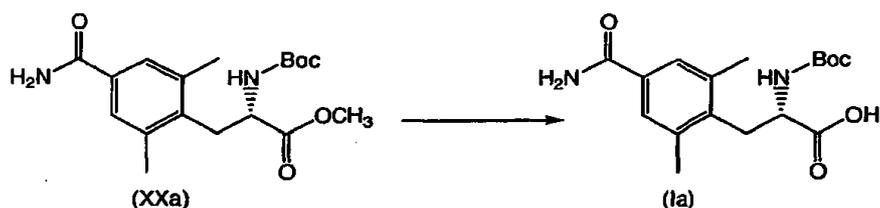


60 hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIIa) con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XVIIIa); en presencia de catalizador de paladio; en presencia de una base orgánica o inorgánica; en un disolvente orgánico; a una temperatura superior a aproximadamente la temperatura ambiente; dando el compuesto correspondiente de fórmula (XIXa);

65 hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIXa) con gas hidrógeno, a una presión suficiente para hidrogenar; en

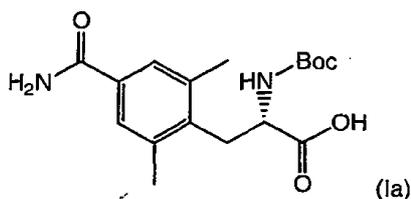


10 presencia de un catalizador quiral adecuado; a una temperatura superior a aproximadamente la temperatura ambiente; en un disolvente orgánico; dando el compuesto correspondiente de fórmula (XXa);

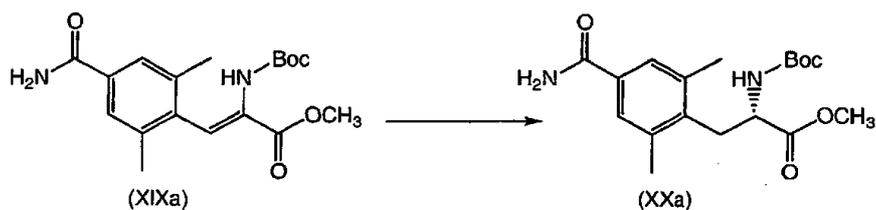


20 hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XXa) con una base acuosa; en un disolvente orgánico; dando el compuesto correspondiente de fórmula (Ia).

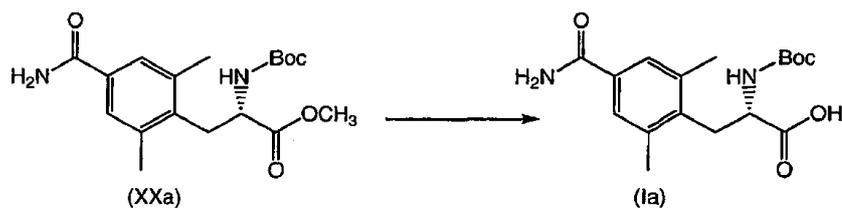
25 La presente invención se refiere adicionalmente a un proceso para la preparación del compuesto de fórmula (Ia)



35 que comprende



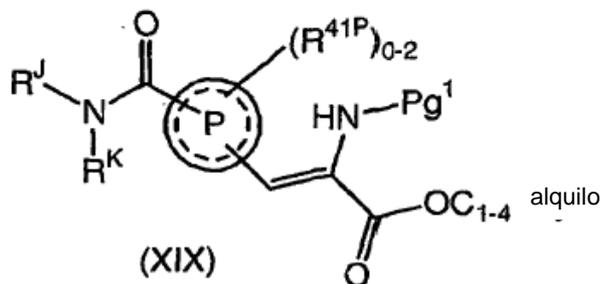
45 hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIXa) con gas hidrógeno, a una presión suficiente para hidrogenar; en presencia de un catalizador quiral adecuado; a una temperatura superior a aproximadamente la temperatura ambiente; en un disolvente orgánico; dando el compuesto correspondiente de fórmula (XXa);



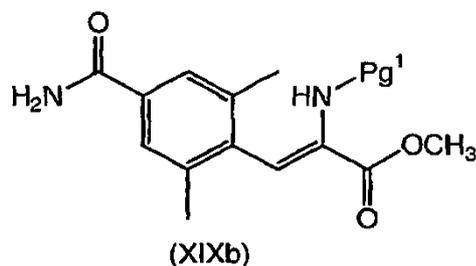
55 hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XXa) con una base acuosa; en un disolvente orgánico; dando el compuesto correspondiente de fórmula (Ia).

60 La presente invención se refiere adicionalmente a procesos para la preparación de compuestos de fórmula (XIX)

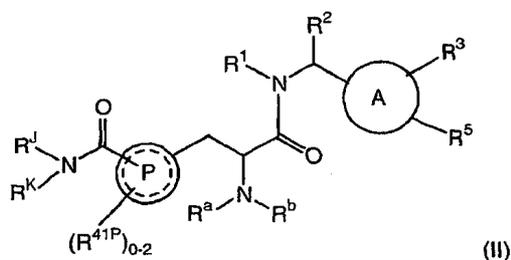
65



20 La presente invención se refiere adicionalmente a procesos para la preparación del compuesto de fórmula (XIXb)



35 La presente invención se refiere adicionalmente a un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (II)



50 en la que



es arilo C₆₋₁₀ o un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, benzofurilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolizínilo, quinolinilo, isoquinolinilo y quinazolinilo;

cada R^{41P} está seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o flúor;

60 R^J y R^K están seleccionados cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁₋₄; alternativamente, R^J y R^K se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclilo de cinco a siete miembros;

65 R¹ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilalquilo (C₁₋₆) y heteroarilalquilo (C₁₋₆); en el que si R¹ es fenilalquilo (C₁₋₆), el fenilo está opcionalmente condensado con un heterociclilo o cicloalquilo;

en el que si R^1 es alquilo C_{1-2} , dicho alquilo C_{1-2} está opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C_{1-6} , arilo, cicloalquilo, heterociclilo, hidroxilo, ciano, amino, alquil C_{1-6} -amino, (alquil C_{1-6})₂amino, trifluorometilo y carboxi;

y además, en el que si R^1 es alquilo C_{3-6} , dicho alquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C_{1-6} , arilo, cicloalquilo, heterociclilo, hidroxilo, ciano, amino, alquil C_{1-6} -amino, (alquil C_{1-6})₂amino, trifluorometilo y carboxi;

en el que el cicloalquilo y heterociclilo de alquilo C_{1-2} y alquilo C_{3-6} están opcionalmente sustituidos con de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo (C_{1-6}), alcoxi C_{1-6} , hidroxilo, ciano, amino, alquil C_{1-6} -amino, (alquil C_{1-6})₂amino, trifluorometilo, carboxi, arilalcoxi (C_{1-6})-carbonilo, alcoxi C_{1-6} -carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-6} -aminocarbonilo, (alquil C_{1-6})₂aminocarbonilo y aminosulfonilo;

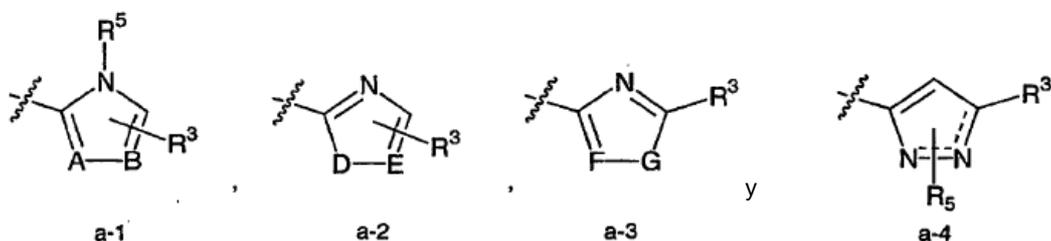
además, en el que el cicloalquilo y heterociclilo de R^1 están opcionalmente sustituidos con de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo (C_{1-6}), alcoxi C_{1-6} , hidroxilo, ciano, amino, alquil C_{1-6} -amino, (alquil C_{1-6})₂amino, trifluorometilo, carboxi, arilalcoxi (C_{1-6})-carbonilo, alcoxi C_{1-6} -carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-6} -aminocarbonilo, (alquil C_{1-6})₂aminocarbonilo y aminosulfonilo;

además, en el que la porción de arilo y heteroarilo de los sustituyentes R^1 arilalquilo (C_{1-6}) y heteroarilalquilo (C_{1-6}) están opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes R^{11} independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} ; hidroxialquilo (C_{1-6}); alcoxi C_{1-6} ; aril C_{6-10} -alquilo (C_{1-6}); aril C_{6-10} -alcoxi (C_{1-6}); arilo C_{6-10} ; heteroarilo opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} y carboxi; cicloalquilo; heterociclilo; ariloxi C_{6-10} ; heteroariloxi; cicloalquiloxi; heterociclioxi; amino; alquil C_{1-6} -amino; (alquil C_{1-6})₂amino; cicloalquil C_{3-6} -aminocarbonilo; hidroxialquil (C_{1-6})-aminocarbonilo; aril C_{6-10} -aminocarbonilo en el que arilo C_{6-10} está opcionalmente sustituido con carboxi o alcoxi C_{1-4} -carbonilo; heterocicliarbonilo; carboxi; alquil C_{1-6} -carboniloxi; alcoxi C_{1-6} -carbonilo; alquil C_{1-6} -carbonilo; alquil C_{1-6} -carbonilamino; aminocarbonilo; alquil C_{1-6} -aminocarbonilo; (alquil C_{1-6})₂aminocarbonilo; ciano; halógeno; trifluorometilo; trifluorometoxi; e hidroxilo;

a condición de que no más de un R^{11} sustituyente esté seleccionado del grupo que consiste en aril C_{6-10} -alquilo (C_{1-6}); aril C_{6-10} -alcoxi (C_{1-6}); arilo C_{6-10} ; heteroarilo opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} y carboxi; cicloalquilo; heterociclilo; ariloxi C_{6-10} ; heteroariloxi; cicloalquiloxi; aril C_{6-10} -aminocarbonilo, heterocicliarbonilo; y heterociclioxi;

R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-8} , hidroxialquilo (C_{1-8}), aril C_{6-10} -alcoxi (C_{1-6})alquilo (C_{1-6}) o aril C_{6-10} -alquilo (C_{1-8}); en el que el grupo arilo C_{6-10} en los sustituyentes de R^2 que contienen arilo C_{6-10} está opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , hidroxilo, amino, alquil C_{1-6} -amino, (alquil C_{1-6})₂amino, aminocarbonilo, alquil C_{1-6} -aminocarbonilo, (alquil C_{1-6})₂aminocarbonilo, ciano, flúor, cloro, bromo, trifluorometilo y trifluorometoxi; y, en el que los sustituyentes alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} de arilo están opcionalmente sustituidos con hidroxilo, amino, alquil C_{1-6} -amino, (alquil C_{1-6})₂amino o arilo C_{6-10} ;

A está seleccionado del grupo que consiste en arilo, sistema de anillos **a-1**, **a-2**, **a-3** y **a-4**, opcionalmente sustituido con R^3 y R^5 ;



en los que A-B está seleccionado del grupo que consiste en N-C, C-N, N-N y C-C; en los que D-E está seleccionado del grupo que consiste en O-C, S-C y O-N; y en los que F-G está seleccionado del grupo que consiste en N-O y C-O;

R^3 es uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , arilo, arilalquilo (C_{1-6}), arilalquenilo (C_{2-6}), arilalquinilo (C_{2-6}), heteroarilo, heteroarilalquilo (C_{1-6}), heteroarilalquenilo (C_{2-6}), heteroarilalquinilo (C_{2-6}), amino, alquil C_{1-6} -amino, (alquil C_{1-6})₂amino, arilamino, heteroarilamino, ariloxi, heteroariloxi, trifluorometilo y halógeno;

en el que el arilo, heteroarilo, y el arilo y heteroarilo de arilalquilo (C_{1-6}), arilalquenilo (C_{2-6}), arilalquinilo (C_{2-6}), heteroarilalquilo (C_{1-6}), heteroarilalquenilo (C_{2-6}), heteroarilalquinilo (C_{2-6}), arilamino, heteroarilamino, ariloxi y

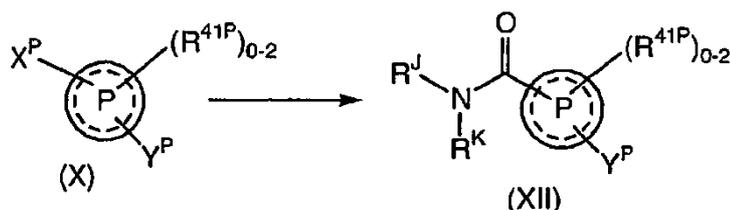
heteroariloxi están opcionalmente sustituidos con de uno a cinco sustituyentes flúor o uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, aril C₆₋₁₀-alquilo (C₁₋₆), aril C₆₋₁₀-alcoxi (C₁₋₆), arilo C₆₋₁₀, ariloxi C₆₋₁₀, heteroarilalquilo (C₁₋₆), heteroarilalcoxi (C₁₋₆), heteroarilo, heteroariloxi, aril C₆₋₁₀-amino, heteroarilamino, amino, alquil C₁₋₆-amino, (alquil C₁₋₆)₂amino, carboxialquil (C₁₋₆)-amino, carboxi, alquil C₁₋₆-carbonilo, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, alquil C₁₋₆-carbonilamino, aminocarbonilo, alquil C₁₋₆-aminocarbonilo, (alquil C₁₋₆)₂aminocarbonilo, carboxialquil (C₁₋₆)-aminocarbonilo, ciano, halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxilo, alquil C₁₋₆-sulfonilo y alquil C₁₋₆-sulfonilamino; a condición de que no más de un sustituyente tal sobre la porción de arilo y heteroarilo de R³ esté seleccionado del grupo que consiste en arilo C₆₋₁₀, heteroarilo, aril C₆₋₁₀-alquilo (C₁₋₆), aril C₆₋₁₀-alcoxi (C₆₋₁₀), arilalqueno (C₂₋₆), arilalquinilo (C₂₋₆), heteroarilo, heteroarilalquilo (C₁₋₆), heteroarilalcoxi (C₂₋₆), aril C₆₋₁₀-amino, heteroarilamino, ariloxi C₆₋₁₀ y heteroariloxi;

y en el que alquilo C₁₋₆, y alquilo C₁₋₆ de arilalquilo (C₁₋₆) y heteroarilalquilo (C₁₋₆) están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, carboxi, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, amino, alquil C₁₋₆-amino, (alquil C₁₋₆)₂amino, aminocarbonilo, alquil (C₁₋₄)-aminocarbonilo, dialquil (C₁₋₄)-aminocarbonilo, arilo, heteroarilo, arilamino, heteroarilamino, ariloxi, heteroariloxi, arilalcoxi (C₁₋₄) y heteroarilalcoxi (C₁₋₄);

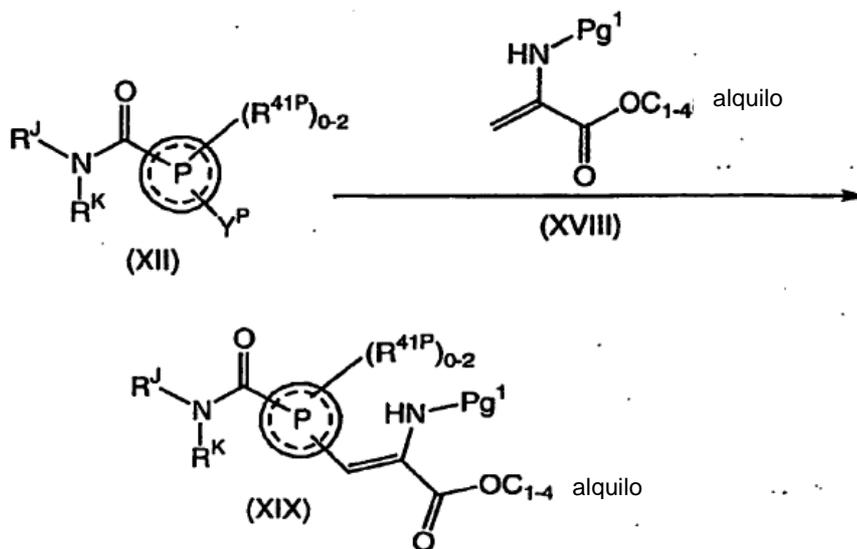
R⁵ es un sustituyente sobre un átomo de nitrógeno del anillo A seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

R^a y R^b están seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆-carbonilo; alternativamente, si R^a y R^b son cada uno distintos de hidrógeno, R^a y R^b se toman opcionalmente conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están ambos unidos para formar un anillo monocíclico de cinco a ocho miembros;

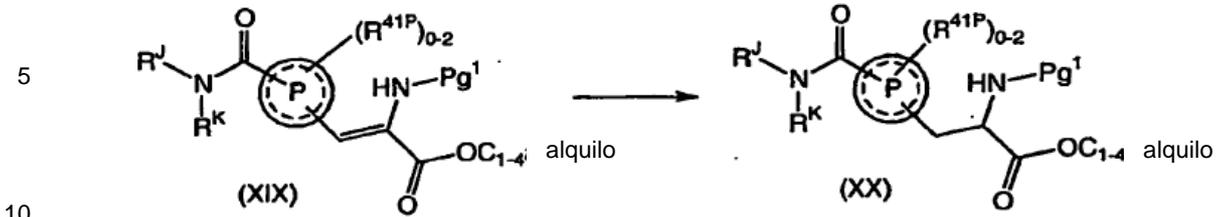
y enantiómeros, diaestereómeros, racematos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; que comprende



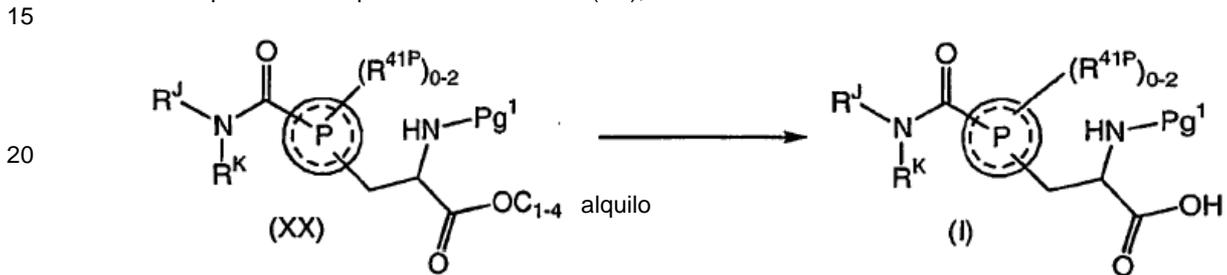
hacer reaccionar un compuesto de fórmula (X), en la que X^P está seleccionado de CN, -CO₂H, -C(O)-Cl o -C(O)-O-alquilo C₁₋₄ y en la que Y^P está seleccionado de Br, Cl o I, dando el compuesto correspondiente de fórmula (XII);



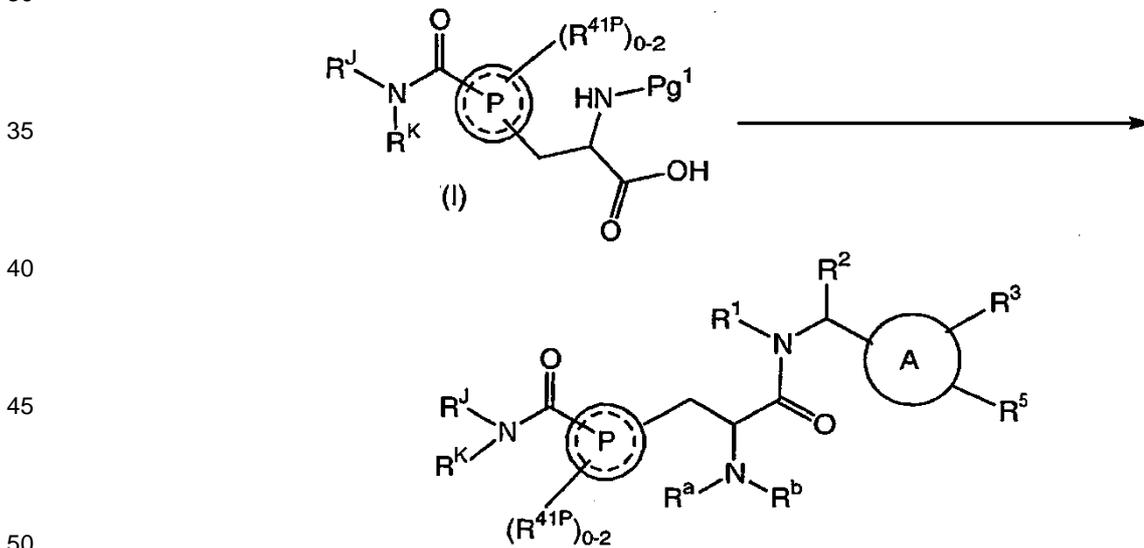
hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XII) con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XVIII) en la que Pg¹ es un grupo protector de nitrógeno; en presencia de catalizador de paladio; en presencia de una base orgánica o inorgánica; en un disolvente orgánico; a una temperatura superior a aproximadamente la temperatura ambiente; dando el compuesto correspondiente de fórmula (XIX);



hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIX) con hidrógeno o una fuente de hidrógeno; en presencia de un catalizador; en un disolvente; a una temperatura superior a aproximadamente la temperatura ambiente; dando el compuesto correspondiente de fórmula (XX);

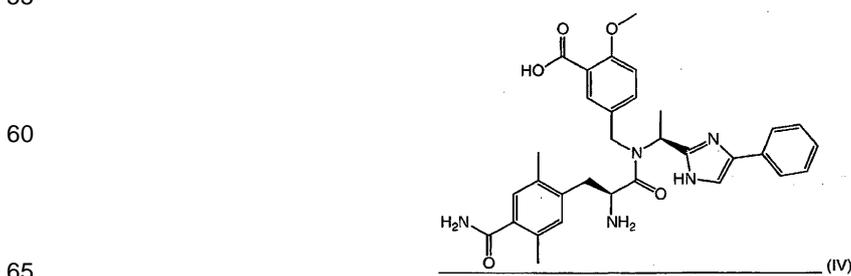


hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XX) con una base acuosa; en un disolvente orgánico; dando el compuesto correspondiente de fórmula (I);



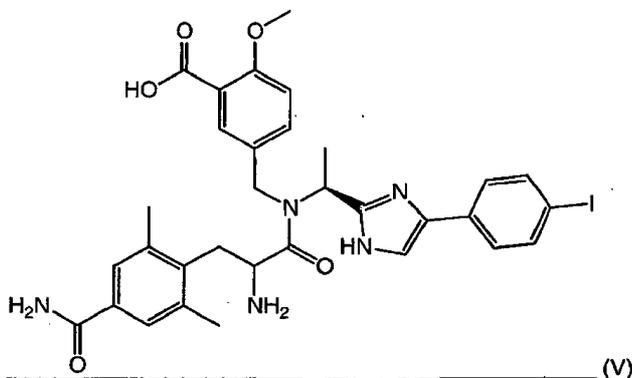
hacer reaccionar el compuesto de fórmula (I), dando el compuesto correspondiente de fórmula (II).

En una realización, la presente invención se refiere a procesos para la preparación del compuesto de fórmula (IV)



también conocido como ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoil-2,5-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil]-2-metoxi-benzoico.

En una realización, la presente invención se refiere a procesos para la preparación del compuesto de fórmula (V)

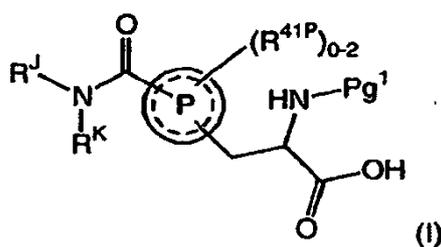


también conocido como ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-(4-yodo-fenil)-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil]-2-metoxi-benzoico.

La presente invención se refiere adicionalmente a un producto preparado según cualquiera de los procesos descritos en el presente documento.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN

La presente invención se refiere a procesos para la preparación de compuestos de fórmula (I)



en la que Pg¹



R^J, R^K y R^{41P} son como se han definido en el presente documento. Los compuestos de fórmula (I) son útiles en la preparación de moduladores de los receptores de opioides - compuestos de fórmula (II) como se define en el presente documento. La presente invención se refiere adicionalmente a procesos para la preparación del compuesto de fórmula (Ia) como se han definido en el presente documento, útiles como productos intermedios en la síntesis de moduladores de los receptores de opioides.

En una realización, la presente invención se refiere a procesos para la preparación de compuestos en los que el anillo



está sin sustituir. En una realización de la presente invención, el anillo



está sustituido con un grupo R^{41P} , que está unido en la posición 2 ó 6. En otra realización, la presente invención se refiere a procesos para la preparación de compuestos en los que el anillo

5



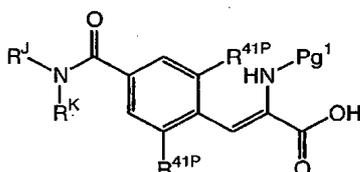
está sustituido con dos grupos R^{41P} , que están unidos en las posiciones 2 y 6. Por ejemplo, los procesos en los que

10



es fenilo, el compuesto de fórmula (I) es de la siguiente estructura:

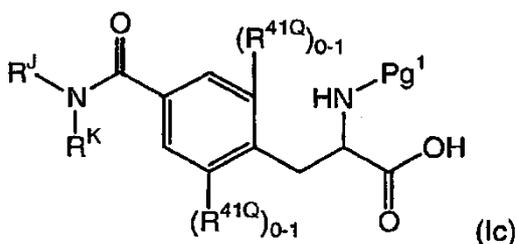
15



20

En una realización, la presente invención se refiere a procesos para la preparación de compuestos de fórmula (Ic)

25



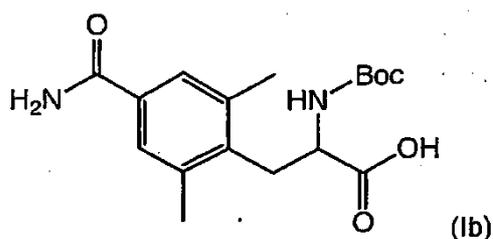
30

35

en la que R^{41Q} está seleccionado de metilo, etilo, metoxi, etoxi o flúor y en la que R^J , R^K y Pg^1 son como se han definido en el presente documento.

En otra realización, la presente invención se refiere a procesos para la preparación del compuesto de fórmula (Ib)

40



45

50

(es decir, un compuesto de fórmula (I) en la que

55

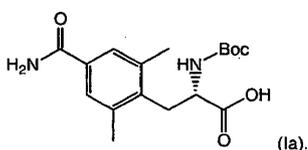


es fenilo; R^J y R^K son cada uno hidrógeno; el anillo de fenilo está adicionalmente sustituido con dos grupos R^{41P} , que son cada uno metilo y Pg^1 es Boc), también conocido como ácido 2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propiónico.

60

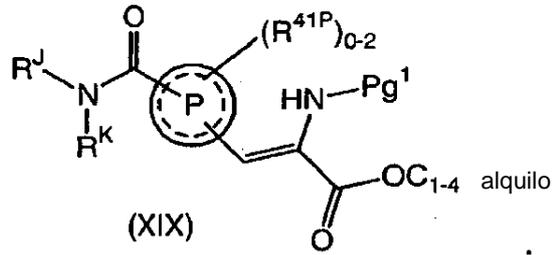
En otra realización, la presente invención se refiere a procesos para la preparación del compuesto de fórmula (Ia)

65



La presente invención se refiere adicionalmente a procesos para la preparación de compuestos de fórmula (XIX)

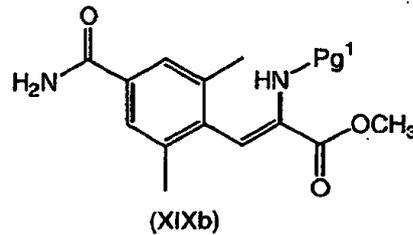
5



10

En una realización, la presente invención se refiere a procesos para la preparación del compuesto de fórmula (XIXb)

15

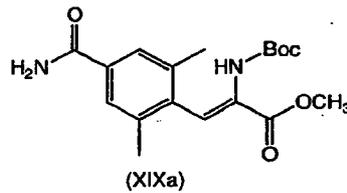


20

25

Preferentemente, la presente invención se refiere a procesos para la preparación del compuesto de fórmula (XIXa)

30



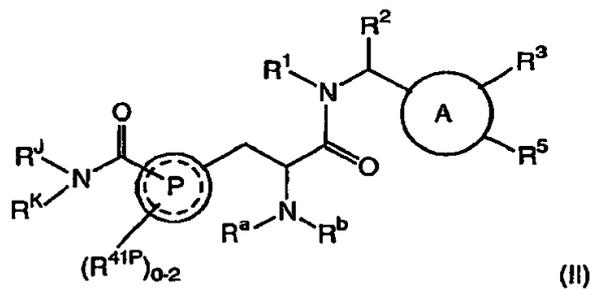
35

Los compuestos de fórmula (XIX) son útiles como productos intermedios en la síntesis de compuestos de fórmula (II).

40

La presente invención se refiere adicionalmente a procesos para la preparación de compuesto de fórmula (II)

45



50

en la que

55



60

$R^J, R^K, R^{41P}, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3, R^5$ y



65

son como se han definido en el presente documento. Los compuestos son moduladores de los receptores de

opioides, útiles en el tratamiento de trastornos mediados por al menos un receptor de opioides (preferentemente receptor de opioides δ o μ), que incluyen, pero no se limitan a, dolor y trastornos gastrointestinales.

Realizaciones de la presente invención incluyen procesos para la preparación de compuestos en los que R^1 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilalquilo (C_{1-4}) y heteroarilalquilo (C_{1-4}); en el que la porción de arilo y heteroarilo de arilalquilo (C_{1-4}) y heteroarilalquilo (C_{1-4}) están opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes R^{11} independientemente seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C_{1-6} ; heteroarilo opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} y carboxi; carboxi; alcoxi C_{1-4} -carbonilo; alcoxi C_{1-4} -carbonilo; aminocarbonilo; alquil C_{1-4} -aminocarbonilo; cicloalquil C_{3-6} -aminocarbonilo; hidroxialquil (C_{1-6})-aminocarbonilo; aril C_{6-10} -aminocarbonilo en el que arilo C_{6-10} está opcionalmente sustituido con carboxi o alcoxi C_{1-4} -carbonilo; heterociclicarbonilo; ciano; halógeno; trifluorometoxi; e hidroxil; a condición de que no más de un R^{11} sea heteroarilo (opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes alquilo C_{1-4}); aril C_{6-10} -aminocarbonilo en el que arilo C_{6-10} está opcionalmente sustituido con carboxi o alcoxi C_{1-4} -carbonilo; o heterociclicarbonilo.

Realizaciones de la presente invención incluyen adicionalmente procesos para la preparación de compuestos en los que R^1 está seleccionado del grupo que consiste en aril C_{6-10} -alquilo (C_{1-4}), piridinilalquilo (C_{1-4}) y furanilalquilo (C_{1-4}); en el que arilo C_{6-10} , piridinilo y furanilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes R^{11} independientemente seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C_{1-3} ; tetrazolilo; carboxi; alcoxi C_{1-4} -carbonilo; aminocarbonilo; alquil C_{1-4} -aminocarbonilo; cicloalquil C_{3-6} -aminocarbonilo; hidroxialquil (C_{1-4})-aminocarbonilo; aril C_{6-10} -aminocarbonilo en el que arilo C_{6-10} está opcionalmente sustituido con carboxi o alcoxi C_{1-4} -carbonilo; morfolin-4-ilcarbonilo; ciano; halógeno; y trifluorometoxi; a condición de que no más de un R^{11} sea aril C_{6-10} -aminocarbonilo.

Realizaciones de la presente invención incluyen adicionalmente procesos para la preparación de compuestos en los que R^1 está seleccionado del grupo que consiste en fenilalquilo (C_{1-3}), piridinilalquilo (C_{1-3}) y furanilalquilo (C_{1-3}); en el que fenilo, piridinilo y furanilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes R^{11} independientemente seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C_{1-3} ; tetrazolilo, cicloalquil C_{3-6} -aminocarbonilo; hidroxialquil (C_{1-4})-aminocarbonilo; aril C_{6-10} -aminocarbonilo en el que arilo C_{6-10} está opcionalmente sustituido con carboxi o alcoxi C_{1-4} -carbonilo; morfolin-4-ilcarbonilo; cloro; flúor; trifluorometoxi; alcoxi C_{1-4} -carbonilo; y carboxi; a condición de que no más de un R^{11} sea aril C_{6-10} -aminocarbonilo.

Realizaciones de la presente invención incluyen adicionalmente procesos para la preparación de compuestos en los que R^1 es fenilmetilo, piridinilmetilo o furanilmetilo; en el que fenilo, piridinilo y furanilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes R^{11} independientemente seleccionados del grupo que consiste en metoxi; tetrazolilo; ciclopropilaminocarbonilo; (2-hidroxiet-1-il)aminocarbonilo; metoxicarbonilo; fenilaminocarbonilo en el que fenilo está opcionalmente sustituido con carboxi; morfolin-4-ilcarbonilo; y carboxi; a condición de que no más de un R^{11} sea fenilaminocarbonilo.

Realizaciones de la presente invención incluyen procesos para la preparación de compuestos en los que R^2 es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo (C_{1-4}) y fenilalcoxi (C_{1-6})-alquilo (C_{1-4}); en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , hidroxil, ciano, flúor, cloro, bromo, trifluorometilo y trifluorometoxi.

Realizaciones de la presente invención incluyen adicionalmente procesos para la preparación de compuestos en los que R^2 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} . Realizaciones de la presente invención incluyen adicionalmente procesos para la preparación de aquellos compuestos en los que R^2 es hidrógeno o metilo.

Realizaciones de la presente invención incluyen procesos para la preparación de compuestos en los que el anillo A es a-1. Realizaciones de la presente invención incluyen adicionalmente procesos para la preparación de compuestos en los que A-B del anillo a-1 es N-C.

Realizaciones de la presente invención incluyen procesos para la preparación de compuestos en los que R^3 es uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , halógeno y arilo; en el que arilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, carboxi, aminocarbonilo, alquil C_{1-3} -sulfonilamino, ciano, hidroxil, amino, alquil C_{1-3} -amino y (alquil C_{1-3})₂amino.

Realizaciones de la presente invención incluyen adicionalmente procesos para la preparación de compuestos en los que R^3 es uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-3} , bromo y fenilo; en el que fenilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en cloro, flúor, carboxi, aminocarbonilo y ciano.

Realizaciones de la presente invención incluyen adicionalmente procesos para la preparación de compuestos en los que R^3 es uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en metilo y fenilo; en el que fenilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del

grupo que consiste en cloro y carboxi.

Realizaciones de la presente invención incluyen adicionalmente procesos para la preparación de compuestos en los que al menos un sustituyente R^3 es fenilo.

Realizaciones de la presente invención incluyen adicionalmente procesos para la preparación de compuestos en los que R^3 es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en metilo y fenilo; en el que fenilo está opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en cloro y carboxi.

Realizaciones de la presente invención incluyen procesos para la preparación de compuestos en los que



es arilo C_{6-10} . Realizaciones de la presente invención incluyen adicionalmente procesos para la preparación de compuestos en los que



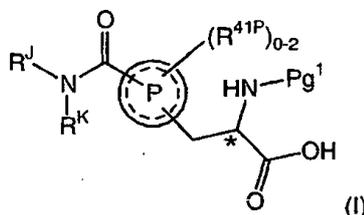
es fenilo.

Realizaciones de la presente invención incluyen procesos para la preparación de compuestos en los que R^{41P} está seleccionado de alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-6} o flúor. Realizaciones de la presente invención incluyen adicionalmente procesos para la preparación de compuestos en los que R^{41P} está seleccionado de alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} . Realizaciones de la presente invención incluyen adicionalmente procesos para la preparación de compuestos en los que R^{41P} está seleccionado de metilo, etilo, metoxi, etoxi o flúor. Realizaciones de la presente invención incluyen adicionalmente procesos para la preparación de compuestos en los que R^{41P} está seleccionado de metilo o metoxi.

Realizaciones de la presente invención incluyen procesos para la preparación de compuestos en los que R^5 es hidrógeno o metilo. Realizaciones de la presente invención incluyen adicionalmente procesos para la preparación de compuestos en los que R^5 es hidrógeno.

Realizaciones de la presente invención incluyen procesos para la preparación de compuestos en los que R^a y R^b están seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-3} ; o, si R^a y R^b son cada uno distintos de hidrógeno, R^a y R^b se toman opcionalmente conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están ambos unidos para formar un anillo monocíclico de cinco a siete miembros. Realizaciones de la presente invención incluyen adicionalmente procesos para la preparación de compuestos en los que R^a y R^b son independientemente hidrógeno o metilo. Realizaciones de la presente invención incluyen adicionalmente procesos para la preparación de compuestos en los que R^a y R^b son cada uno hidrógeno.

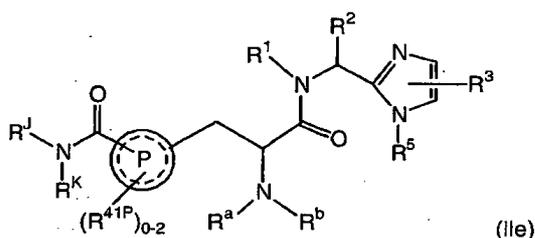
Realizaciones de la presente invención incluyen procesos para la preparación de compuestos de fórmula (I) en la que el estereocentro indicado con un "*" como se muestra a continuación



está en la configuración S. En otra realización son procesos para la preparación de compuestos de fórmula (I) en la que el estereocentro indicado con un "*" sobre el compuesto de fórmula (I) está en la configuración R.

Realizaciones de la presente invención incluyen procesos para la preparación de compuestos de fórmula (II) que están presentes en su configuración RR, SS, RS o SR. Realizaciones de la presente invención incluyen adicionalmente procesos para la preparación de compuestos de fórmula (II) que están presentes en su configuración S,S.

Realizaciones de la presente invención incluyen procesos para la preparación de compuestos de fórmula (IIe)



en la que:

R^1 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilalquilo (C_{1-4}) y heteroarilalquilo (C_{1-4});

en la que la porción de arilo y heteroarilo de arilalquilo (C_{1-4}) y heteroarilalquilo (C_{1-4}) están opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes R^{11} independientemente seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C_{1-6} ; heteroarilo opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} y carboxi; carboxi; alcoxi C_{1-4} -carbonilo; alcoxi C_{1-4} -carbonilo; aminocarbonilo; alquil C_{1-4} -aminocarbonilo; cicloalquil C_{3-6} -aminocarbonilo; hidroxialquil (C_{1-6})-aminocarbonilo; aril C_{6-10} -aminocarbonilo en el que arilo C_{6-10} está opcionalmente sustituido con carboxi o alcoxi C_{1-4} -carbonilo; heterociclicarbonilo; ciano; halógeno; trifluorometoxi; e hidroxí; a condición de que no más de un R^{11} sea heteroarilo (opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes alquilo C_{1-4}); aril C_{6-10} -aminocarbonilo en el que arilo C_{6-10} está opcionalmente sustituido con carboxi o alcoxi C_{1-4} -carbonilo; o heterociclicarbonilo;

R^2 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo (C_{1-4}) y fenilalcoxi (C_{1-6})-alquilo (C_{1-4});

en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , hidroxí, ciano, flúor, cloro, bromo, trifluorometilo y trifluorometoxi;

R^3 es uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , halógeno y arilo; en el que arilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, carboxi, aminocarbonilo, alquil C_{1-3} -sulfonilamino, ciano, hidroxí, amino, alquil C_{1-3} -amino y (alquil C_{1-3})₂amino;

R^5 es hidrógeno o metilo;

R^a y R^b son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-3} ; o, si R^a y R^b son cada uno distintos de hidrógeno, R^a y R^b se toman opcionalmente conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están ambos unidos para formar un anillo monocíclico de cinco a siete miembros;



es arilo C_{6-10} ;

R^{41P} está seleccionado de alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-6} o flúor;

R^J y R^K están seleccionados cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; alternativamente, R^J y R^K se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterocicilo de cinco a siete miembros;

y enantiómeros, diaestereómeros, racematos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Realizaciones de la presente invención incluyen adicionalmente procesos para la preparación de compuestos de fórmula (Ile) en la que

R^1 está seleccionado del grupo que consiste en aril C_{6-10} -alquilo (C_{1-4}), piridinilalquilo (C_{1-4}) y furanilalquilo (C_{1-4}); en el que arilo C_{6-10} , piridinilo y furanilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes R^{11} independientemente seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C_{1-3} ; tetrazolilo; carboxi; alcoxi C_{1-3} -carbonilo; aminocarbonilo; alquil C_{1-4} -aminocarbonilo; alquil C_{1-3} -aminocarbonilo; cicloalquil C_{3-6} -aminocarbonilo; hidroxialquil (C_{1-4})-aminocarbonilo; aril C_{6-10} -aminocarbonilo en el que arilo C_{6-10} está opcionalmente sustituido con carboxi o alcoxi C_{1-4} -carbonilo; morfolin-4-ilcarbonilo; ciano; halógeno; y trifluorometoxi; a condición de que no más de un R^{11} sea aril C_{6-10} -aminocarbonilo;

R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^3 es uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-3} , bromo y fenilo; en el que fenilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en cloro, flúor, carboxi, aminocarbonilo y ciano;

R^5 es hidrógeno;

R^a y R^b son independientemente hidrógeno o metilo;



5

es arilo C₆₋₁₀;

R^{41P} está seleccionado de alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₆;

10 R^J y R^K están seleccionados cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
y enantiómeros, diaestereómeros, racematos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Realizaciones de la presente invención incluyen adicionalmente procesos para la preparación de compuestos de fórmula (Ile) en la que

15 R¹ está seleccionado del grupo que consiste en fenilalquilo (C₁₋₃), piridinilalquilo (C₁₋₃) y furanilalquilo (C₁₋₃); en el que fenilo, piridinilo y furanilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes R¹¹ independientemente seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C₁₋₃; tetrazolilo, cicloalquil C₃₋₆-aminocarbonilo; hidroxialquil (C₁₋₄)-aminocarbonilo; aril C₆₋₁₀-aminocarbonilo en el que arilo C₆₋₁₀ está opcionalmente sustituido con carboxi o alcoxi C₁₋₄-carbonilo; morfolin-4-ilcarbonilo; cloro; flúor; trifluorometoxi; y carboxi;

R² es hidrógeno o metilo;

20 R³ es uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en metilo y fenilo; en el que fenilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en cloro y carboxi;

R⁵ es hidrógeno;

25 R^a y R^b son cada uno hidrógeno;

25



30

es fenilo;

R^{41P} está seleccionado de metilo, etilo, metoxi, etoxi o flúor.

R^J y R^K están seleccionados cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁₋₃;

35 y enantiómeros, diaestereómeros, racematos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Realizaciones adicionales de la presente invención incluyen procesos para la preparación de compuestos en los que los sustituyentes para una o más de las variables definidas en el presente documento (es decir,

40



45 R^J, R^K, R^{41P}, Pg¹, etc.) están seleccionados independientemente para ser cualquier sustituyente individual o cualquier subconjunto de sustituyentes seleccionados de la lista completa como se define en el presente documento.

45

Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, "alquilo", bien si se usa solo o como parte de un grupo sustituyente, se refiere a cadenas de carbono lineales o ramificadas que tienen 1 a 8 átomos de carbono o cualquier número dentro de este intervalo. El término "alcoxi" se refiere a un grupo sustituyente -O-alquilo, en el que alquilo es como se ha definido arriba. Similarmente, los términos "alquenilo" y "alquinilo" se refieren a cadenas de carbono lineales o ramificadas que tienen 2 a 8 átomos de carbono o cualquier número dentro de este intervalo, en el que una cadena de alquenilo tiene al menos un doble enlace en la cadena y una cadena de alquinilo tiene al menos un triple enlace en la cadena. Una cadena de alquilo y alcoxi puede estar sustituida sobre un átomo de carbono. En grupos sustituyentes con múltiples grupos alquilo tales como (alquil C₁₋₆)₂amino- los grupos alquilo C₁₋₆ del dialquilamino puede ser iguales o diferentes.

55

El término "cicloalquilo" se refiere a anillos de hidrocarburo saturados o parcialmente insaturados, monocíclicos o policíclicos, de miembros de 3 a 14 átomos de carbono. Ejemplos de tales anillos incluyen, y no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y adamantilo. Alternativamente, el anillo de cicloalquilo puede condensarse con un anillo de benceno (cicloalquilo benzocondensado), un anillo de heteroarilo de 5 ó 6 miembros (que contiene uno de O, S o N y, opcionalmente, un nitrógeno adicional) para formar un cicloalquilo condensado con heteroarilo.

60

El término "heterociclilo" se refiere a un anillo cíclico no aromático de 5 a 7 miembros en el que 1 a 2 miembros son nitrógeno, o un anillo cíclico no aromático de 5 a 7 miembros en el que cero, uno o dos miembros son nitrógeno y hasta dos miembros son oxígeno o azufre, en el que, opcionalmente, el anillo contiene cero a un enlace insaturado, y, opcionalmente, cuando el anillo es de 6 ó 7 miembros, contiene hasta dos enlaces insaturados. El término

65

heterociclilo incluye monociclo de 5 a 7 miembros en el que el heterociclilo puede condensarse con un anillo de benceno (heterociclilo benzocondensado), un anillo de heteroarilo de 5 ó 6 miembros (que contiene uno de O, S o N y, opcionalmente, un nitrógeno adicional), un anillo cicloalquilo o cicloalquenilo de 5 a 7 miembros, un anillo heterociclilo de 5 a 7 miembros (de la misma definición que antes, pero ausente la opción de otro anillo condensado) o condensado con el carbono de unión de un anillo de cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclilo para formar un resto espiro. Para algunos compuestos, los miembros del anillo de átomos de carbono que forman el anillo heterociclilo están completamente saturados. Otros compuestos pueden tener un anillo heterociclilo parcialmente saturado. El término heterociclilo incluye un anillo monocíclico de 5 a 7 miembros unido por puentes para formar anillos bicíclicos. No se considera que tales compuestos sean completamente aromáticos y no se denominan compuestos de heteroarilo. Ejemplos de grupos heterociclilo incluyen, y no se limitan a, pirrolinilo (que incluyen 2*H*-pirrol, 2-pirrolinilo o 3-pirrolinilo), pirrolidinilo, 2-imidazolinilo, imidazolidinilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y piperazinilo.

El término “**arilo**” se refiere a un anillo monocíclico aromático insaturado de 6 miembros de carbono o a un anillo policíclico aromático insaturado de 10 a 14 miembros de carbono. Ejemplos de tales anillos de arilo incluyen, y no se limitan a, fenilo, naftalenilo o antraceno. Grupos arilo preferidos para la práctica de la presente invención son fenilo y naftalenilo.

El término “**heteroarilo**” se refiere a un anillo aromático de 5 ó 6 miembros en el que el anillo consiste en átomos de carbono y tiene al menos un miembro de heteroátomo. Heteroátomos adecuados incluyen nitrógeno, oxígeno o azufre. En el caso de anillos de 5 miembros, el anillo de heteroarilo contiene un miembro de nitrógeno, oxígeno o azufre y, además, puede contener hasta tres nitrógenos adicionales. En el caso de anillos de 6 miembros, el anillo de heteroarilo puede contener de uno a tres átomos de nitrógeno. Para el caso en el que el anillo de 6 miembros tenga tres nitrógenos, como máximo dos átomos de nitrógeno son adyacentes. Opcionalmente, el anillo de heteroarilo está condensado con un anillo de benceno (heteroarilo benzocondensado), un anillo de heteroarilo de 5 ó 6 miembros (que contiene uno de O, S o N y, opcionalmente, un nitrógeno adicional), un anillo de cicloalquilo de 5 a 7 miembros o un anillo de heterociclo de 5 a 7 miembros (como se ha definido arriba, pero ausente la opción de otro anillo condensado). Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, y no se limitan a, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo; grupos heteroarilo condensados incluyen indolilo, isoindolilo, indolinilo, benzofurilo, benzotienilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, quinolizínilo, quinolinilo, isoquinolinilo o quinazolínilo.

El término “**arilalquilo**” significa un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo (por ejemplo, bencilo, fenetilo). Similarmente, el término “**arilalcoxi**” indica un grupo alcoxi sustituido con un grupo arilo (por ejemplo, benciloxi).

El término “**halógeno**” se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo. Sustituyentes que están sustituidos con múltiples halógenos están sustituidos de un modo que proporciona compuestos, que son estables.

Siempre que el término “alquilo” o “arilo”, o cualquiera de sus raíces de prefijo, aparezca en un nombre de un sustituyente (por ejemplo, arilalquilo, alquilamino) debe interpretarse que incluye aquellas limitaciones dadas anteriormente para “alquilo” y “arilo”. Números de átomos de carbono designados (por ejemplo, C₁₋₆) deben referirse independientemente al número de átomos de carbono en un resto alquilo o a la porción de alquilo de un sustituyente mayor en el que alquilo aparece como su raíz de prefijo. Para sustituyentes alquilo y alcoxi el número de átomos de carbono designado incluye todos los miembros independientes incluidos en el intervalo especificado individualmente y toda la combinación de intervalos dentro del intervalo especificado. Por ejemplo, alquilo C₁₋₆ incluiría metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo individualmente, además de sub-combinaciones de los mismos (por ejemplo, C₁₋₂, C₁₋₃, C₁₋₄, C₁₋₅, C₂₋₆, C₃₋₆, C₄₋₆, C₅₋₆, C₂₋₅, etc.).

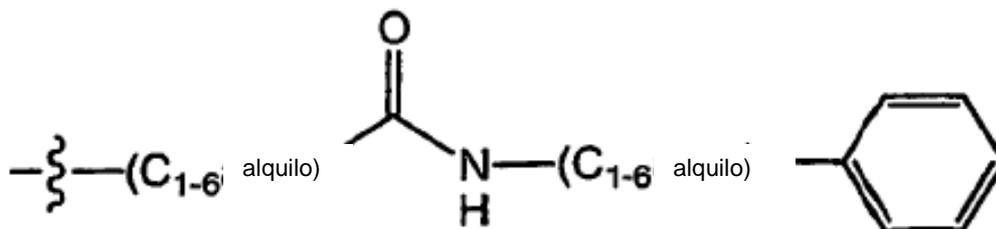
Si los compuestos tienen al menos un **centro quiral**, pueden existir, por consiguiente, como enantiómeros. Si los compuestos poseen dos o más centros quirales, adicionalmente pueden existir como diaestereómeros. Además, algunas de las formas cristalinas para los compuestos pueden existir como polimorfos. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes.

Un sustituyente “**independientemente**” seleccionado se refiere a un grupo de sustituyentes, en el que los sustituyentes pueden ser diferentes. Por tanto, números de átomos de carbono designados (por ejemplo, C₁₋₈) deben referirse independientemente al número de átomos de carbono en un resto alquilo o cicloalquilo o a la porción de alquilo de un sustituyente mayor en el que alquilo aparece como su raíz de prefijo.

Bajo la nomenclatura estándar usada en toda la presente divulgación, la porción terminal de la cadena lateral designada se describe primero, seguida de la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Así, por ejemplo, un sustituyente “fenil-(alquil C₁₋₆)amino-carbonil-(alquil C₁₋₆)” se refiere a un grupo de fórmula

65

5



10 Las abreviaturas usadas en la memoria descriptiva, particularmente los esquemas y ejemplos, son las siguientes:

Ac	=	Acetilo grupo (-C(O)-CH ₃)
Ac ₂ O	=	Acetico anhídrido
Cbz or CBZ	=	Benziloxi-carbonilo-
Cpd	=	Compuesto
DBU	=	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DCM	=	Dichlorometano
DIPEA or DIEA	=	Diisopropiletilamina
DMF	=	N,N-Dimetilformamida
DPPE	=	1,2-Bis(difenilfsfino)etano
DPPF	=	1,1'-Bis(difenilfsfino)ferroceno
DPPP	=	1,3-Bis(difenilfsfino)propano
EDCI or EDC	=	1-(3-dimetilaminopropilo)-3-etilcarbodiimida hidrocloreto
Et ₂ O	=	Dietyl eter
EtOAc	=	Etilo acetato
Fmoc	=	9-fluorenilo-metoxi-carbonilo-
HOAc	=	Acetico acido
HOBT	=	1-Hidroxibenzotriazole
Me		Metil
MeOH	=	Metanol
MeO	=	Metoxi
MTBE	=	Metilo- <i>tert</i> -butilo eter
NaBH(OAc) ₃	=	Sodio triacetoxibrohidrido
Pd-C	=	Paladio en Carbono Catalista
Pd ₂ (OAc) ₂	=	Paladio(II)acetato
Pd ₂ (dba) ₃	=	Tris(dibenzilideno acetona)dipaladio(0)
Pd(PPh ₃) ₄	=	Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0)
Ph	=	Fenil
P(Ph) ₃	=	Trifenilfosfina
PyBop	=	Benzotriazol-1-iloxi-tris(pirrolidino)fosfonio hexafluorofosfato
PyBrop	=	Bromotri(pirrolidino)fosfonio hexafluorofosfato
[Rh(cod)(R,R-DIPAMP)] ⁺ BF ₄ ⁻		(R,R)-(-)-Bis[(<i>o</i> -metoxifenilo)(fenilo)fosfino]etano(1,5-ciclo-octadieno)rhodio(I) tetrafluoroborato
rt or RT	=	Temperatura ambiente
t-BOC or Boc	=	<i>tert</i> -Butoxicarbonilo
TEA	=	Trietilamina
Tf	=	Trifluorometilo-sulfonilo- (-SO ₂ -CF ₃)
TFA	=	Trifluoroacetico acido
THF	=	Tetrahidrofurano
Tyr	=	Tirosina

55 Como se usa en el presente documento, el término “**dolor**” debe incluir dolor centralmente mediado, dolor periféricamente mediado, dolor relacionado con lesión de tejido estructural o blando, dolor relacionado con inflamación, dolor relacionado con enfermedad progresiva, dolor neuropático, dolor agudo y dolor crónico. Además, el término “**dolor crónico**” debe incluir afecciones de dolor neuropático, neuropatía periférica diabética, neuralgia posherpética, neuralgia del trigémino, síndromes de dolor post-accidente cerebrovascular y cefaleas en brotes o migraña.

60 Como se usa en el presente documento, el término “**trastorno gastrointestinal**” debe incluir síndromes diarreicos, trastornos de la motilidad tales como síndrome del intestino irritable con diarrea predominante, con estreñimiento predominante, alternante, íleo posoperatorio y estreñimiento, y enfermedad inflamatoria del intestino. Además, el término “**enfermedad inflamatoria del intestino**” debe incluir colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.

65 El término “**sujeto**”, como se usa en el presente documento, se refiere a un animal, preferentemente un mamífero,

lo más preferentemente un ser humano, que ha sido el objeto de tratamiento, observación o experimento.

El término “**cantidad terapéuticamente eficaz**”, como se usa en el presente documento, significa aquella cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejido, animal o ser humano que está siendo buscada por un investigador, veterinario, doctor médico u otro profesional clínico, que incluye alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que está tratándose.

Como se usa en el presente documento, el término “**composición**” pretende englobar un producto que comprende los componentes especificados en las cantidades especificadas, además de cualquier producto que resulte, directamente o indirectamente, de combinaciones de los componentes especificados en las cantidades especificadas.

Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas dadas en el presente documento no se califican con el término “**aproximadamente**”. Se entiende que si el término “aproximadamente” se usa explícitamente o no, cada cantidad dada en el presente documento pretende referirse al actual valor dado, y también pretende referirse a la aproximación a tal valor dado que se deduciría razonablemente basándose en el experto habitual en la materia, que incluye aproximaciones debidas a las condiciones experimentales y/o de medición para tal valor dado.

Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término “**disolvente aprótico**” debe significar cualquier disolvente que no proporcione un protón. Ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a, DMF, dioxano, THF, acetonitrilo, piridina, dicloroetano, diclorometano, MTBE, tolueno y similares.

Un experto en la materia reconocerá que una etapa de reacción de la presente invención puede llevarse a cabo en una variedad de disolventes o sistemas de disolventes, dicha etapa de reacción también puede llevarse a cabo en una mezcla de disolventes adecuados o sistemas de disolventes.

Si los procesos para la preparación de los compuestos dan lugar a mezcla de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse por técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Los compuestos pueden prepararse en forma racémica, o pueden prepararse enantiómeros individuales tanto por síntesis enantioespecífica como por resolución. Los compuestos pueden resolverse, por ejemplo, en sus enantiómeros componentes por técnicas convencionales, tales como formación de pares diaestereoméricos por formación de sales con un ácido ópticamente activo, tal como ácido (-)-di-p-toluoil-D-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluoil-L-tartárico, seguido de cristalización fraccionada y regeneración de la base libre. Los compuestos también pueden resolverse por la formación de ésteres o amidas diaestereoméricas, seguido de separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos pueden resolverse usando una columna de HPLC quiral.

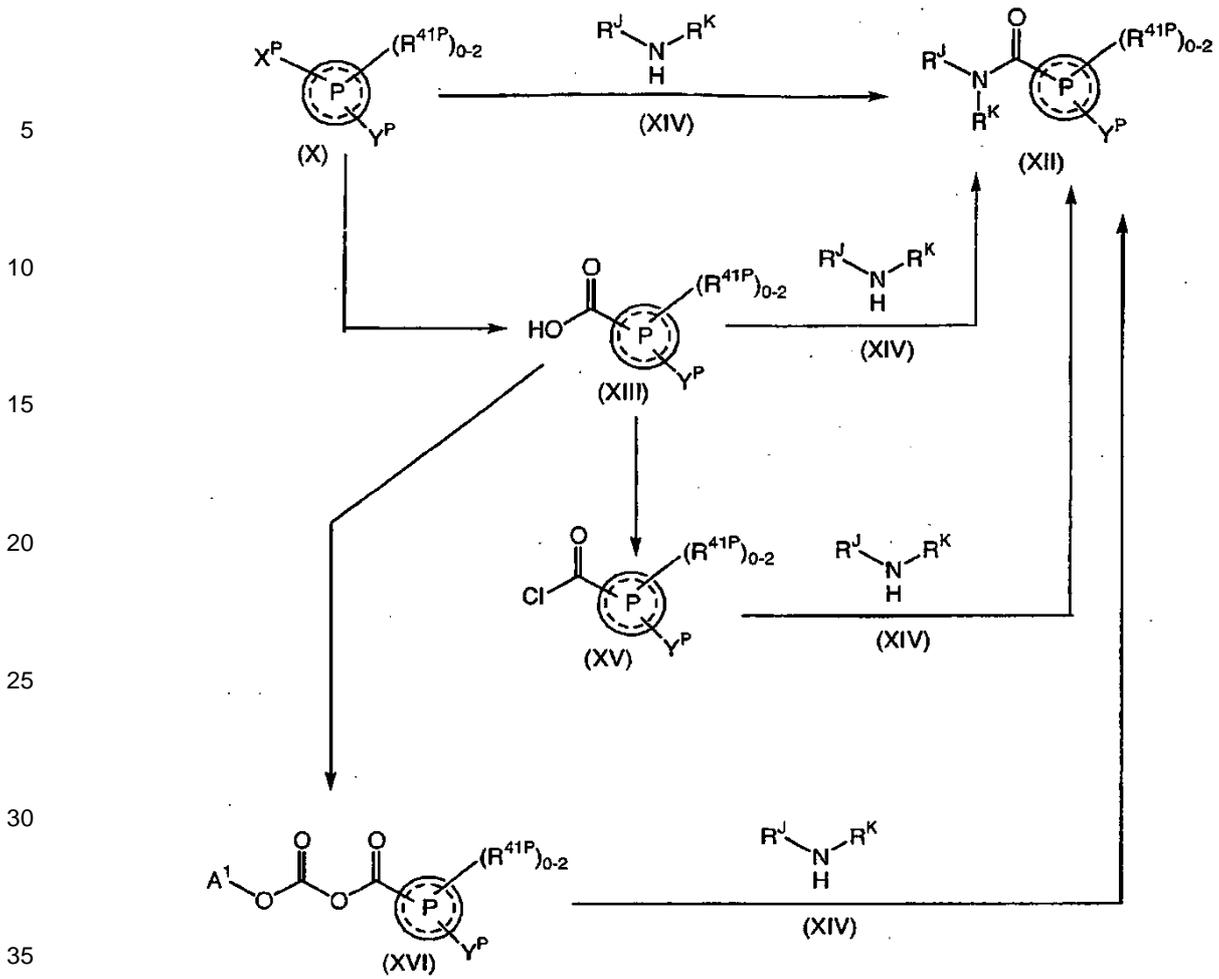
Durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos sobre cualquiera de las moléculas en cuestión. Esto puede lograrse por medio de grupos protectores convencionales, tales como aquellos descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis. John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores pueden eliminarse en una etapa posterior conveniente usando métodos conocidos de la materia.

Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término “**grupo protector de nitrógeno**” debe significar un grupo que puede unirse a un átomo de nitrógeno para proteger dicho átomo de nitrógeno de participar en una reacción y que pueda ser fácilmente eliminado tras la reacción. Grupos protectores de nitrógeno adecuados incluyen, pero no se limitan a, carbamatos - grupos de fórmula -C(O)O-R en la que R es, por ejemplo, metilo, etilo, t-butilo, bencilo, feniletilo, CH₂=CH-CH₂- y similares; amidas - grupos de fórmula -C(O)-R' en la que R' es, por ejemplo, metilo, fenilo, trifluorometilo y similares; derivados de N-sulfonilo - grupos de fórmula -SO₂-R'' en la que R'' es, por ejemplo, toluilo, fenilo, trifluorometilo, 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-il-, 2,3,6-trimetil-4-metoxibenceno y similares. Otros grupos protectores de nitrógeno adecuados pueden encontrarse en textos tales como T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991.

Para su uso en medicina, las sales de los compuestos se refieren a sales farmacéuticamente aceptables no tóxicas.

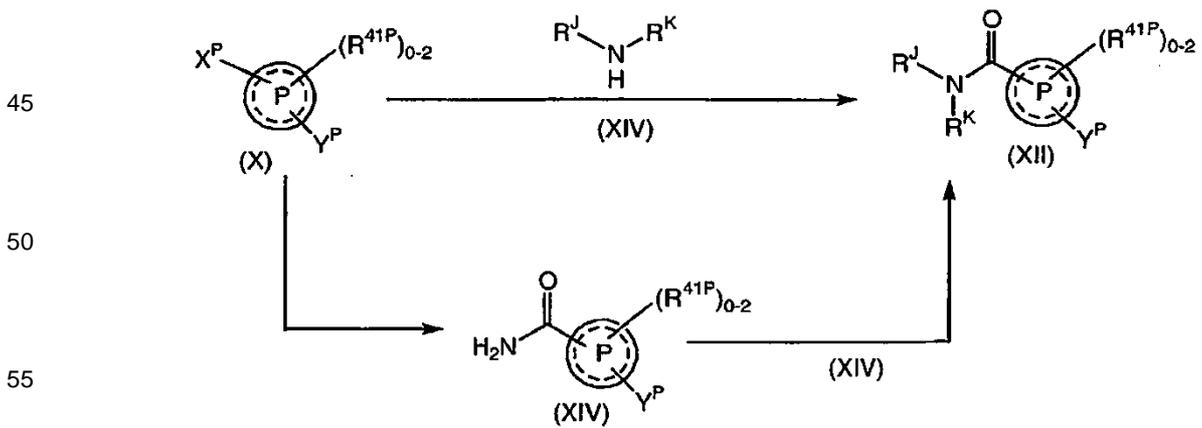
La presente invención se refiere a procesos para la preparación de compuestos de fórmula (I) como se exponen brevemente en el siguiente Esquema 1.

ETAPA 1: Preparación de compuestos de fórmula (XII), en la que X es -OC(O)-alquilo C₁₋₄ e Y está seleccionado de Br, Cl o I

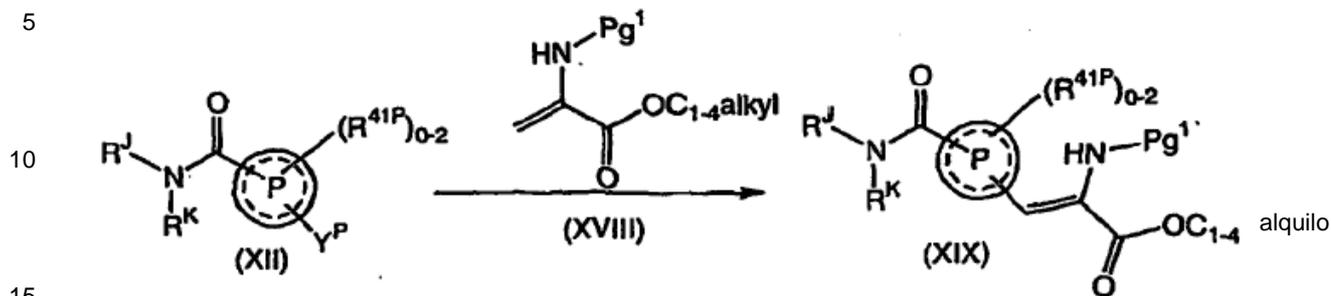


o

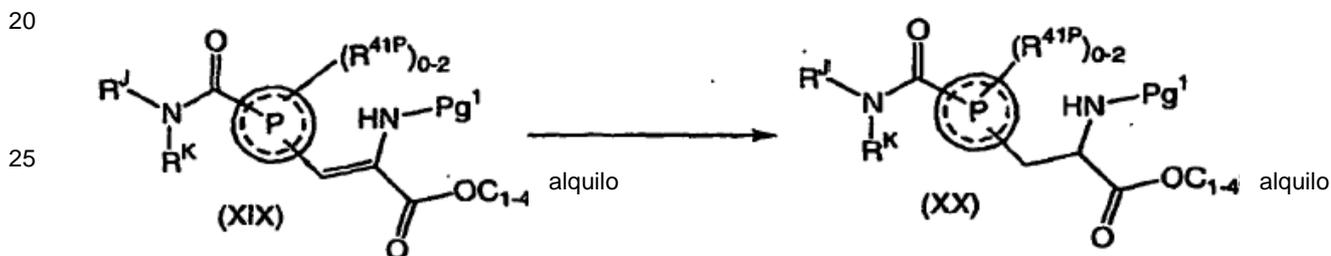
40 ETAPA 1: Preparación de compuestos de fórmula (XII), en la que X es -CN e Y está seleccionado de Br, Cl o I



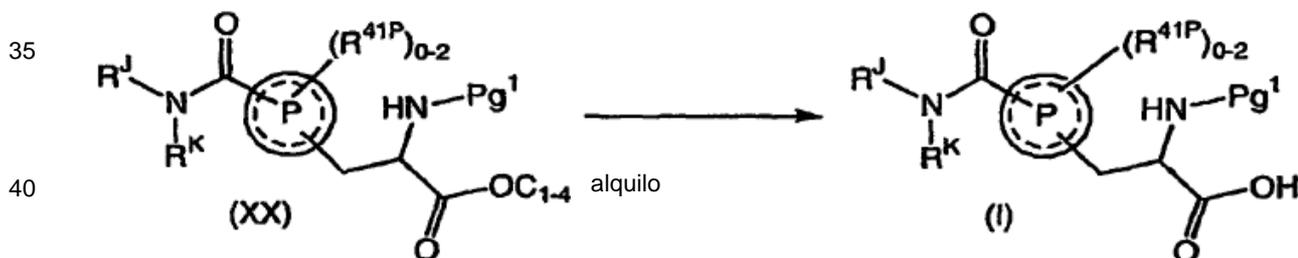
ETAPA 2: Preparación de compuesto de fórmula (XIX)



ETAPA 3: Preparación de compuestos de fórmula (XX)



ETAPA 4: Preparación de compuesto de fórmula (I)



Esquema 1

ETAPA 1: En la que X es -C(O)-O-alquilo C₁₋₄ y en la que Y^P es Br, Cl o I

50

55

Se hace reaccionar un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (X), en la que X^P es -C(O)-O-alquilo C₁₋₄ y en la que Y^P está seleccionado de Br, Cl o I, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XIV), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, o si R^J y R^K son cada uno hidrógeno, con una fuente adecuada de amoniaco tal como NH₄OH, HMDS, gas amoniaco y similares; a una temperatura superior a la temperatura ambiente, preferentemente a aproximadamente temperatura de reflujo; dando el compuesto correspondiente de fórmula (XII).

60

65

Alternativamente, se hace reaccionar un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (X), en la que X^P es -C(O)-O-alquilo C₁₋₄ y en la que Y^P está seleccionado de Br, Cl o I, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XIV), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, o si R^J y R^K son cada uno hidrógeno, con una fuente adecuada de amoniaco tal como NH₄OH, HMDS, gas amoniaco y similares; en presencia de un agente de activación tal como trimetilaluminio, triisopropilaluminio y similares; en un disolvente orgánico aprótico tal como THF, dioxano, tolueno, DCM y similares; preferentemente, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0 °C a aproximadamente temperatura de reflujo; dando el compuesto correspondiente de fórmula (XII).

Alternativamente, se hidroliza un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (X), en la que X^P es -C(O)-O-alquilo C_{1-4} y en la que Y^P está seleccionado de Br, Cl o I, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos según métodos conocidos, por ejemplo, haciendo reaccionar con una base tal como NaOH, LiOH, KOH y similares, o haciendo reaccionar con un ácido tal como HCl, H_2SO_4 y similares; preferentemente, el compuesto de fórmula (X) se hace reaccionar con un ácido a una temperatura superior a aproximadamente la temperatura ambiente, preferentemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 60 ° a aproximadamente 120 °C, más preferentemente a una temperatura de aproximadamente 100 °C; dando el compuesto correspondiente de fórmula (XIII).

El compuesto de fórmula (XIII) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XIV), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, o si R^J y R^K son cada uno hidrógeno, con una fuente adecuada de amoníaco tal como HMDS, gas amoníaco y similares, preferentemente HMDS; en presencia de un agente de acoplamiento tal como EDCI, HOBT, PyBop, PyBrop y similares; preferentemente en presencia de una base orgánica tal como TEA, DIPEA, piridina, similares, o en presencia de una cantidad del compuesto de fórmula (XIV) o fuente de amoníaco suficiente para actuar de base, preferentemente superior a aproximadamente 2 equivalentes; en un disolvente orgánico tal como THF, dioxano, DMF y similares, dando el compuesto correspondiente de fórmula (XII).

Alternativamente, se hace reaccionar el compuesto de fórmula (X), en la que X^P es -C(O)-O-alquilo C_{1-4} y en la que Y^P está seleccionado de Br, Cl o I, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos con monóxido de carbono o una fuente de monóxido de carbono tal como Ac_2O en combinación con HCOONa (véase, por ejemplo, S. Cacchi, G. Fabrizi, A. Goggiamani, Org. Lett. (2003), 5(23), pp4269-4272); en presencia de una base inorgánica tal como K_2CO_3 , Na_2CO_3 y similares, en un disolvente orgánico tal como DMF, dioxano, THF y similares; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 160 °C; preferentemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 80 °C; dando el compuesto correspondiente de fórmula (XIII).

El compuesto de fórmula (XIII) se hace reaccionar con una fuente adecuada de cloro tal como cloruro de tionilo, PCl_3 , PCl_5 , cloruro de oxalilo, cloruro de oxalilo en DMF y similares; en un disolvente orgánico tal como DCM, cloroformo y similares, preferentemente a una temperatura superior a aproximadamente la temperatura ambiente, más preferentemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 35 °C a aproximadamente 60 °C, dando el compuesto correspondiente de fórmula (XV).

El compuesto de fórmula (XV) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XIV), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, o si R^J y R^K son cada uno hidrógeno, con una fuente adecuada de amoníaco tal como cloruro de amonio, NH_4OH , HMDS, gas amoníaco y similares, preferentemente cloruro de amonio; preferentemente en presencia de una base orgánica tal como TEA, DIPEA, piridina, similares, o en presencia de una cantidad del compuesto de fórmula (XIV) o fuente de amoníaco suficiente para actuar de base, preferentemente superior a aproximadamente 2 equivalentes; en un disolvente orgánico tal como THF, dioxano, DMF y similares; dando el compuesto correspondiente de fórmula (XII).

Alternativamente, se hace reaccionar el compuesto de fórmula (X), en la que X^P es -C(O)-O-alquilo C_{1-4} y en la que Y^P está seleccionado de Br, Cl o I, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos con monóxido de carbono o una fuente de monóxido de carbono tal como Ac_2O en combinación con HCOONa (véase, por ejemplo, S. Cacchi, G. Fabrizi, A. Goggiamani, Org. Lett. (2003), 5(23), pp4269-4272); en presencia de una base inorgánica tal como K_2CO_3 , Na_2CO_3 y similares, en un disolvente orgánico tal como DMF, dioxano, THF y similares; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 160 °C, preferentemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 80 °C; dando el compuesto correspondiente de fórmula (XIII).

Alternativamente, se hace reaccionar el compuesto de fórmula (XIII) con cloroformiato de alquilo C_{1-4} , preferentemente cloroformiato de metilo; en presencia de una base orgánica tal como TEA, DIPEA, piridina y similares; preferentemente a una temperatura inferior a aproximadamente temperatura ambiente, más preferentemente a una temperatura de aproximadamente 0 °C; en un disolvente orgánico tal como DMF, DCM, cloroformo, THF y similares; dando el compuesto correspondiente de fórmula (XVI), en la que A^1 es el alquilo C_{1-4} correspondiente, preferentemente metilo.

El compuesto de fórmula (XVI) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XIV), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, o si R^J y R^K son cada uno hidrógeno, con una fuente adecuada de amoníaco tal como NH_4OH , HMDS, gas amoníaco y similares, preferentemente NH_4OH ; en presencia de un catalizador de paladio tal como $PdCl_2$, $Pd_2(OAc)_2$ y similares, en combinación con un ligando, tal como DPPP, DPPF, $P(Ph)_3$ y similares; o en presencia de un complejo de paladio:ligando tal como $Pd(PPh_3)_4$ y similares; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 160 °C, preferentemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 80 °C; dando el compuesto correspondiente de fórmula (XII).

ETAPA 1: En la que X es -CN y en la que Y^P es Br, Cl o I

5 Alternativamente, se hace reaccionar un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (X), en la que X^P es CN y en la que Y^P está seleccionado de Br, Cl o I, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XIV), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos según métodos conocidos (por ejemplo, como se describe en Parris, C.L., Org. Syn. Coll., (1973), 5, p73; Lin, S., Synthesis (abril de 1978), p. 330; Murahashi, S., Takeshi Naota, T. y Eiichiro Saito, E., JACS, (1986), 108(24), p7846), dando el compuesto correspondiente de fórmula (XII).

10 Alternativamente, se hace reaccionar un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (X), en la que X^P es CN y en la que Y^P está seleccionado de Br, Cl o I, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, con un ácido tal como ácido sulfúrico concentrado y similares; a una temperatura superior a aproximadamente la temperatura ambiente, preferentemente a temperatura de reflujo; dando el compuesto correspondiente de fórmula (XVI).

15 Alternativamente, se hace reaccionar un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (X), en la que X^P es CN y en la que Y^P está seleccionado de Br, Cl o I, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos con una base inorgánica tal como NaOH, KOH y similares; a una temperatura superior a aproximadamente la temperatura ambiente, preferentemente a aproximadamente temperatura de reflujo; dando el compuesto correspondiente de fórmula (XVI).

20 El compuesto de fórmula (XVI) se hace reaccionar según métodos conocidos, por ejemplo, alquilando en presencia de una base, dando el compuesto correspondiente de fórmula (XII).

ETAPA 2:

30 El compuesto de fórmula (XII) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XVII), en la que Pg¹ es un grupo protector de nitrógeno adecuado tal como Boc, Cbz, Fmoc, acetilo y similares, preferentemente Pg¹ es Boc, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos; en presencia de catalizador de paladio tal como Pd₂(dba)₃, Pd(OAc)₂, PdCl₂ y similares, preferentemente Pd₂(dba)₃; y preferentemente en presencia de un ligando de fósforo tal como P(o-tolueno)₃, P(Ph)₃, P(t-butilo)₃, DPPE y similares, preferentemente P(t-butilo)₃ o P(o-tolueno)₃; o en presencia de un complejo de paladio:ligando tal como Pd(PPh₃)₄ y similares; en presencia de una base orgánica o inorgánica tal como dicitohexilmetilamina, Na₂CO₃, K₂CO₃, TEA, DIPEA, piridina y similares, preferentemente TEA; en un disolvente orgánico tal como DMF, dioxano y similares; a una temperatura superior a aproximadamente la temperatura ambiente, preferentemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 120 °C; dando el compuesto correspondiente de fórmula (XIX).

ETAPA 3:

40 El compuesto de fórmula (XIX) se hidrogena según métodos conocidos; por ejemplo, haciendo reaccionar con hidrógeno o una fuente de hidrógeno (tal como ciclohexadieno y similares); en presencia de un catalizador tal como óxido de platino, paladio sobre carbón, níquel, ClRh(PPh₃)₃, RuCl₂ y similares, preferentemente paladio sobre carbón; en un disolvente orgánico tal como metanol, etanol, THF, acetato de etilo y similares, preferentemente metanol; a una temperatura superior a la temperatura ambiente, preferentemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 120 °C, dando el compuesto correspondiente de fórmula (XX).

50 Un experto en la materia reconocerá que el compuesto de fórmula (XIX) puede hacerse reaccionar opcionalmente en presencia de un catalizador quirral, dando el compuesto correspondiente de fórmula (XX), en el que un estereoisómero está presente en un exceso enantiomérico.

ETAPA 4:

55 El compuesto de fórmula (XX) se hace reaccionar con una base acuosa tal como NaOH, LiOH, KOH y similares; en un disolvente orgánico tal como metanol, THF, etanol y similares; dando el compuesto correspondiente de fórmula (I).

En una realización, la presente invención se refiere a procesos para la preparación de compuestos de fórmula (Ic).

60 En una realización, la presente invención se refiere a procesos para la preparación de un compuesto de fórmula (Ib), un compuesto de fórmula (I) en la que



65

es fenilo; R^J y R^K son cada uno hidrógeno; el anillo de fenilo está adicionalmente sustituido con dos grupos R^{41P} , que son cada uno metilo y Pg^1 es Boc, también conocido como ácido 2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propiónico, como se ha descrito en el Esquema 1 anteriormente.

5 La presente invención se refiere adicionalmente a procesos para la preparación del compuesto de fórmula (Ia) como se expone brevemente en el siguiente Esquema 2.

ETAPA 1a: Preparación del compuesto de fórmula (XIIa), en la que X es -OC(O)-alquilo C_{1-4} e Y está seleccionado de Br, Cl o I

10

15

20

25

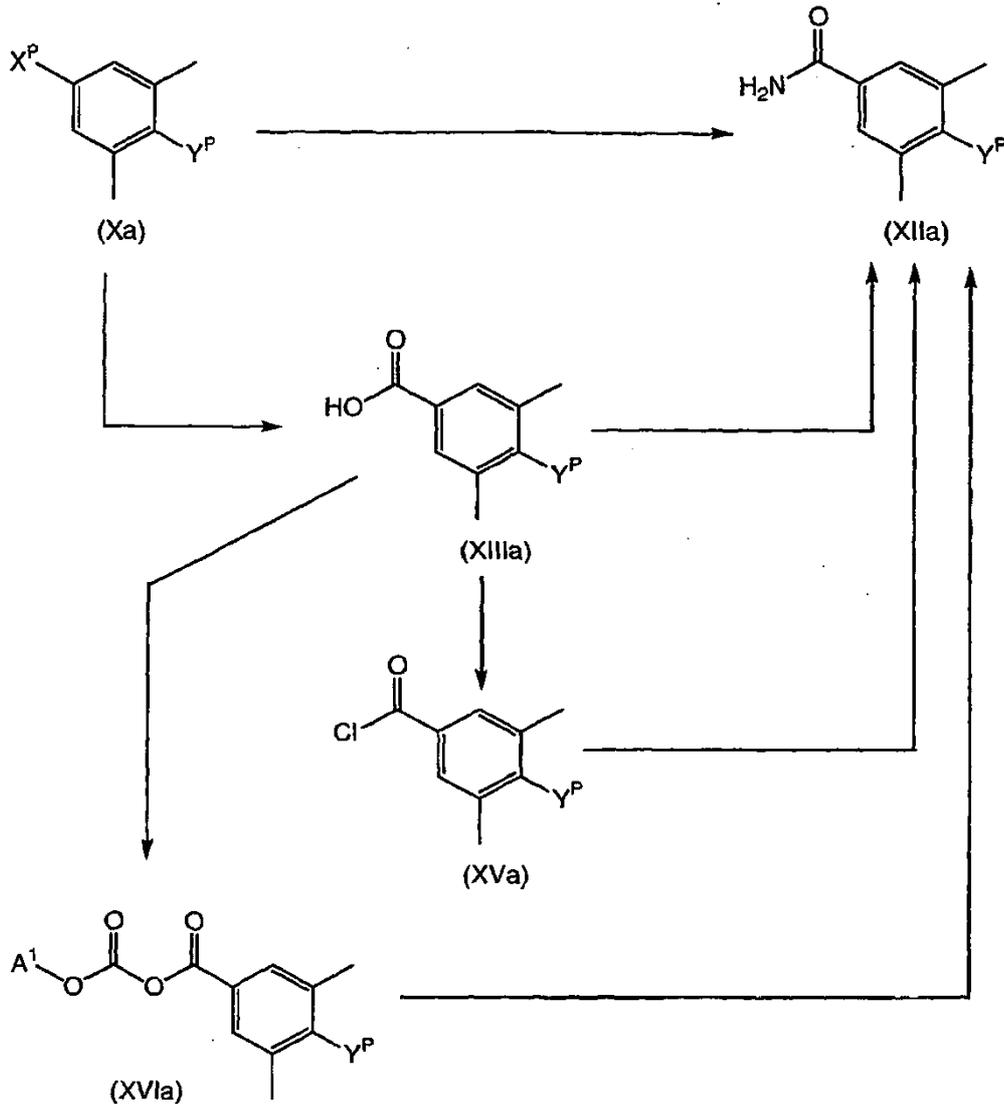
30

35

40

45

50



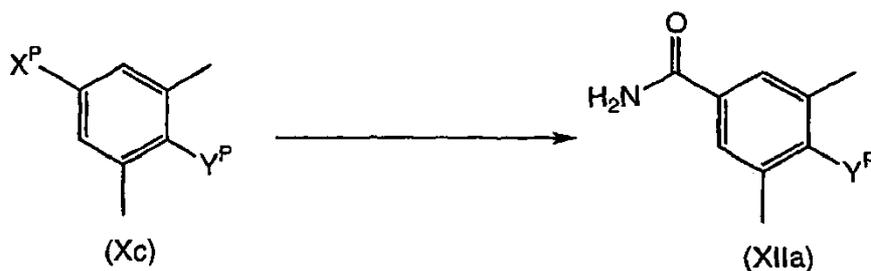
o

55

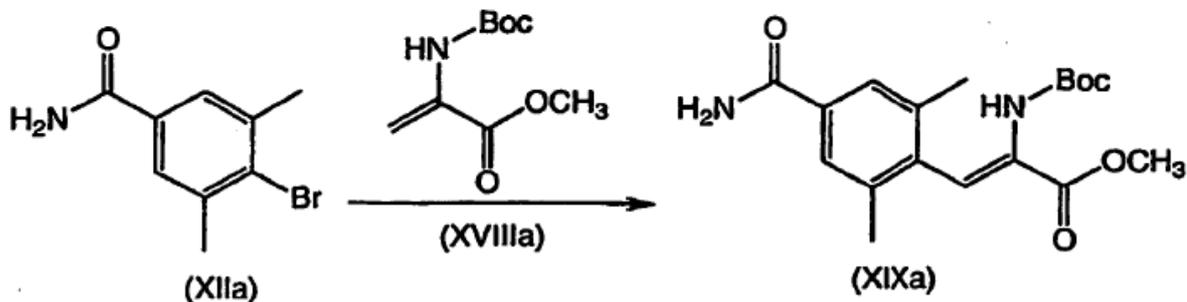
ETAPA 1a: Preparación del compuesto de fórmula (XIIa), en la que X es -CN e Y está seleccionado de Br, Cl o I

60

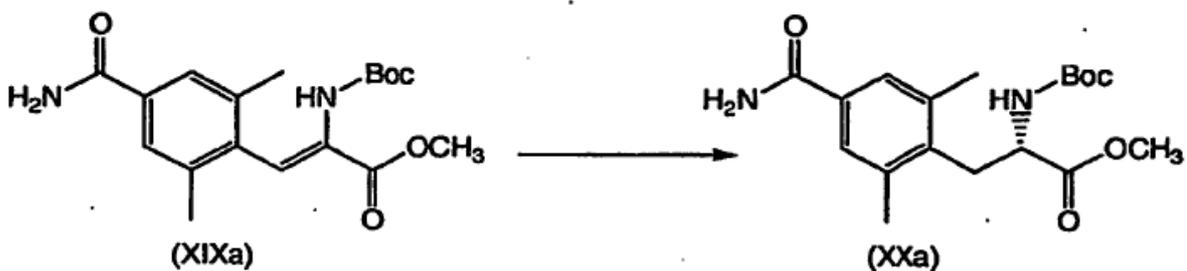
65



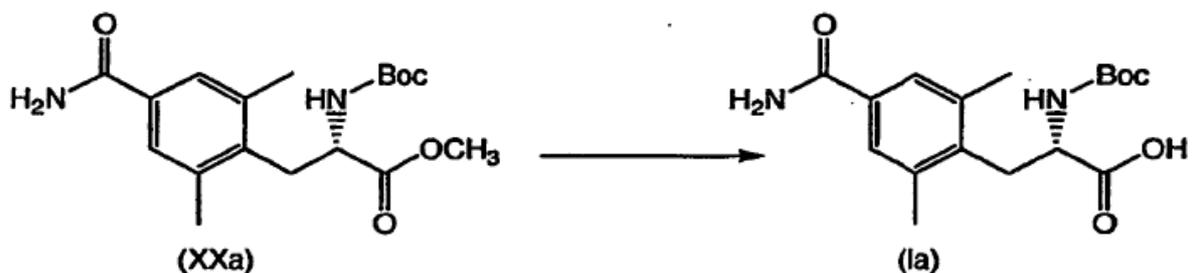
ETAPA 2a: Preparación de compuesto de fórmula (XIXa)



ETAPA 3a: Preparación de compuesto de fórmula (XXa)



ETAPA 4a: Preparación de compuesto de fórmula (Ia)



Esquema 2

ETAPA 1a: En la que X es -C(O)-O-alquilo C₁₋₄ y en la que Y^P es Br, Cl o I

45 Se hace reaccionar un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (Xa), en la que X^P es -C(O)-O-alquilo C₁₋₄ y en la que Y^P está seleccionado de Br, Cl o I, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos con una fuente adecuada de amoníaco tal como NH₄OH, HMDS, gas amoníaco y similares; a una temperatura superior a la temperatura ambiente, preferentemente a aproximadamente temperatura de reflujo; dando el compuesto correspondiente de fórmula (XIIa).

50 Alternativamente, se hace reaccionar un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (Xa), en la que X^P es -C(O)-O-alquilo C₁₋₄ y en la que Y^P está seleccionado de Br, Cl o I, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos con una fuente adecuada de amoníaco tal como NH₄OH, HMDS, gas amoníaco y similares; en presencia de un agente de activación tal como trimetilaluminio, triisopropilaluminio y similares; en un disolvente orgánico aprótico tal como THF, dioxano, tolueno, DCM y similares; preferentemente, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0 °C a temperatura de reflujo; dando el compuesto correspondiente de fórmula (XIIa).

55 Alternativamente, se hidroliza un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (Xa), en la que X^P es -C(O)-O-alquilo C₁₋₄ y en la que Y^P está seleccionado de Br, Cl o I, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos según métodos conocidos; por ejemplo, haciendo reaccionar con una base tal como NaOH, LiOH, KOH y similares, o haciendo reaccionar con un ácido tal como HCl, H₂SO₄ y similares; preferentemente, el compuesto de fórmula (Xa) se hace reaccionar con un ácido a una temperatura superior a aproximadamente la temperatura ambiente, preferentemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 60° a aproximadamente 120 °C, preferentemente a una temperatura de aproximadamente 100 °C; dando el compuesto correspondiente de fórmula (XIIIa).

El compuesto de fórmula (XII₂) se hace reaccionar con una fuente adecuada de amoniaco tal como HMDS, gas amoniaco y similares, preferentemente HMDS; en presencia de un agente de acoplamiento tal como EDCI, HOBT, PyBop, PyBrop y similares; preferentemente en presencia de una base orgánica tal como TEA, DIPEA, piridina, similares, o en presencia de una cantidad de la fuente de amoniaco suficiente para actuar de base, preferentemente superior a aproximadamente 2 equivalentes; en un disolvente orgánico tal como THF, dioxano, DMF y similares, dando el compuesto correspondiente de fórmula (XIIa).

Alternativamente, se hace reaccionar el compuesto de fórmula (Xa), en la que X^P es -C(O)-O-alquilo C₁₋₄ y en la que Y^P está seleccionado de Br, Cl o I, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos con monóxido de carbono o una fuente de monóxido de carbono tal como Ac₂O en combinación con HCOONa (véase, por ejemplo, S. Cacchi, G. Fabrizi, A. Goggiamani, Org. Lett. (2003), 5(23), pp4269-4272); en presencia de una base inorgánica tal como K₂CO₃, Na₂CO₃ y similares; en un disolvente orgánico tal como DMF, dioxano, THF y similares; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 160 °C, preferentemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 80 °C; dando el compuesto correspondiente de fórmula (XIIIa).

El compuesto de fórmula (XIIIa) se hace reaccionar con una fuente adecuada de cloro tal como cloruro de tionilo, PCl₃, PCl₅, cloruro de oxalilo, cloruro de oxalilo en DMF y similares; en un disolvente orgánico tal como DCM, cloroformo y similares; preferentemente a una temperatura superior a aproximadamente la temperatura ambiente, más preferentemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 35 °C a aproximadamente 60 °C, dando el compuesto correspondiente de fórmula (XVa).

El compuesto de fórmula (XVa) se hace reaccionar con una fuente adecuada de amoniaco tal como cloruro de amonio, NH₄OH, HMDS, gas amoniaco y similares, preferentemente cloruro de amonio; preferentemente en presencia de una base orgánica tal como TEA, DIPEA, piridina, similares; o en presencia de una cantidad de la fuente de amoniaco suficiente para actuar de base, preferentemente superior a aproximadamente 2 equivalentes; en un disolvente orgánico tal como THF, dioxano, DMF y similares; dando el compuesto correspondiente de fórmula (XIIa).

Alternativamente, se hace reaccionar el compuesto de fórmula (Xa), en la que X^P es -C(O)-O-alquilo C₁₋₄ y en la que Y^P está seleccionado de Br, Cl o I, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos con monóxido de carbono o una fuente de monóxido de carbono tal como Ac₂O en combinación con HCOONa (véase, por ejemplo, S. Cacchi, G. Fabrizi, A. Goggiamani, Org. Lett. (2003), 5(23), pp4269-4272); en presencia de una base inorgánica tal como K₂CO₃, Na₂CO₃ y similares; en un disolvente orgánico tal como DMF, dioxano, THF y similares; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 160 °C, preferentemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 80 °C; dando el compuesto correspondiente de fórmula (XIIIa).

Alternativamente, se hace reaccionar el compuesto de fórmula (XIIIa) con cloroformiato de alquilo C₁₋₄, preferentemente cloroformiato de metilo; en presencia de una base orgánica tal como TEA, DIPEA, piridina y similares; preferentemente a una temperatura inferior a aproximadamente temperatura ambiente, más preferentemente a una temperatura de aproximadamente 0 °C; en un disolvente orgánico tal como DMF, DCM, cloroformo, THF y similares; dando el compuesto correspondiente de fórmula (XVIa), en la que A¹ es el alquilo C₁₋₄ correspondiente, preferentemente metilo.

El compuesto de fórmula (XVIa) se hace reaccionar con una fuente adecuada de amoniaco tal como NH₄OH, HMDS, gas amoniaco y similares, preferentemente NH₄OH; en presencia de un catalizador de paladio tal como PdCl₂, Pd₂(OAc)₂ y similares, en combinación con un ligando tal como DPPP, DPPF, P(Ph)₃ y similares, o en presencia de un complejo de paladio:ligando tal como Pd(PPh₃)₄ y similares; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 160 °C, dando, preferentemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 80 °C; dando el compuesto correspondiente de fórmula (XIIa).

ETAPA 1a: En la que X es -CN y en la que Y^P es Br, Cl o I

Alternativamente, se hace reaccionar un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (Xa), en la que X^P es CN y en la que Y^P está seleccionado de Br, Cl o I, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos con un ácido tal como ácido sulfúrico concentrado y similares; a una temperatura superior a aproximadamente la temperatura ambiente, preferentemente a aproximadamente temperatura de reflujo; dando el compuesto correspondiente de fórmula (XVIa).

Alternativamente, se hace reaccionar un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (Xa), en la que X^P es CN y en la que Y^P está seleccionado de Br, Cl o I, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos con una base inorgánica tal como NaOH, KOH y similares; a una temperatura superior a aproximadamente la temperatura ambiente, preferentemente a aproximadamente temperatura de reflujo; dando el compuesto correspondiente de fórmula (XVIa).

Preferentemente, se hace reaccionar un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (Xa), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos con un reactivo triflante tal como anhídrido triflico, N-feniltrifluorometanosulfonimida y similares, preferentemente anhídrido triflico; en presencia de una base orgánica o inorgánica tal como piridina, TEA, DIPEA, K_3PO_4 , K_2CO_3 y similares, preferentemente piridina; opcionalmente en un disolvente orgánico tal como DCM, cloroformo, THF y similares; dando el compuesto correspondiente de fórmula (XIa).

El compuesto de fórmula (XIa) se hace reaccionar con monóxido de carbono o una fuente de monóxido de carbono tal como Ac_2O en combinación con $HCOONa$ (véase, por ejemplo, S. Cacchi, G. Fabrizi, A. Goggiamani, Org. Lett. (2003), 5(23), pp4269-4272) y una fuente adecuada de amoníaco tal como HMDS, gas amoníaco y similares; preferentemente el compuesto de fórmula (XIa) se hace reaccionar con monóxido de carbono y HMDS; en presencia de un catalizador de paladio tal como $PdCl_2$, $Pd_2(OAc)_2$ y similares, en combinación con un ligando adecuado tal como DPPP, DPPF, $P(Ph)_3$ y similares; o en presencia de un complejo de paladio:ligando tal como $Pd(PPh_3)_4$ y similares; preferentemente, en presencia de $PdCl_2$ en combinación con DPPP; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 160 °C, preferentemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 120 °C, más preferentemente a una temperatura de aproximadamente 100 °C; en un disolvente orgánico tal como DMF, THF, dioxano y similares, preferentemente, en DMF; dando el compuesto correspondiente de fórmula (XII).

ETAPA 2a:

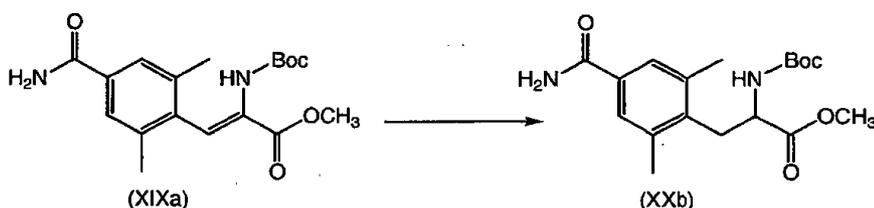
El compuesto de fórmula (XIIa) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XVIIIa), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, en presencia de catalizador de paladio tal como $Pd_2(dba)_3$, $Pd(OAc)_2$, $PdCl_2$ y similares, preferentemente $Pd_2(dba)_3$; y preferentemente en presencia de un ligando de fósforo tal como $P(o\text{-tolueno})_3$, $P(Ph)_3$, $P(t\text{-butilo})_3$, DPPE y similares, preferentemente $P(o\text{-tolueno})_3$; o en presencia de un complejo de paladio:ligando tal como $Pd(PPh_3)_4$ y similares; en presencia de una base orgánica o inorgánica tal como dicitclohexilmetilamina, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , TEA, DIPEA, piridina y similares, preferentemente TEA; en un disolvente orgánico tal como DMF, dioxano y similares, preferentemente DMF; a una temperatura superior a aproximadamente la temperatura ambiente, preferentemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 120 °C, preferentemente a aproximadamente 120 °C; dando el compuesto correspondiente de fórmula (XIXa).

ETAPA 3a:

El compuesto de fórmula (XIXa) se hace reaccionar con gas hidrógeno, a una presión suficiente para hidrogenar, preferentemente a una presión superior a aproximadamente 500 psi, más preferentemente a una presión superior a aproximadamente 800 psi, más preferentemente todavía a una presión de aproximadamente 1000 psi; en presencia de un catalizador quiral adecuado tal como $[Rh(cod)(R,R\text{-DIPAMP})]^+BF_4^-$, $[Rh(cod)(R,R\text{-DIPAMP})]^+SO_2CF_3^-$ y similares; en el que el catalizador quiral está preferentemente presente en una cantidad superior a aproximadamente 0,01 equivalentes, más preferentemente, en una cantidad de aproximadamente 0,04 equivalentes; a una temperatura superior a aproximadamente la temperatura ambiente, preferentemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 100 °C, más preferentemente, a una temperatura de aproximadamente 60 °C; en un disolvente orgánico tal como metanol, etanol, THF, acetato de etilo y similares, preferentemente metanol; preferentemente no a vacío; dando el compuesto correspondiente de fórmula (XXa), en el que el enantiómero S está presente en un exceso enantiomérico superior a aproximadamente el 80 %, preferentemente, en un exceso enantiomérico superior a aproximadamente el 90 %, más preferentemente, en un exceso enantiomérico superior a aproximadamente el 95 %, más preferentemente, en un exceso enantiomérico superior a aproximadamente el 98 %, lo más preferentemente, en un exceso enantiomérico superior a aproximadamente el 99 %.

Un experto en la materia reconocerá que si el catalizador quiral es sensible al oxígeno, entonces el recipiente de reacción de hidrogenación se purga con un gas inerte tal como argón, nitrógeno y similares, antes de cargar el recipiente con los reactivos de catalizador sensibles al oxígeno y gas hidrógeno.

Un experto en la materia reconocerá que el compuesto de fórmula (XIXa) puede hacerse reaccionar opcionalmente para dar el compuesto racémico correspondiente de fórmula (XXb), como se expone brevemente en el siguiente esquema



hidrogenando el compuesto de fórmula (XIXa) según métodos conocidos, por ejemplo, haciendo reaccionar con hidrógeno o una fuente de hidrógeno (tal como ciclohexadieno y similares); en presencia de un catalizador tal como óxido de platino, paladio sobre carbón, níquel, $\text{CIRh}(\text{PPh}_3)_3$, RuCl_2 y similares, preferentemente paladio sobre carbón; en un disolvente tal como metanol, etanol, THF, acetato de etilo y similares; en un disolvente orgánico tal como metanol, etanol, THF, acetato de etilo y similares, preferentemente metanol; a una temperatura superior a la temperatura ambiente, preferentemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 120 °C.

Preferentemente, para la preparación del compuesto de fórmula (Ib), el compuesto de fórmula (XIXa) se hace reaccionar con gas hidrógeno; a una presión suficiente para hidrogenar, preferentemente a una presión superior a aproximadamente 40 psi, más preferentemente a una presión de aproximadamente 51 psi; en un disolvente tal como metanol, etanol, THF y similares, preferentemente metanol; preferentemente, a aproximadamente temperatura ambiente; dando el compuesto correspondiente de fórmula (XXb).

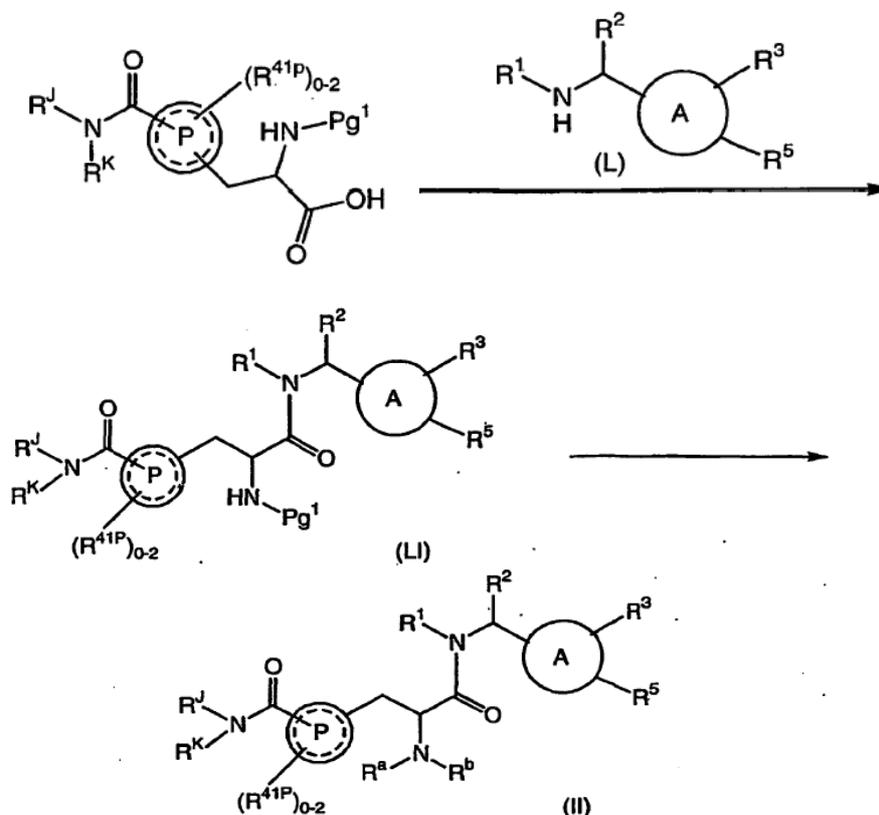
El compuesto de fórmula (XXb) se hace reaccionar entonces según el proceso descrito en la siguiente etapa 4a, dando el compuesto correspondiente de fórmula (Ib).

ETAPA 4a:

El compuesto de fórmula (XXa) se hace reaccionar con una base acuosa tal como NaOH, LiOH, KOH y similares, preferentemente LiOH; en un disolvente orgánico tal como metanol, THF, etanol y similares, preferentemente THF; dando el compuesto correspondiente de fórmula (Ia).

La presente invención se refiere adicionalmente a procesos para la preparación de compuestos de fórmula (II).

Los compuestos de fórmula (I) pueden hacerse reaccionar adicionalmente según procesos conocidos, por ejemplo, como se ha desvelado en la solicitud de patente de Estados Unidos nº 11/079.647, presentada el 14 de marzo 2005, y publicada como la publicación de patente de EE.UU. US-2005-0203143-A1, 15 de septiembre de 2005, dando los compuestos correspondientes de fórmula (II). Más específicamente, los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse según el proceso brevemente resumiendo en el siguiente Esquema 3.

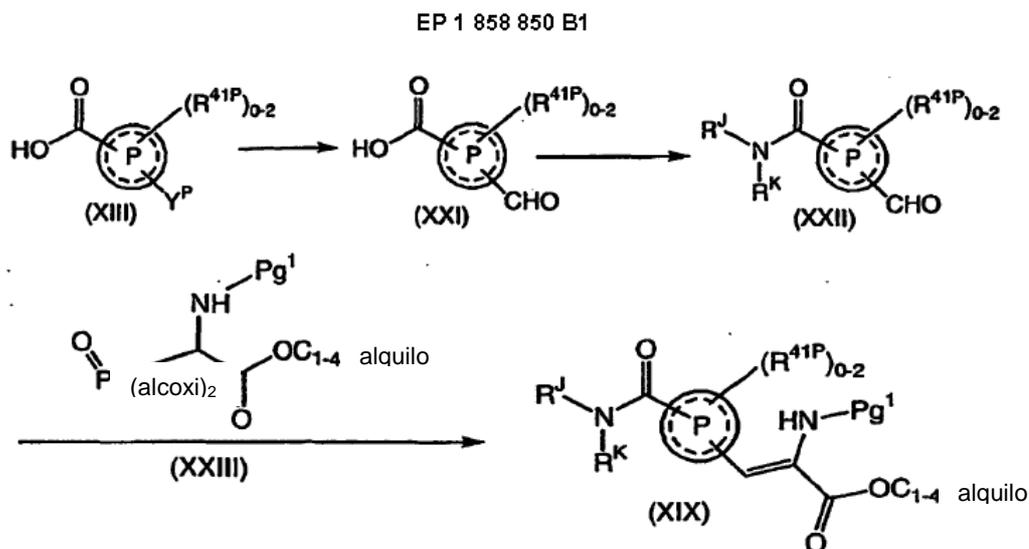


Esquema 3

Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (I) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (L), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, bajo condiciones de acoplamiento de péptidos estándar (por ejemplo, con un agente de acoplamiento tal como EDCI y un aditivo tal como HOBT), dando el compuesto correspondiente de fórmula (LI).

El compuesto de fórmula (LI) se desprotege entonces según métodos conocidos, y entonces más adelante se hace reaccionar opcionalmente según métodos conocidos, dando el compuesto correspondiente de fórmula (II) en la que R^a y R^b son cada uno distintos de hidrógeno. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (LI) se desprotege y luego se alquila, según métodos conocidos, dando el compuesto correspondiente de fórmula (II) en la que uno o ambos de R^a y R^b es alquilo. Alternativamente, para los compuestos de fórmula (II) en la que R^a y R^b se toman conjuntamente para formar un anillo, el compuesto de fórmula (LI) se desprotege y luego se convierte en el anillo correspondiente por ciclación reductora con un di-aldehído adecuadamente seleccionado.

Un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (XIX) se expone resumidamente en el Esquema 4.



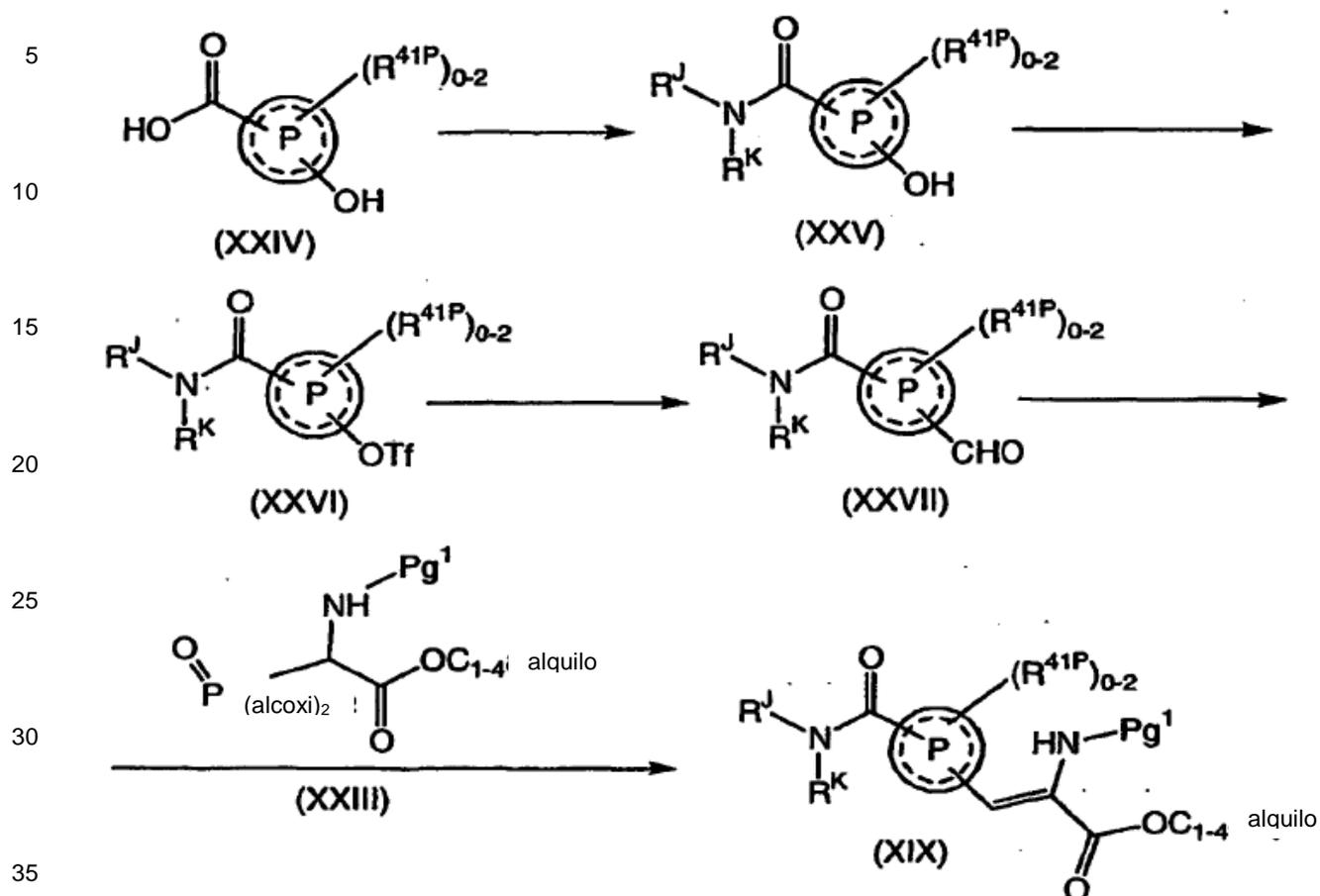
Esquema 4

Por consiguiente, se hace reaccionar un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XIII), en la que Y^P es Br o Cl, con un reactivo de formilación tal como una DMF, $HC(O)-N(CH_3)(OCH_3)$ y similares; en presencia de una base tal como n-butil-litio, NaH y similares; en un disolvente orgánico tal como THF, dioxano y similares; a una temperatura inferior a aproximadamente temperatura ambiente, preferentemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente $-130\text{ }^\circ\text{C}$ a aproximadamente $0\text{ }^\circ\text{C}$, más preferentemente, a aproximadamente $-100\text{ }^\circ\text{C}$; dando el compuesto correspondiente de fórmula (XXI).

El compuesto de fórmula (XXI) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XIV), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, o si R^J y R^K son cada uno hidrógeno, con una fuente adecuada de amoníaco tal como HMDS, gas amoníaco y similares, preferentemente HMDS; en presencia de un agente de acoplamiento tal como EDCI, HOBT, PyBop, PyBrop y similares; preferentemente en presencia de una base orgánica tal como TEA, DIPEA, piridina, similares, o una cantidad del compuesto de fórmula (XIV) o fuente de amoníaco suficiente para actuar de base, preferentemente superior a aproximadamente 2 equivalentes; en un disolvente orgánico tal como THF, dioxano, DMF y similares; dando el compuesto correspondiente de fórmula (XXII).

El compuesto de fórmula (XXII) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente seleccionado de fórmula (XXIII), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos; en presencia de una base tal como DBU, t-butoxido de potasio, NaH y similares; en un disolvente orgánico tal como THF, dioxano y similares; preferentemente a aproximadamente temperatura ambiente, dando el compuesto correspondiente de fórmula (XIX).

Otro proceso para la preparación de compuestos de fórmula (XIX) se expone resumidamente en el Esquema 5.



Esquema 5

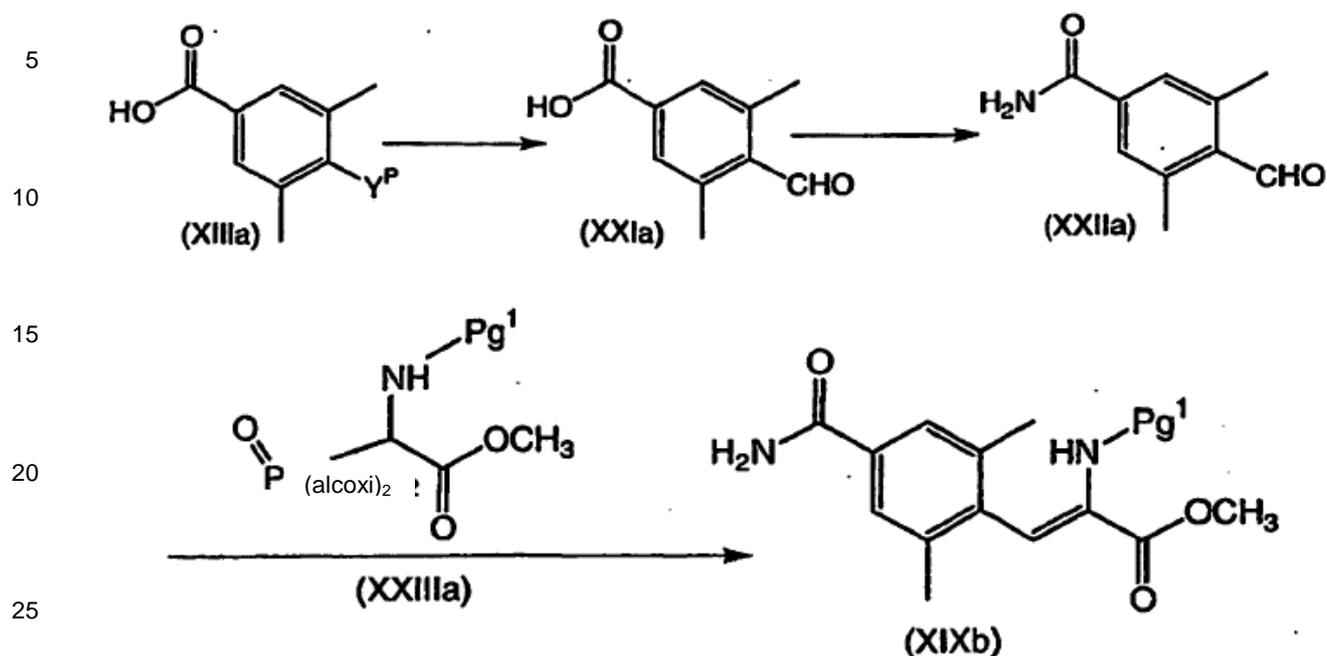
40 Por consiguiente, se hace reaccionar un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XXIV), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XIV), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, o si R^J y R^K son cada uno hidrógeno, con una fuente adecuada de amoníaco tal como HMDS, gas amoníaco y similares, preferentemente HMDS; en presencia de un agente de acoplamiento tal como EDCI, HOBT, PyBop, PyBrop y similares; preferentemente en presencia de una base orgánica tal como TEA, DIPEA, piridina, similares, o una cantidad del compuesto de fórmula (XIV) o fuente de amoníaco suficiente para actuar de base, preferentemente superior a aproximadamente 2 equivalentes; en un disolvente orgánico tal como THF, dioxano, DMF y similares; dando el compuesto correspondiente de fórmula (XXV).

50 El compuesto de fórmula (XXV) se hace reaccionar con reactivo triflante tal como anhídrido triflico, N-feniltrifluorometanosulfonimida y similares; en presencia de una base orgánica o inorgánica tal como piridina, TEA, DIPEA, K_3PO_4 , K_2CO_3 y similares; opcionalmente en un disolvente orgánico tal como DCM, cloroformo, THF y similares; dando el compuesto correspondiente de fórmula (XXVI).

55 El compuesto de fórmula (XXVI) se hace reaccionar con monóxido de carbono; en presencia de un catalizador de paladio tal como $PdCl_2$, $Pd_2(OAc)_2$ y similares, en combinación con un ligando adecuado tal como DPPP, DPPF, $P(Ph)_3$ y similares; o en presencia de un complejo de paladio:ligando tal como $Pd(PPh_3)_4$ y similares; en presencia de una base orgánica tal como TEA, DIPEA, piridina y similares; en presencia de $(alquil)_3SiH$; en un disolvente orgánico tal como DMF, THF, dioxano y similares; dando el compuesto correspondiente de fórmula (XXVII).

60 El compuesto de fórmula (XXVII) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente seleccionado de fórmula (XXIII), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos; en presencia de una base tal como DBU, t-butoxido de potasio, NaH y similares; en un disolvente orgánico tal como THF, dioxano y similares; preferentemente a aproximadamente temperatura ambiente, dando el compuesto correspondiente de fórmula (XIX).

65 Un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (XIXb) se expone resumidamente en el Esquema 6.



Esquema 6

30 Por consiguiente, se hace reaccionar un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XIIIa), en la que Y^P es Br o Cl, con un reactivo de formilación tal como una DMF, $HC(O)-N(CH_3)(OCH_3)$ y similares; en presencia de una base tal como n-butil-litio, NaH y similares; en un disolvente orgánico tal como THF, dioxano y similares; a una temperatura inferior a aproximadamente temperatura ambiente, preferentemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente $-130\text{ }^\circ\text{C}$ a aproximadamente $0\text{ }^\circ\text{C}$, más preferentemente, a aproximadamente $-100\text{ }^\circ\text{C}$; dando el compuesto correspondiente de fórmula (XXIa).

40 El compuesto de fórmula (XXIa) se hace reaccionar con una fuente adecuada de amoniaco tal como HMDS, gas amoniaco y similares, preferentemente HMDS; en presencia de un agente de acoplamiento tal como EDCI, HOBT, PyBop, PyBrop y similares; preferentemente en presencia de una base orgánica tal como TEA, DIPEA, piridina, similares, o una cantidad de la fuente de amoniaco suficiente para actuar de base, preferentemente superior a aproximadamente 2 equivalentes; en un disolvente orgánico tal como THF, dioxano, DMF y similares; dando el compuesto correspondiente de fórmula (XXIIa).

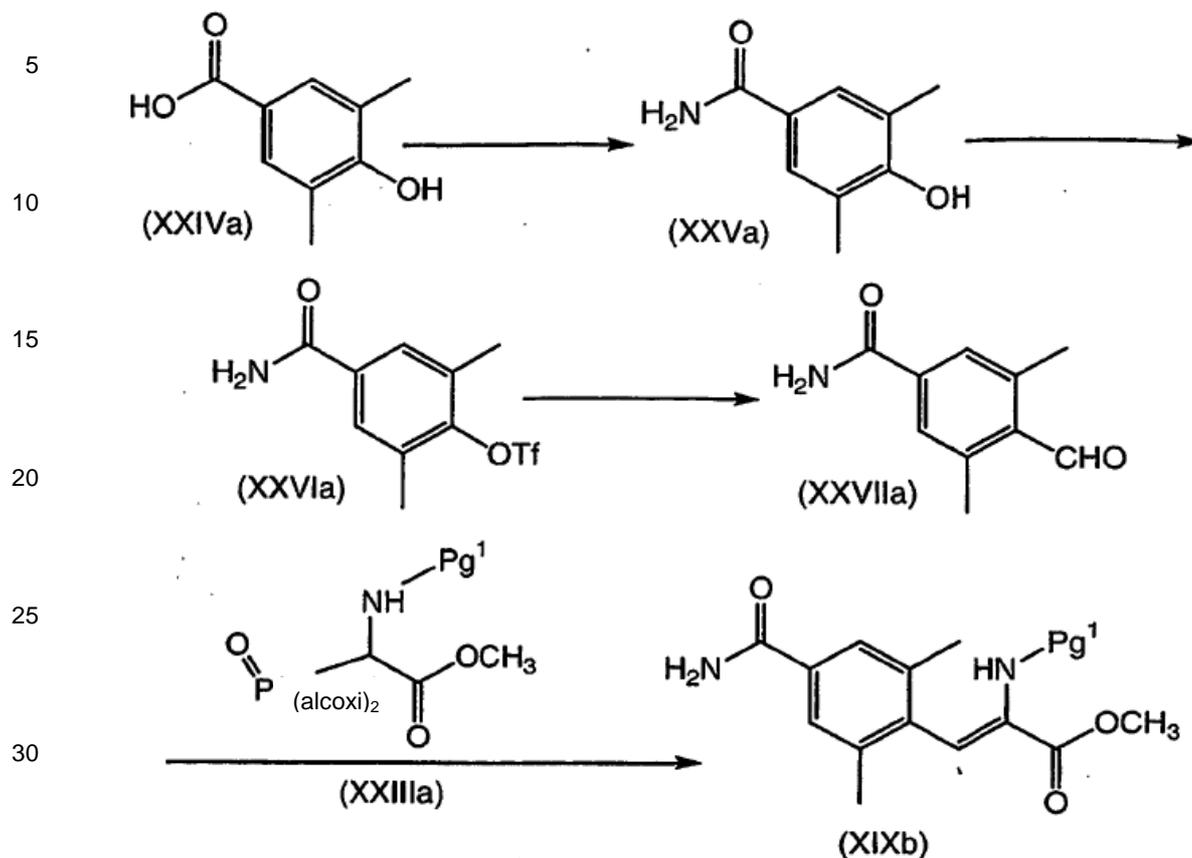
45 El compuesto de fórmula (XXIIa) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente seleccionado de fórmula (XXIIIa), en la que Pg^1 es un grupo protector de nitrógeno adecuado tal como Boc, Cbz y similares, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos; en presencia de una base tal como DBU, t-butóxido de potasio, NaH y similares; en un disolvente orgánico tal como THF, dioxano y similares; preferentemente a aproximadamente temperatura ambiente, dando el compuesto correspondiente de fórmula (XIXb).

50 Un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (XIXb) se expone brevemente en el siguiente Esquema 7.

55

60

65



Esquema 7

Por consiguiente, se hace reaccionar un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XXIVa), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos con una fuente adecuada de amoníaco tal como HMDS, gas amoníaco y similares, preferentemente HMDS; en presencia de un agente de acoplamiento tal como EDCI, HOBT, PyBop, PyBrop y similares; preferentemente en presencia de una base orgánica tal como TEA, DIPEA, piridina, similares, o en presencia de una cantidad de la fuente de amoníaco suficiente para actuar de base, preferentemente superior a aproximadamente 2 equivalentes; en un disolvente orgánico tal como THF, dioxano, DMF y similares; dando el compuesto correspondiente de fórmula (XXVa).

El compuesto de fórmula (XXVa) se hace reaccionar con reactivo triflante tal como anhídrido tríflico, N-feniltrifluorometanosulfonimida y similares; en presencia de una base orgánica o inorgánica tal como piridina, TEA, DIPEA, K_3PO_4 , K_2CO_3 y similares; opcionalmente en un disolvente orgánico tal como DCM, cloroformo, THF y similares; dando el compuesto correspondiente de fórmula (XXVIa).

El compuesto de fórmula (XXVIa) se hace reaccionar con monóxido de carbono; en presencia de un catalizador de paladio tal como $PdCl_2$, $Pd_2(OAc)_2$ y similares, en combinación con un ligando adecuado tal como DPPP, DPPF, $P(Ph)_3$ y similares; o en presencia de un complejo de paladio:ligando tal como $Pd(PPh_3)_4$ y similares; en presencia de una base orgánica tal como TEA, DIPEA, piridina y similares; en presencia de $(alquil)_3SiH$; en un disolvente orgánico tal como DMF, THF, dioxano y similares; dando el compuesto correspondiente de fórmula (XXVIIa).

El compuesto de fórmula (XXVIIa) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente seleccionado de fórmula (XXIIIa), en la que Pg^1 es un grupo protector de nitrógeno adecuado tal como Boc, Cbz y similares, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos; en presencia de una base tal como DBU, t-butóxido de potasio, NaH y similares; en un disolvente orgánico tal como THF, dioxano y similares; preferentemente a aproximadamente temperatura ambiente, dando el compuesto correspondiente de fórmula (XIXb).

También se desvelan composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos preparados según cualquiera de los procesos descritos en el presente documento con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos descritos en el presente documento como principio activo pueden prepararse mezclando íntimamente el compuesto o compuestos con un vehículo

farmacéutico según técnicas de combinación farmacéuticas convencionales. El vehículo puede adoptar una amplia variedad de formas que dependen de la vía de administración deseada (por ejemplo, oral, parenteral). Así, para preparaciones orales líquidas tales como suspensiones, elixires y disoluciones, vehículos y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, aromatizantes, conservantes, estabilizadores, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas, tales como polvos, cápsulas y comprimidos, vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Las preparaciones orales sólidas también pueden recubrirse con sustancias tales como azúcares o estar recubiertas de forma entérica de manera que se module el principal sitio de absorción. Para administración parenteral, el vehículo normalmente consistirá en agua estéril y pueden añadirse otros componentes para aumentar la solubilidad o preservación. También pueden prepararse suspensiones o disoluciones inyectables que utilizan vehículos acuosos junto con aditivos apropiados.

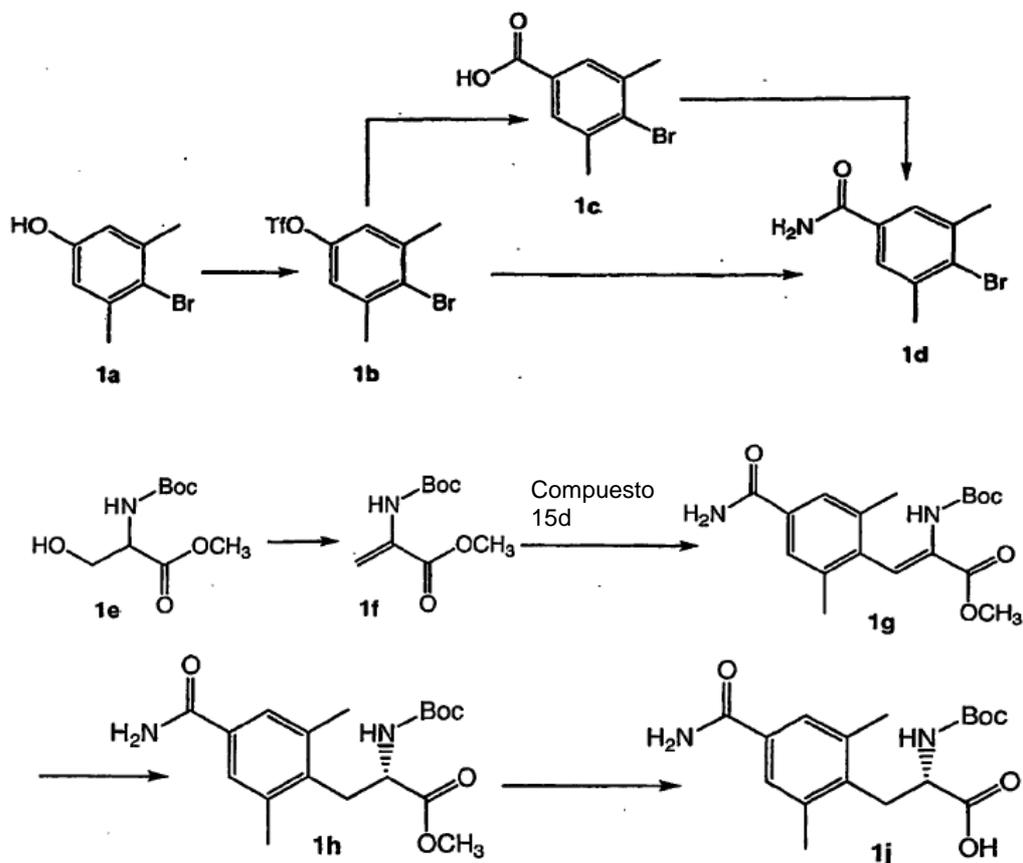
Dosificaciones óptimas que van a administrarse pueden determinarse fácilmente por aquellos expertos en la materia, y variarán con el compuesto particular usado, el modo de administración, la concentración de la preparación, el modo de administración y el avance de la condición de enfermedad. Además, los factores asociados al paciente particular que está tratándose, que incluyen edad del paciente, peso, dieta y tiempo de administración, provocarán la necesidad de ajustar dosificaciones.

Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar en el entendimiento de la invención, y no pretenden y no deben interpretarse que limitan de ningún modo la invención expuesta en las reivindicaciones que siguen después.

En los ejemplos que siguen, se enumeran algunos productos de síntesis por haber sido aislados como un residuo. Se entenderá por un experto habitual en la materia que el término "residuo" no limita el estado físico en el que el producto se aisló y puede incluir, por ejemplo, un sólido, un aceite, una espuma, una goma, un jarabe y similares.

Ejemplo de referencia 1

Ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propiónico



ETAPA A: Éster 4-bromo-3,5-dimetil-fenílico del ácido trifluorometanosulfónico

A una disolución enfriada (0 °C) de 4-bromo-3,5-dimetilfenol (3,05 g, 15,2 mmoles) en piridina (8 ml) se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (5,0 g, 17,7 mmoles) gota a gota. Después de completarse la adición, la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 15 min, y entonces a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó mediante adición de agua, y a continuación se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron secuencialmente con agua, HCl 2 N (2x), salmuera, y a continuación se secaron MgSO₄. La filtración y evaporación a sequedad dio el compuesto **1b** como un aceite incoloro.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,45 (6H, s), 7,00 (2H, s).

Etapa B: Ácido 4-bromo-3,5-dimetilbenzoico

A una disolución del compuesto **1b** (6,57 g, 19,7 mmoles) en DMF (65 ml) se añadieron K₂CO₃ (13,1 g, 94,7 mmoles), Pd(OAc)₂ (0,44 g, 1,97 mmoles) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (2,29 g, 4,14 mmoles). La mezcla resultante se burbujeó en CO gaseoso durante 10 min y se calentó a 60 °C durante 7,5 h con un balón de CO(g). La mezcla enfriada se repartió entre NaHCO₃ acuoso y EtOAc, y se filtró. La fase acuosa se separó, se acidificó con HCl 6 N acuoso, se extrajo con EtOAc, y a continuación se secó sobre Na₂SO₄. La filtración y concentración del filtrado dio el compuesto en bruto **1c** como un residuo marrón, que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

ETAPA C: Método A: 4-Bromo-3,5-dimetil-benzamida

A una suspensión del compuesto **1c** en DCM (40 ml) se añadió SOCl₂ (3,1 ml, 42 mmoles) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Tras la eliminación del disolvente mediante evaporación, el residuo se disolvió en DCM (40 ml) y a continuación se añadió hidróxido de amonio (28 % de NH₃ en agua, 2,8 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2 h y se concentró. El residuo se diluyó con H₂O, se extrajo con EtOAc, y la porción orgánica se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración y evaporación, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: EtOAc) dando el compuesto **1d** como un sólido blanquecino.

RMN ¹H (300 MHz, CD₃CN): δ 2,45 (6H, s), 5,94 (1 H, s a), 6,71 (1 H, s a), 7,57 (2H, s)

EM (ES⁺) (intensidad relativa): 228,0 (100 %) (M+1).

Etapa C: Método B: 4-Bromo-3,5-dimetil-benzamida

Una mezcla del compuesto **1b** (3,33 g, 10 mmoles), Pd-Cl₂(0,053 g, 0,3 mmoles), hexametildisilazano (HMDS, 8,4 ml, 40 mmoles) y DPPP (0,12 g, 0,3 mmoles) se burbujeó con CO gaseoso durante 5 min y a continuación se agitó en un balón de CO a 80 °C durante 4 h. A la mezcla de reacción se añadió MeOH (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min, se diluyó con H₂SO₄ 2 N (200 ml), y a continuación se extrajo con EtOAc. El extracto de EtOAc se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, salmuera, y a continuación se secó sobre Na₂SO₄. La filtración y evaporación del filtrado resultante dio un residuo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: EtOAc) dando el compuesto **1d** como un sólido blanco.

Etapa D: Éster metílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilaminoacrílico

A una suspensión de éster metílico de *N*-Boc-serina (Compuesto **1e**, 2,19 g, 10 mmoles) y EDCI (2,01 g, 10,5 mmoles) en DCM (70 ml) se añadió CuCl (1,04 g, 10,5 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. Tras la eliminación del disolvente, el residuo se diluyó con EtOAc, se lavó secuencialmente con agua y salmuera y a continuación se secó sobre MgSO₄. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: EtOAc:hexano ~1:4) dando el compuesto **1f** como un aceite incoloro.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,49 (9H, s), 3,83 (3H, s), 5,73 (1 H, d, J = 1,5 Hz), 6,16 (1 H, s), 7,02 (1 H, s).

ETAPA E: Éster metílico del ácido (Z)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoi-2,6-dimetilfenil)acrílico

Un matraz cargado con el compuesto **1d** (0,46 g, 2,0 mmoles), compuesto **1f** (0,80 g, 4,0 mmoles), tri-*o*-tolilfosfina (0,098 g, 0,32 mmoles) y DMF (8 ml) se purgó con N₂(g) 3 veces. Después de la adición de tris(dibencilidienacetona)dipaladio (0) (0,074 g, 0,08 mmoles) y TEA (0,31 ml, 2,2 moles), la mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 24 h. En ese momento, la reacción se inactivó mediante la adición de agua, y a continuación se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con HCl 1 N, NaHCO₃ acuoso saturado, salmuera, y se secó sobre MgSO₄. La mezcla se concentró dando un residuo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: EtOAc:hexano~1:1 a EtOAc solo) dando el compuesto **1g** como un sólido blanco.

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 1,36 (9H, s), 2,26 (6H, s), 3,83 (3H, s), 7,10 (1 H, s), 7,56 (2H, s);

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): δ 17,6, 25,7, 50,2, 78,7, 124,9, 126,4, 128,3, 131,2, 135,2, 135,5, 152,8, 164,3, 169,6;

EM (ES^+) (intensidad relativa): 349,1 (38 %)(M+1).

5 ETAPA F: Éster metílico del ácido (S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)propiónico

A un reactor cargado con una disolución del compuesto **1g** (0,56 g, 1,6 mmoles) en MeOH desgasificado (80 ml) se añadió $[\text{Rh}(\text{cod})(R,R\text{-DIPAMP})]^+\text{BF}_4^-$ bajo una corriente de argón. El reactor se cerró y se lavó con H_2 , se agitó a 60 °C bajo 1000 psi de H_2 durante 14 días. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: EtOAc:hexano ~1:1) dando el compuesto **1h** como un sólido blanco.

ee: >99 %;

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,36 (9H, s), 2,39 (6H, s), 3,11 (2H, $J = 7,2$ Hz), 3,65 (3H, s), 4,53-4,56 (1H, m), 5,12 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 5,65 (1H, s a), 6,09 (1H, s a), 7,46 (2H, s);

EM (ES^+) (intensidad relativa): 250,9 (100) (M-Boc) $^+$.

20 ETAPA G: Ácido (S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)propiónico

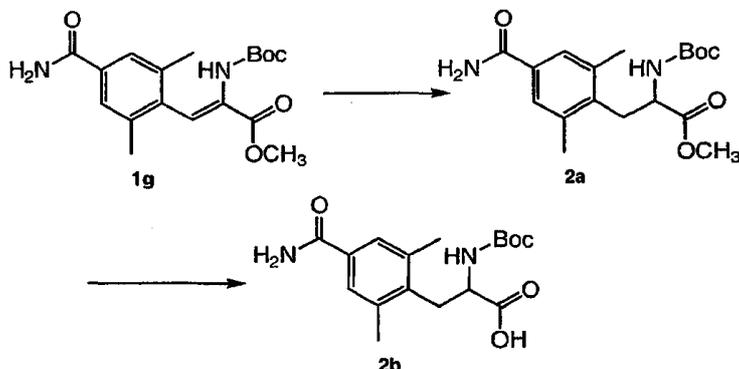
A una disolución enfriada en hielo del compuesto **1h** (0,22 g, 0,63 mmoles) en THF (3,5 ml) se añadió una disolución acuosa de LiOH (1 N, 3,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró y la fase acuosa se neutralizó con HCl acuoso enfriado 1 N a 0 °C, y a continuación se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 durante la noche. La filtración y evaporación del filtrado a sequedad dio el compuesto **1j** como un sólido blanco.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1,30 (9H, s), 2,32 (6H, s), 2,95(1 H, dd, $J = 8,8, 13,9$ Hz), 3,10 (1 H, dd, $J = 6,2, 14,0$ Hz), 4,02-4,12 (1H, m), 7,18-7,23 (2H, m), 7,48 (2H, s), 7,80 (1 H, s);

EM (ES^+) (intensidad relativa): 236,9 (6) (M-Boc) $^+$.

Ejemplo 2

35 Ácido 2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propiónico racémico



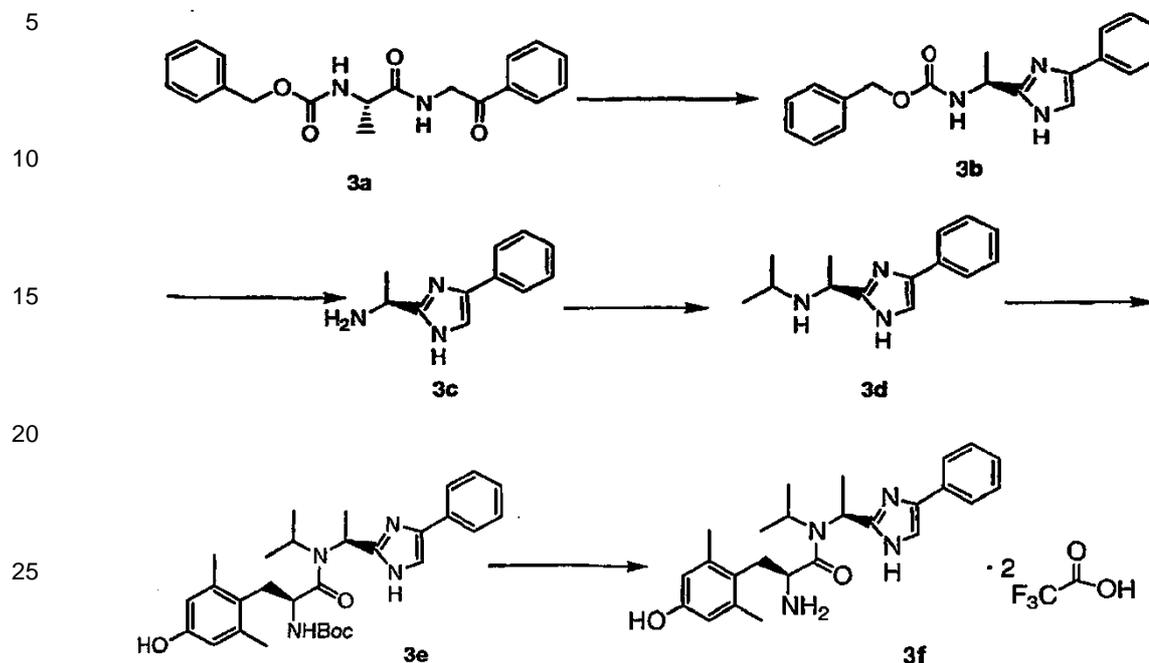
50 ETAPA A: Éster metílico del ácido 2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)propiónico racémico

A un reactor cargado con una disolución del compuesto **1g** (0,68 g, 1,95 mmoles) en MeOH (80 ml) se añadió 10 % de Pd-C (0,5 g). El reactor se conectó a un hidrogenador y se agitó bajo 51 psi de H_2 durante la noche. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se concentró a sequedad dando el compuesto **2a** como un sólido blanco.

El espectro de RMN ^1H fue idéntico al del éster metílico del ácido (S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)propiónico, compuesto **1h**.

60 ETAPA B: Ácido 2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)propiónico racémico

Seguendo el procedimiento descrito por el Ejemplo 1, ETAPA G (preparación de ácido (S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)propiónico), se preparó el compuesto **2b** - ácido 2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)propiónico racémico.

Ejemplo de referencia 3**2-Amino-3-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-N-isopropil-N-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-propionamida****ETAPA A. Éster bencílico del ácido [1-(2-oxo-2-fenil-etilcarbamoil)-etil]-carbámico.**

A una disolución de N- α -CBZ-L-alanina comercialmente disponible (2,11 g, 9,5 mmoles) en diclorometano (50 ml) se añadió clorhidrato de 2-aminoacetofenona (1,62 g, 9,5 mmoles). La disolución resultante se enfrió a 0 °C y se añadieron N-metilmorfolina (1,15 g, 11 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (2,55 g, 18,9 mmoles) y clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (2,35 g, 12,3 mmoles), en ese orden, bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se inactivó mediante la adición de disolución acuosa saturada de NaHCO₃; la fase orgánica separada se lavó con ácido cítrico 2 N, disolución saturada de NaHCO₃ y salmuera, a continuación se secó sobre MgSO₄ durante la noche. Después de la filtración y concentración, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, EtOAc:hexano-1:1) dando el compuesto del título, éster bencílico del ácido [1-(2-oxo-2-feniletilcarbamoil)-etil]-carbámico.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,46 (3H, d), 4,39 (1H, m), 4,75 (2H, d), 5,13 (2H, d), 5,40 (1H, m), 7,03 (1H, m), 7,36 (5H, m), 7,50 (2H, m), 7,63 (1H, m), 7,97(2H, m)

EM (ES⁺): 341,1 (100 %).

Etapa B. Éster bencílico del ácido [1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-carbámico

A una suspensión de éster bencílico del ácido [1-(2-oxo-2-fenil-etilcarbamoil)-etil]-carbámico (2,60 g, 7,64 mmoles) en xileno (60 ml) se añadió NH₄OAc (10,3 g, 134 mmoles) y HOAc (5 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 7 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se añadió salmuera y la mezcla se separó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ durante la noche. Después de la filtración y concentración, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, EtOAc:hexano-1:1) dando el compuesto del título.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,65 (3H, d), 5,06 (1H, m), 5,14 (2H, q), 5,94 (1H, d), 7,32 (10H, m), 7,59 (2H, d)

EM (ES⁺): 322,2 (100 %).

Etapa C. 1-(4-Fenil-1H-imidazol-2-il)-etilamina

A una disolución de éster bencílico del ácido [1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-carbámico (1,5 g, 4,67 mmoles) en metanol (25 ml) se añadió 10 % de paladio sobre carbón (0,16 g). La mezcla se agitó en un aparato de hidrogenación a ta bajo una atmósfera de hidrógeno (10 psi) durante 8 h. La filtración seguida de evaporación a

sequedad a presión reducida dio el producto en bruto 1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etilamina.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,53 (3H, d), 4,33 (1H, q), 7,23 (3H, m), 7,37 (2H, m), 7,67 (2H, m)

5 EM (ES⁺): 188,1 (38 %).

ETAPA D. Isopropil-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amina

10 Se mezclaron 1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etilamina (0,20 g, 1,07 mmoles) y acetona (0,062 g, 1,07 mmoles) en 1,2-dicloroetano (4 ml), seguido de la adición de NaBH(OAc)₃ (0,34 g, 1,61 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se inactivó con disolución saturada de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con EtOAc y los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄. La filtración seguida de evaporación a sequedad a presión reducida dio la isopropil-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amina en bruto que se usó para la siguiente reacción sin más purificación.

15 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,10 (3H, d), 1,18 (3H, d), 1,57 (3H, d), 2,86 (1H, m), 4,32 (1H, m), 7,24 (2H, m), 7,36 (2H, m), 7,69 (2H, m)

20 EM (ES⁺): 230,2 (100 %).

ETAPA E. Éster *terc*-butílico del ácido (2-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-1-{isopropil-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-carbamoil}-etil)-carbámico

25 A una disolución de ácido 2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-(4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)-propiónico (0,18 g, 0,6 mmoles) en DMF (7 ml) se añadió isopropil-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amina (0,11 g, 0,5 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (0,22 g, 1,6 mmoles) y clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (0,12 g, 0,6 mmoles). La mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron secuencialmente con disolución acuosa saturada de NaHCO₃, HCl 1 N, disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera. Entonces, la fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: EtOAc) dando el producto éster *terc*-butílico del ácido (2-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-1-{isopropil-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-carbamoil}-etil)-carbámico.

35 EM (ES⁺): 521,5 (100 %).

Etapa F. 2-Amino-3-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-N-isopropil-N-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-propionamida

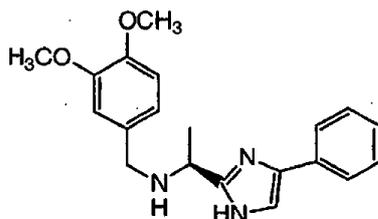
40 Una disolución de éster *terc*-butílico del ácido (2-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-1-{isopropil-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-carbamoil}-etil)-carbámico (0,13 g, 0,25 mmoles) en ácido trifluoroacético (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras la eliminación de los disolventes, el residuo se purificó por CL preparativa y se liofilizó dando la sal de TFA del compuesto del título como un polvo blanco.

45 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,48 (3H, d), 1,17 (3H, d), 1,76 (3H, d), 2,28 (6H, s), 3,19 (2H, m), 3,74 (1H, m), 4,70 (1H, m), 4,82 (1H, q), 6,56 (2H, s), 7,45 (4H, m), 7,74 (2H, m)

EM (ES⁺): 421,2 (100 %).

Ejemplo 4

50 (3,4-Dimetoxi-bencil)-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amina



65 Se agitó una disolución de 1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etilamina (0,061 g, 0,33 mmoles) del Ejemplo 3 y 0,55 g (0,33 mmoles) de 3,4-dimetoxibenzaldehído en 5 ml de metanol anhidro a temperatura ambiente durante 1 h y a continuación se enfrió a aproximadamente 0-10 °C en un baño de hielo durante 1 h. La reacción se trató cuidadosamente con 0,019 g (0,49 mmoles) de borohidruro de sodio en una porción y se mantuvo a

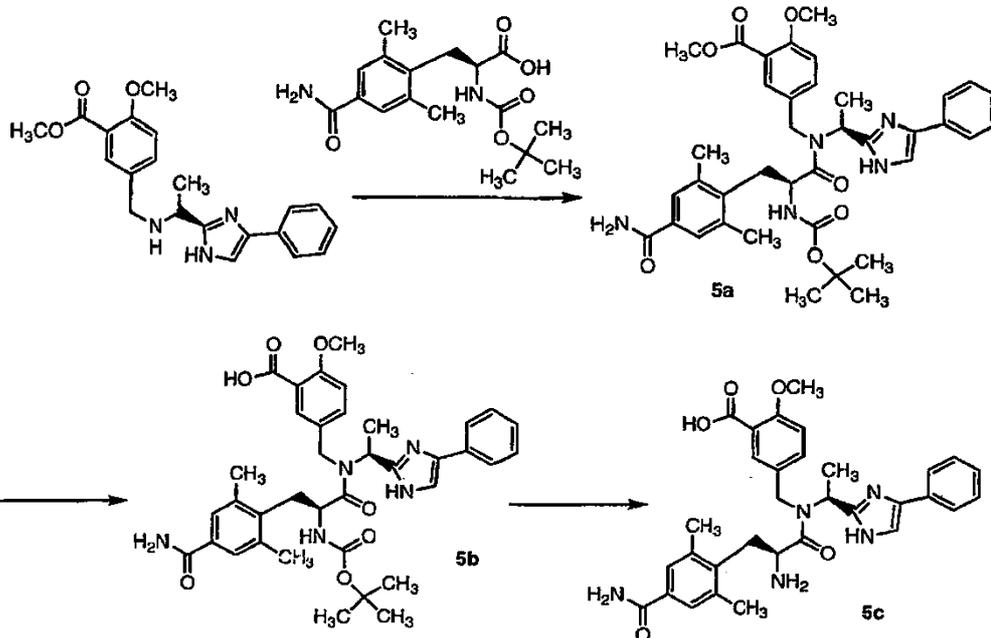
aproximadamente 0-10 °C durante 21 h. Se añadió HCl acuoso 2 M frío gota a gota (30 gotas), la mezcla se agitó durante 5 min, y a continuación se concentró parcialmente a vacío sin calentar. El material residual se recogió en EtOAc dando una suspensión que se trató con 5 ml de NaOH acuoso 3 M frío y se agitó vigorosamente hasta que fue transparente. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo tres veces adicionales con EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron dando (3,4-dimetoxibencil)-[1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-etil]-amina como un aceite amarillo claro (HPLC: 87 % a 254 nm y 66 % a 214 nm).

EM (ES⁺) (intensidad relativa): 338,1 (100) (M+1)

Esta muestra fue de calidad suficiente para usar en la siguiente reacción sin más purificación.

Ejemplo 5

Ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-metoxi-benzoico



ETAPA A. Éster metílico del ácido 2-metoxi-5-([1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-etilamino]-metil)-benzoico

Usando los procedimientos descritos para el Ejemplo 4, sustituyendo el 3,4-dimetoxibenzaldehído con éster metílico del ácido 5-formil-2-metoxi-benzoico (documento WO 02/22612), se preparó éster metílico del ácido 2-metoxi-5-([1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-etilamino]-metil)-benzoico.

ETAPA B. Éster metílico del ácido 5-([2-*tert*-butoxicarbonilmetil-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-metoxi-benzoico

Usando el procedimiento del Ejemplo 3 para la conversión del Comp 3d en el Comp 3e, sustituyendo el Comp 3d con éster metílico del ácido 2-metoxi-5-([1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-etilamino]-metil)-benzoico y sustituyendo el ácido 2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-propiónico con ácido 2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)- propiónico, se preparó el Comp 5a.

ETAPA C. Ácido 5-([2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-metoxi-benzoico

Se disolvió éster metílico del ácido 5-([2-*tert*-butoxicarbonilmetil-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-metoxibenzoico en un sistema de disolventes mixto enfriado en hielo (0-10 °C) de THF (10 ml) y MeOH (5 ml). Se añadió gota a gota una suspensión de LiOH·H₂O/agua (2,48 M; 3,77 ml), a continuación la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla resultante se enfrió en un baño de hielo y la disolución básica se neutralizó con ácido cítrico 2 N hasta que fue ligeramente ácida. La mezcla se concentró a presión reducida para eliminar los materiales volátiles, tiempo después del cual el resto de la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 26 ml). Estas fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida dando un sólido blanco amarillento pálido. Este material en bruto se disolvió en una disolución al 10 % de MeOH/CH₂Cl₂ y se adsorbió sobre 30 g de sílice. El

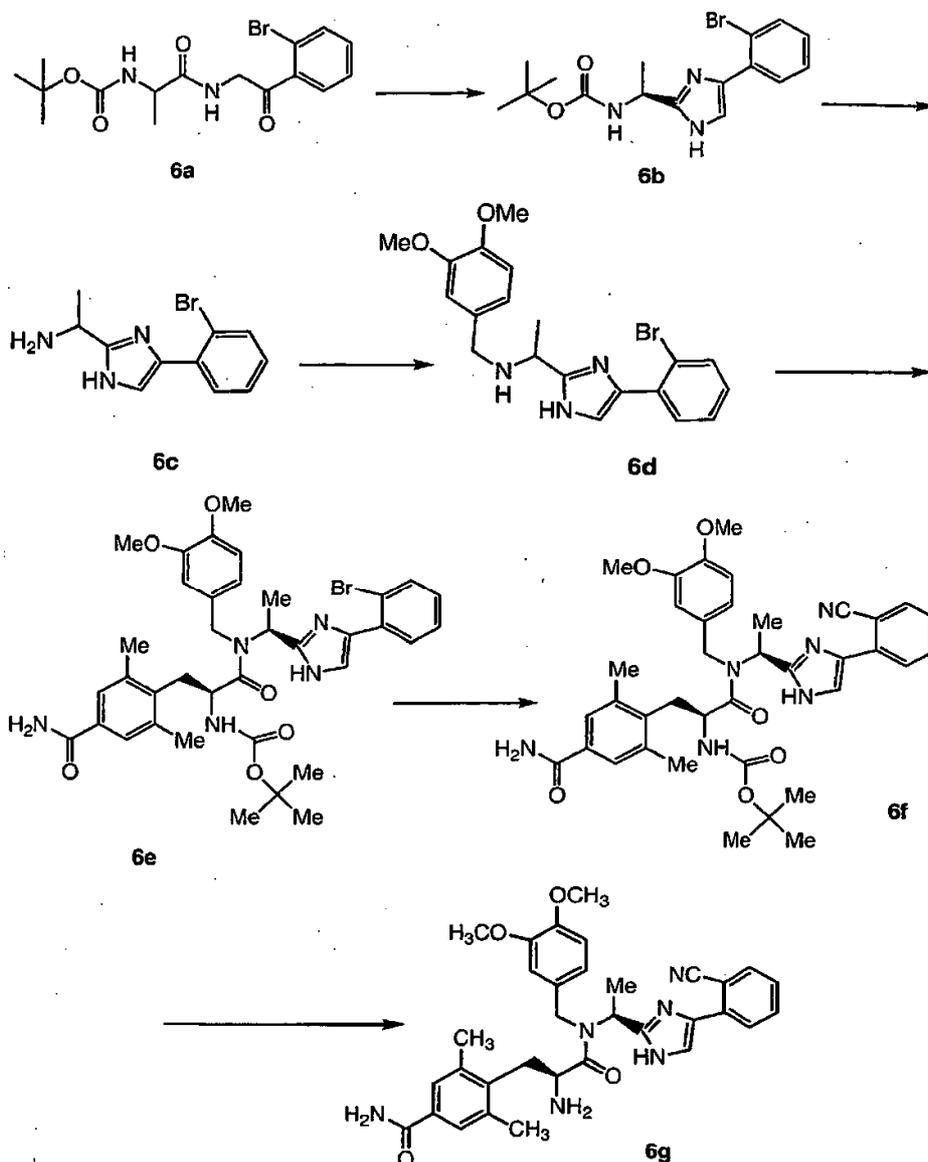
material adsorbido se dividió y se cromatografió sobre una columna de fase normal ISCO durante dos rondas, usando una columna Redi-Sep de 40 g para ambas rondas. El sistema de disolventes fue un sistema de MeOH/CH₂Cl₂ de gradiente del siguiente modo: Inicial 100 % de CH₂Cl₂, 98 %-92 % durante 40 min; 90 % durante 12 min, y luego 88 % durante 13 min. El producto deseado se eluyó limpiamente entre 44-61 min. Se combinaron las fracciones deseadas y se concentraron a presión reducida dando ácido 5-({[2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-metoxi-benzoico, Comp **5b**, como un sólido blanco.

ETAPA D. Ácido 5-({[2-amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-metoxi-benzoico

Se disolvió una porción del Comp **5b** (0,27 g, 0,41 mmoles) en EtOAc (39 ml)/ THF (5 ml), se filtró, y posteriormente se trató con HCl gaseoso durante 15 min. Después de completarse la adición de HCl, la reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se formó un precipitado sólido. Después de 5 h la reacción apareció >97 % completa por CL (a 214 nm; 2,56 min.). La agitación continuó durante 3 d, luego se recogió el sólido y se aclaró con una pequeña cantidad de EtOAc. El sólido resultante se secó a alto vacío bajo tolueno en reflujo durante 2,5 h dando el Comp **5c** como una sal de di-HCl blanca sólida.

Ejemplo 6

4-{2-Amino-2-[[1-[4-(2-ciano-fenil)-1*H*-imidazol-2-il)-etil]- (3,4-dimetoxi-bencil)-carbamoil]-etil}-3,5-dimetil-benzamida



ETAPA A: Éster *tert*-butílico del ácido {1-[2-(2-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-etil}-carbámico

Se preparó el compuesto **6a** según el Ejemplo 3 usando los reactivos apropiados, materiales de partida y métodos conocidos para aquellos expertos en la materia.

ETAPA B. Éster *tert*-butílico del ácido {1-[4-(2-bromo-fenil)-1*H*-imidazol-2-il]-etil}-carbámico

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 para la conversión del Compuesto **3a** en el Compuesto **3b**, y usando los reactivos apropiados y métodos conocidos para aquellos expertos en la materia, se preparó el Comp **6b**.

ETAPA C. 1-[4-(4-Bromo-fenil)-1*H*-imidazol-2-il]-etilamina

Usando el procedimiento descrito para la conversión del Comp **3e** en **3f**, se preparó el compuesto **6c**.

ETAPA D. Éster *tert*-butílico del ácido [1-[[1-[4-(2-bromo-fenil)-1*H*-imidazol-2-il]-etil]-etil]-etil]-etil]-carbámico

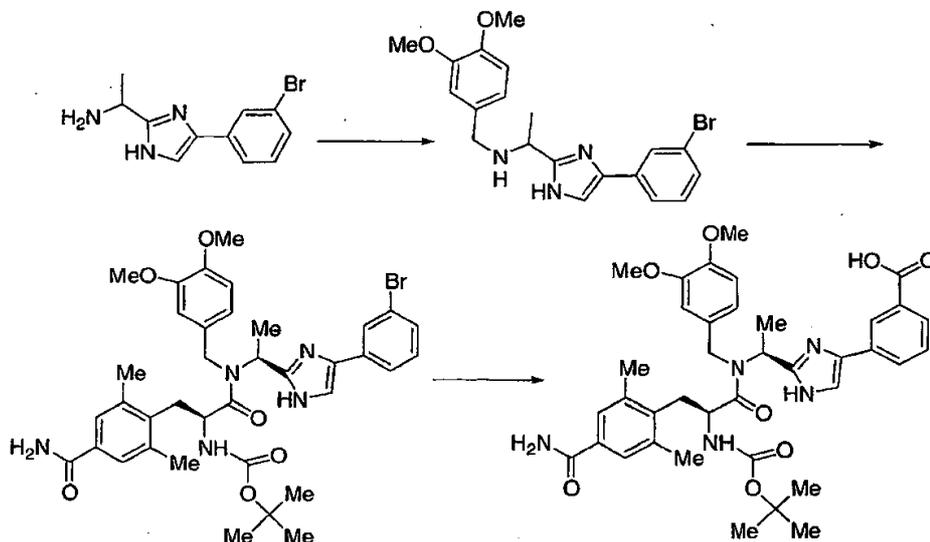
Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 5, ETAPA B, y sustituyendo la 1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-etilamina con 1-[4-(4-bromo-fenil)-1*H*-imidazol-2-il]-etilamina, se preparó el producto.

ETAPA E. Éster *tert*-butílico del ácido {2-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-1-[[1-[4-(2-ciano-fenil)-1*H*-imidazol-2-il]-etil]-etil]-etil}-carbámico

A una disolución de éster *tert*-butílico del ácido [1-[[1-[4-(2-bromo-fenil)-1*H*-imidazol-2-il]-etil]-etil]-etil]-etil]-carbámico (294 mg; 0,4 mmoles) en DMF (2 ml) se añadió Zn(CN)₂ (28 mg; 0,24 mmoles). La mezcla resultante se desgasificó con argón durante 5 min, entonces se añadió Pd(PPh₃)₄ (92 mg; 0,08 mmoles) puro, y el sistema se calentó inmediatamente a 100 °C. Después de calentar durante 6 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se sometió a HPLC de fase inversa (agua/ acetonitrilo/ 0,1 % de TFA). Las fracciones de interés se combinaron, se basificaron con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajeron dos veces con EtOAc. Los extractos de EtOAc se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron dando éster *tert*-butílico del ácido {2-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-1-[[1-[4-(2-ciano-fenil)-1*H*-imidazol-2-il]-etil]-etil]-etil}-carbámico (HPLC: 96 % a 254 nm y 97 % a 214 nm). Esta muestra fue de calidad suficiente para usar en la siguiente reacción sin más purificación.

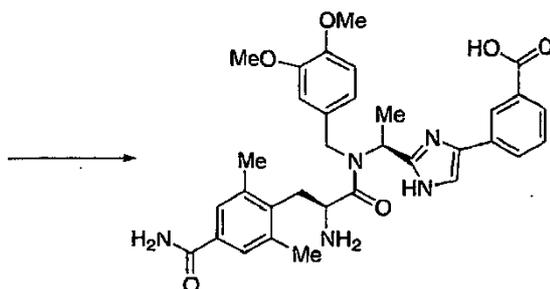
ETAPA F. 4-{2-Amino-2-[[1-[4-(2-ciano-fenil)-1*H*-imidazol-2-il]-etil]-etil]-etil}-3,4-dimetoxi-bencil)-carbamoil]-etil}-3,5-dimetil-benzamida

El éster *tert*-butílico del ácido {2-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-1-[[1-[4-(2-ciano-fenil)-1*H*-imidazol-2-il]-etil]-etil]-etil}-carbámico puede desprotegerse con BOC usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 para la conversión del Comp **3e** en el Comp **3f** dando el compuesto del título.

Ejemplo 7**Ácido 3-(2-{1-[[2-amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-etil]-etil}-etil)-amino]-etil)-1*H*-imidazol-4-il)-benzoico**

5

10



15

ETAPA A. 1-[4-(3-Bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etilamina

Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, y los materiales de partida y reactivos apropiadamente sustituidos, se preparó 1-[4-(3-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etilamina.

20

ETAPA B. {1-[4-(3-Bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etil}-(3,4-dimetoxibencil)-amina

Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 4, y sustituyendo la 1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etilamina con 1-[4-(3-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etilamina, se preparó el producto.

25

ETAPA C. Éster *terc*-butílico del ácido [1-[[1-[4-(3-Bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etil]-(3,4-dimetoxi-bencil)-carbamoil]-2-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-etil]-carbámico

30

Usando el procedimiento del Ejemplo 3 para la conversión del Comp 3d en el Comp 3e, sustituyendo el Comp 3d con {1-[4-(3-Bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etil}-(3,4-dimetoxibencil)-amina y sustituyendo el ácido 2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-propiónico con ácido 2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propiónico, se preparó el producto.

35

Etapa D. Ácido 3-(2-{1-[[2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil]-(3,4-dimetoxi-bencil)-amino]-etil}-1H-imidazol-4-il)-benzoico

40

A una disolución de éster *terc*-butílico del ácido [1-[[1-[4-(3-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etil]-(3,4-dimetoxi-bencil)-carbamoil]-2-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-etil]-carbámico (290 mg; 0,40 mmoles) en DMF (5 ml) se añadió K₂CO₃ (262 mg; 1,9 mmoles) y la mezcla resultante se desgasificó con argón durante 5 min. En este momento, se añadieron Pd(OAc)₂ (8,9 mg; 0,04 mmoles) y 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno (46 mg; 0,083 mmoles). Entonces se burbujeó monóxido de carbono a través de la mezcla resultante durante 10 min a temperatura ambiente, la reacción se tapó y se calentó a 100 °C durante 6 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre EtOAc y agua, se filtró a través de Celite, y luego se separó. A continuación, la fase acuosa se lavó con una segunda porción de EtOAc. Entonces, la fase acuosa se acidificó hasta pH 5 con ácido cítrico 2 N y la disolución acuosa resultante se extrajo con EtOAc (4x). Estos últimos extractos de EtOAc se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida dando el producto en bruto (HPLC: 87 % a 254 nm).

45

Etapa E. Ácido 3-(2-{1-[[2-amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-(3,4-dimetoxi-bencil)-amino]-etil}-1H-imidazol-4-il)-benzoico

50

El ácido 3-(2-{1-[[2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil]-(3,4-dimetoxi-bencil)-amino]-etil}-1H-imidazol-4-il)-benzoico puede desprotegerse con BOC usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 para la conversión del Comp 3e en el Comp 3f dando el compuesto del título.

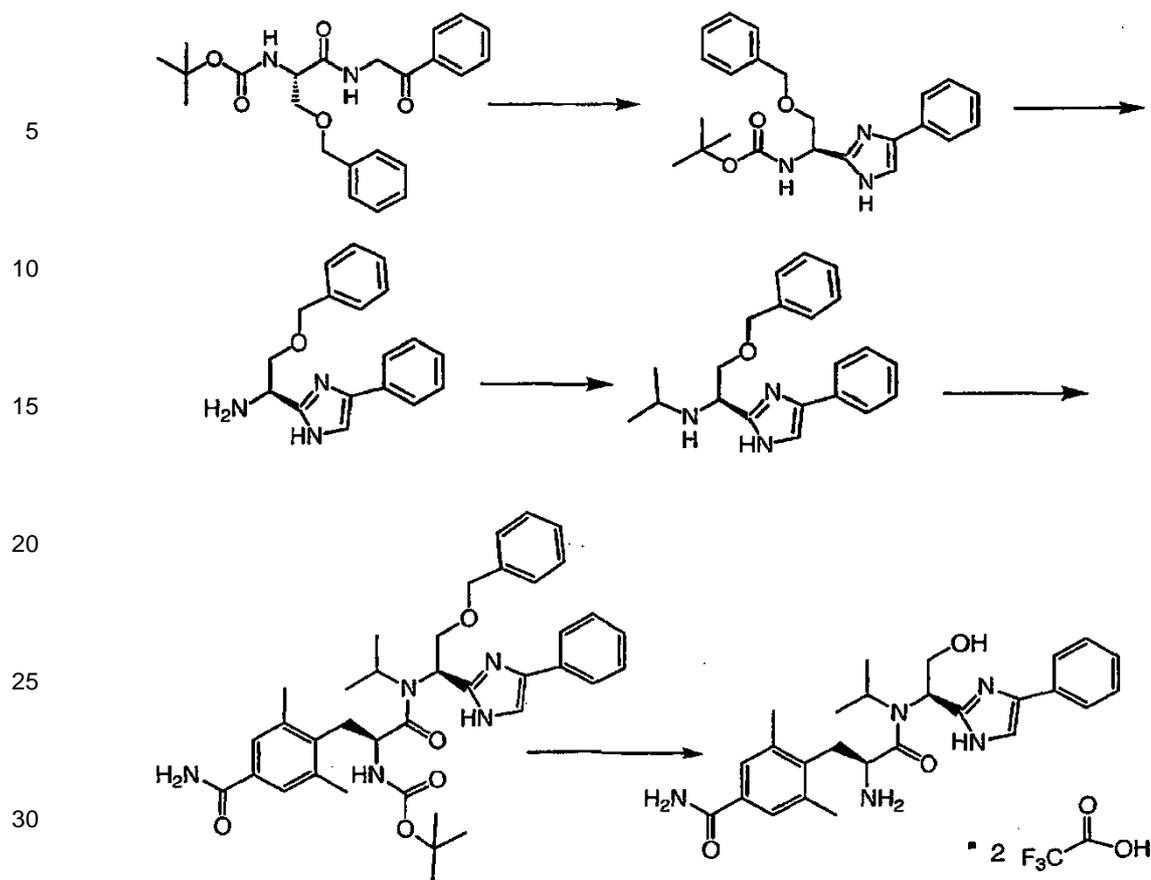
Ejemplo 8

55

4-(2-Amino-2-[[2-hidroxi-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-isopropilcarbamoil]-etil)-3,5-dimetil-benzamida

60

65



ETAPA A. Éster *terc*-butílico del ácido [2-benciloxi-1-(2-oxo-2-fenil-etilcarbamoil-etil)-carbámico]

El producto se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 y sustituyendo la N- α -CBZ-L-alanina con éster bencilico de N- α -BOC-L-serina.

ETAPA B. Éster *terc*-butílico del ácido [2-benciloxi-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il-etil)-carbámico]

Mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 para la conversión del Comp **3a** en el Comp **3b**, se convirtió éster *terc*-butílico del ácido [2-benciloxi-1-(2-oxo-2-fenil-etilcarbamoil-etil)-carbámico en el producto.

ETAPA C. [2-Benciloxi-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il-etilamina]

El éster *terc*-butílico del ácido [2-benciloxi-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il-etil)-carbámico puede desprotegerse con BOC usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 para la conversión del Comp **3e** en el Comp **3f** dando el producto.

D. [2-Benciloxi-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il-etil)-isopropil-amina]

Mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 para la conversión del Comp **3c** en el Comp **3d**, se convirtió [2-benciloxi-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il-etil)amina en el producto.

ETAPA E. Éster *terc*-butílico del ácido [1-[[2-benciloxi-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il-etil)-isopropilcarbamoil]-2-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-etil]-carbámico]

Usando el procedimiento del Ejemplo 3 para la conversión de Comp **3d** en el Comp **3e**, sustituyendo el Comp **3d** con [2-benciloxi-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il-etil)-isopropilamina y sustituyendo el ácido 2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-propiónico con ácido 2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propiónico, se preparó el producto.

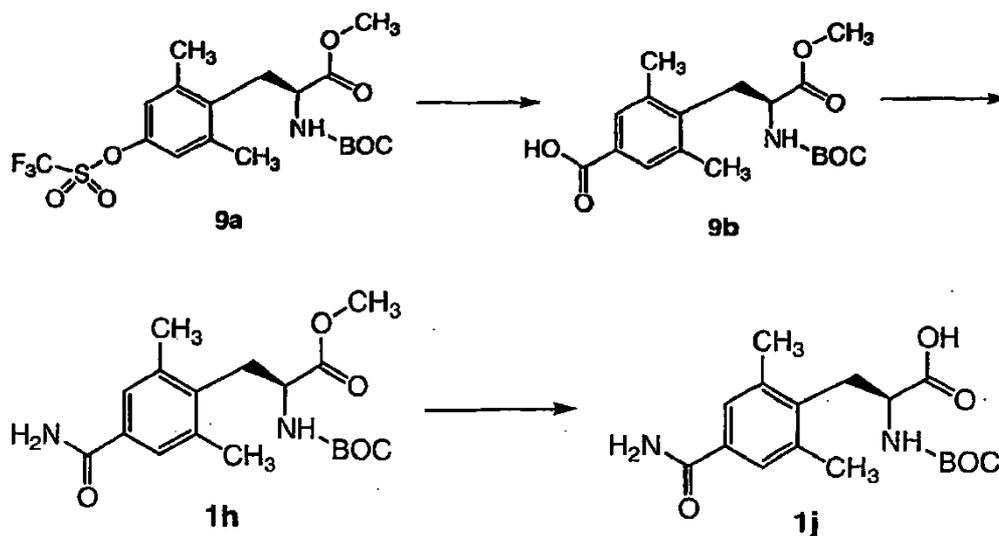
ETAPA F. 4-(2-Amino-2-[[2-hidroxi-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il-etil)-isopropil-carbamoil]-etil]-3,5-dimetil-benzamida (sal de TFA). Una disolución de éster *terc*-butílico del ácido [1-[[2-benciloxi-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il-etil)-isopropil-carbamoil]-2-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-etil]-carbámico (0,287 g, 0,439 mmoles) en cloroformo (10

ml) se enfrió en un baño de hielo y se trató con 0,62 ml (4,4 mmoles) de yodotrimetilsilano. La reacción, que se enturbeció inmediatamente, se calentó lentamente hasta temperatura ambiente mientras se agitaba. Después de 16 h, la reacción se enfrió en un baño de hielo a 5-10 °C y se trató con 100 ml de MeOH. La mezcla extinguida se agitó a 5-10 °C durante 30 min, se sacó del baño de hielo y se agitó durante 30 min adicionales, y se concentró a vacío dando un residuo naranja que se sometió a HPLC de fase inversa (agua/ acetonitrilo / 0,1 % de TFA). Las fracciones de interés se combinaron y la muestra se liofilizó dando 4-(2-amino-2-[[2-hidroxi-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-etil]-isopropil-carbamoil]-etil)-3,5-dimetilbenzamida (sal de TFA) como un polvo blanco (HPLC: 99 % a 254 nm y 100 % a 214 nm)

EM (ES⁺) (intensidad relativa): 464,1 (100) (M+1).

Ejemplo de referencia 9

Éster metílico del ácido (S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(2,6-dimetil-4-trifluorometanosulfonilfenil)-propiónico



ETAPA A. Éster metílico del ácido (S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(2,6-dimetil-4-trifluorometanosulfonilfenil)-propiónico

A una disolución fría de Boc-L-(2,6-diMe)Tyr-OMe (7,0 g, 21,6 mmoles; fuentes: Chiramer o RSP AminoAcidAnalogues) y *N*-feniltrifluorometanosulfonimida (7,9 g, 22,0 mmoles) en diclorometano (60 ml) se añadió trietilamina (3,25 ml, 23,3 mmoles). La disolución resultante se agitó a 0 °C durante 1 h y se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. Tras completarse, la reacción se inactivó mediante la adición de agua. La fase orgánica separada se lavó con disolución acuosa 1 N de NaOH, agua y se secó sobre Na₂SO₄ durante la noche. Después de la filtración y evaporación, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: EtOAc-hexano: 3:7) dando el producto deseado como un aceite transparente.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,36 (9H, s), 2,39 (6H, s), 3,06 (2H, d, *J* = 7,7 Hz), 3,64 (3H, s), 4,51-4,59 (1H, m), 5,12 (1H, d, *J* = 8,5 Hz), 6,92 (2H, s)

EM (ES⁺) (intensidad relativa): 355,8 (100) (M-Boc)⁺.

ETAPA B. Ácido (S)-4-(2-*tert*-butoxicarbonilamino-2-metoxycarboniletíl)-3,5-dimetilbenzoico

Una suspensión de éster metílico del ácido (S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(2,6-dimetil-4-trifluorometanosulfonilfenil)-propiónico (9,68 g, 21,3 mmoles), K₂CO₃ (14,1 g, 0,102 moles), Pd(OAc)₂ (0,48 g, 2,13 mmoles) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (2,56 g, 4,47 mmoles) en DMF (48 ml) se burbujeó con CO gaseoso durante 15 min. La mezcla se calentó a 60 °C durante 8 h con un balón de CO. La mezcla fría se repartió entre NaHCO₃ y EtOAc, y se filtró. La fase acuosa se separó, se acidificó con disolución acuosa al 10 % de ácido cítrico, se extrajo con EtOAc, y finalmente se secó sobre Na₂SO₄. La filtración y concentración del filtrado produjeron un residuo. El residuo se recristalizó en EtOAc-hexanos dando el producto deseado.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,36 (9H, s), 2,42 (6H, s), 3,14 (2H, *J* = 7,4 Hz), 3,65 (3H, s), 4,57-4,59 (1H, m), 5,14 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,75 (2H, s)

EM (ES+) (intensidad relativa): 251,9 (100) (M-Boc)+.

ETAPA C. Éster metílico del ácido (S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)propiónico

5 A una disolución con agitación de ácido (S)-4-(2-*tert*-butoxicarbonilamino-2-metoxicarboniletil)-3,5-dimetilbenzoico (3,00 g, 8,54 mmoles), PyBOP (6,68 g, 12,8 mmoles) y HOBt (1,74 g, 12,8 mmoles) en DMF (36 ml) se añadió DIPEA (5,96 ml, 34,2 mmoles) y NH₄Cl (0,92 g, 17,1 mmoles). La mezcla resultante se agitó a ta durante 40 min antes de repartirse entre disolución acuosa de NH₄Cl y EtOAc. La fase orgánica separada se lavó secuencialmente con disolución acuosa 2 N de ácido cítrico, disolución acuosa saturada de NaHCO₃, y salmuera, a continuación se secó sobre Na₂SO₄ durante la noche. Después de la filtración y concentración, el residuo se purificó por
10 cromatografía ultrarrápida (eluyente: EtOAc) dando el producto.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,36 (9H, s), 2,39 (6H, s), 3,11 (2H, J = 7,2 Hz), 3,65 (3H, s), 4,53-4,56 (1H, m), 5,12 (1H, d, J = 8,7 Hz), 5,65 (1 H, s a), 6,09 (1 H, s a), 7,46 (2H, s)

15 EM (ES+) (intensidad relativa): 250,9 (100) (M-Boc)⁺.

ETAPA D. Ácido (S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)propiónico

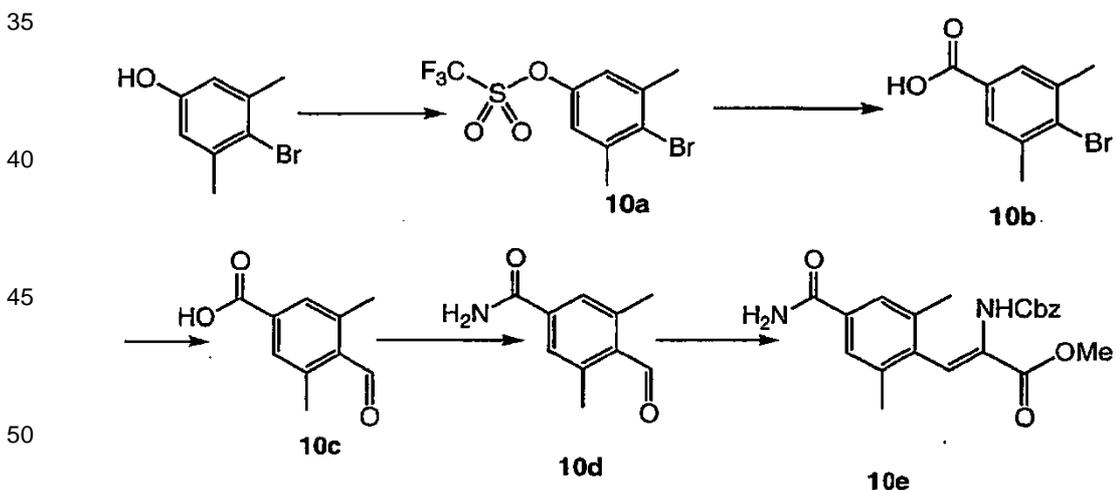
20 A una disolución enfriada en hielo de éster metílico de la etapa C (2,99 g, 8,54 mmoles) en THF (50 ml) se añadió una disolución acuosa de LiOH (1N, 50 ml) y se agitó a 0 °C. Tras el consumo de los materiales de partida, los disolventes orgánicos se eliminaron y la fase acuosa se neutralizó con HCl 1 N enfriado a 0 °C, y se extrajo con EtOAc, y se secó sobre Na₂SO₄ durante la noche. La filtración y evaporación a sequedad dio el ácido del título ácido (S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)propiónico.

25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,30 (9H, s), 2,32 (6H, s), 2,95(1 H, dd, J = 8,8, 13,9 Hz), 3,10 (1H, dd, J = 6,2, 14,0 Hz), 4,02-4,12 (1H, m), 7,18-7,23 (2H, m), 7,48 (2H, s), 7,80 (1 H, s)

30 EM (ES+) (intensidad relativa): 236,9 (6) (M-Boc)⁺.

Ejemplo 10

Éster metílico del ácido (Z)-2-benciloxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)acrílico



ETAPA A. Éster 4-bromo-3,5-dimetil-fenílico del ácido trifluorometanosulfónico

55 A una disolución enfriada (0 °C) de 4-bromo-3,5-dimetilfenol (3,05 g, 15,2 mmoles) en piridina (8 ml) se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (5,0 g, 17,7 mmoles) gota a gota. Después de completarse la adición, la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 15 min y a temperatura ambiente durante la noche. Entonces, la reacción se inactivó mediante la adición de agua, a continuación se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc se lavaron con
60 agua, HCl 2 N (2 x), salmuera y se secaron sobre MgSO₄. La filtración y evaporación a sequedad dan el producto (10a) como un aceite incoloro.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,45 (6H, s), 7,00 (2H, s).

ETAPA B. Ácido 4-bromo-3,5-dimetilbenzoico

A una disolución del éster 4-bromo-3,5-dimetilfenílico del ácido trifluorometanosulfónico (6,57 g, 19,7 mmoles) en DMF (65 ml) se añadieron K_2CO_3 (13,1 g, 94,7 mmoles), $Pd(OAc)_2$ (0,44 g, 1,97 mmoles) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (2,29 g, 4,14 mmoles). La mezcla resultante se burbujeó en CO gaseoso durante 10 min y a continuación se calentó a 60 °C durante 7,5 h con un balón de CO. La mezcla enfriada se repartió entre $NaHCO_3$ acuoso y EtOAc, y se filtró. Se separó la fase acuosa, se acidificó con HCl 6 N acuoso, se extrajo con EtOAc, y a continuación se secó sobre Na_2SO_4 . La filtración y concentración del filtrado produjeron el producto en bruto (**10b**) como un residuo marrón, que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

ETAPA C. Ácido 4-formil-3,5-dimetil-benzoico

Una disolución de ácido 4-bromo-3,5-dimetilbenzoico (0,92 g, 4 mmoles) en THF (10 ml) se enfrió a -100 °C con baño de $N_2(l)$ -Et₂O y se añadió n-butil-litio (1,6 M en hexanos, 5 ml, 8 mmoles) lentamente. Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta -78 °C y se añadió DMF (0,74 ml, 8 mmoles) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1,5 h y se dejó calentar a -20 °C, seguido de la adición de HCl acuoso 2 N (30 ml). Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con EtOAc, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$. Se eliminó el disolvente y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: EtOAc-hexanos~1:1) dando ácido 4-formil-3,5-dimetil-benzoico (**10c**).

RMN ¹H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2,65 (6H, s), 7,82 (2H, s), 10,67 (1 H, s).

ETAPA D. 4-Formil-3,5-dimetil-benzamida

A una disolución de ácido 4-formil-3,5-dimetil-benzoico (0,15 g, 0,85 mmoles) en DMF (6 ml) se añadieron PyBOP (1,0 g, 1,92 mmoles), HOBt (0,26 g, 1,92 mmoles), DIPEA (0,89 ml, 5,12 mmoles) y NH_4Cl (0,14 g, 2,56 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y se extinguió mediante adición de salmuera, a continuación se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con HCl acuoso 2 N, $NaHCO_3$ saturado, salmuera y a continuación se secó sobre $MgSO_4$. El disolvente se eliminó dando el producto en bruto (**10d**), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

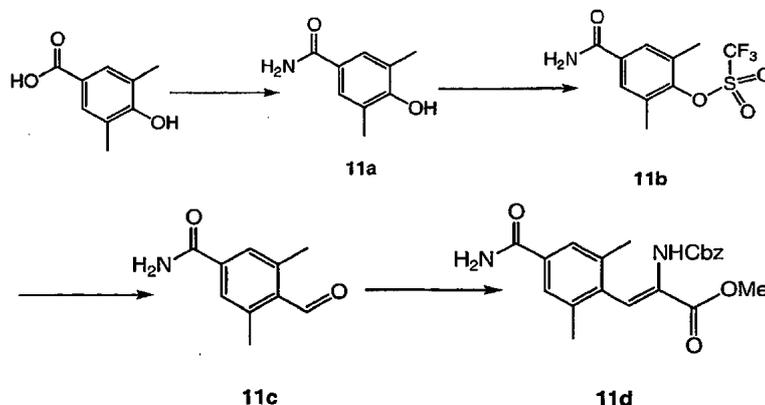
ETAPA E. Éster metílico del ácido (Z)-2-benciloxycarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)acrílico

A una disolución del éster trimetílico de N-(benciloxycarbonil)-a-fosfinoglicina (0,46 g, 1,4 mmoles) en DCM (5 ml) se añadió DBU (0,21 ml, 1,4 mmoles). Después de agitar durante 10 min, se añadió gota a gota una disolución de la 4-formil-3,5-dimetilbenzamida anteriormente preparada en DCM (5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5,5 h y el disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con HCl acuoso 1 N, salmuera y a continuación se secó sobre $MgSO_4$. Se eliminó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: EtOAc-hexanos~1:1) dando el éster metílico del ácido (Z)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)acrílico (**10e**) como un sólido blanco.

EM (ES^+) (intensidad relativa): 383,4 (10 %)(M+1).

Ejemplo 11

Éster metílico del ácido (Z)-2-benciloxycarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)acrílico



ETAPA A. 4-Hidroxi-3,5-dimetil-benzamida

Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, Etapa D, se preparó 4-hidroxi-3,5-dimetil-benzamida (**11a**) como un sólido amarillento.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,82 (6H, s), 5,51 (1H, s a), 5,90 (1H, s a), 7,48 (2H, s);

EM (ES^+) (intensidad relativa): 166,2 (8 %)(M+1).

5 **ETAPA B. Éster 4-carbamoil-2,6-dimetil-fenílico del ácido trifluorometanosulfónico**

10 A una disolución del 4-hidroxi-3,5-dimetil-benzamida (3,72 g, 22,5 mmoles) y N-feniltrifluorometanosulfonimida (9,4 g, 25 mmoles) en DCM (80 ml) se añadió TEA (3,48 ml, 25 mmoles) a temperatura ambiente, a continuación la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de inactivarse la reacción mediante la adición de agua, la fase orgánica separada se lavó con NaOH 1 N, agua y a continuación se secó sobre MgSO_4 . Se eliminó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: EtOAc-hexanos~1:1) dando éster 4-carbamoil-2,6-dimetilfenílico del ácido trifluorometanosulfónico (**11b**) como un sólido blanco.

15 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,42 (6H, s), 6,28 (2H, s a), 7,57 (2H, s) EM (ES^+) (intensidad relativa): 298,1 (63 %)(M+1).

ETAPA C. 4-Formil-3,5-dimetil-benzamida

20 En una disolución del éster 4-carbamoil-2,6-dimetil-fenílico del ácido trifluorometanosulfónico (1,49 g, 5 mmoles), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,037 g, 0,15 mmoles), DPPP (0,062 g, 0,15 mmoles) y TEA (1,74 ml, 12,5 mmoles) en DMF (25 ml) se burbujó CO (gas) durante 10 min, a continuación se añadió trietilsilano (1,6 ml, 10 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 75 °C bajo un balón de gas CO durante 6,5 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la reacción se inactivó mediante la adición de agua, a continuación se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc se lavaron con agua, salmuera y a continuación se secaron sobre MgSO_4 . Después de la filtración y evaporación, el residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente, EtOAc-hexanos~1:1) dando 4-formil-3,5-dimetil-benzamida (**11c**) como un sólido amarillento.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,65 (6H, s), 5,75 (1H, s a), 6,13 (1H, s a), 7,52 (2H, s), 10,64 (1H, s).

30 **ETAPA D. Éster metílico del ácido (Z)-2-benciloxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)acrílico**

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 10, Etapa E.

Ejemplo 12 Mediciones de rotación óptica

35 La rotación óptica de una muestra representativa del compuesto de fórmula (Ia), preparada como en el Ejemplo 1, se midió como $[\alpha]_D = -12$ (c 1,5, MeOH).

40 La rotación óptica de una muestra representativa del compuesto de fórmula (Ia), preparada como en el Ejemplo 9, de (S)-N-BOC-Tyr-OMe comercialmente comprado se midió como $[\alpha]_D = -10,8$ (c 1,7, MeOH).

45

50

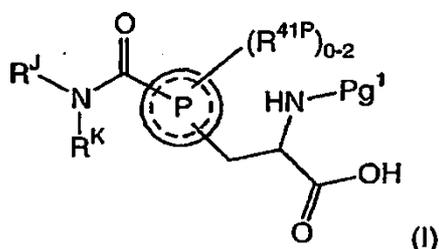
55

60

65

Reivindicaciones

1. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I)

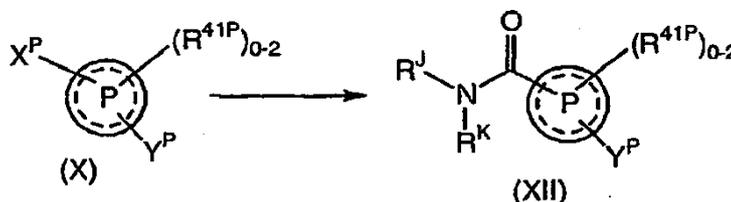


15 en la que

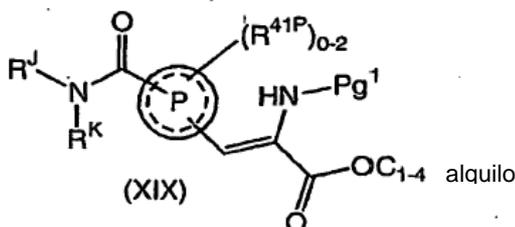
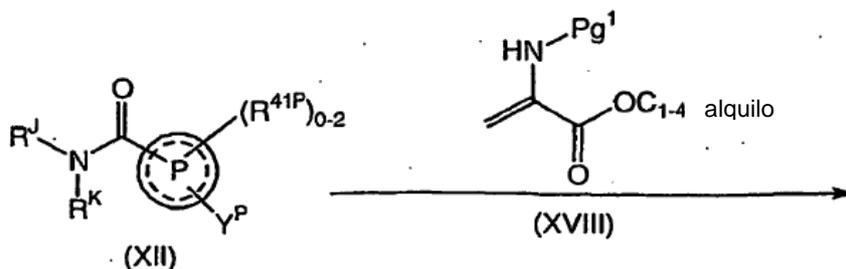


25 es arilo C₆₋₁₀ o un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, benzofurilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolizínilo, quinolinilo, isoquinolinilo y quinazolinilo;

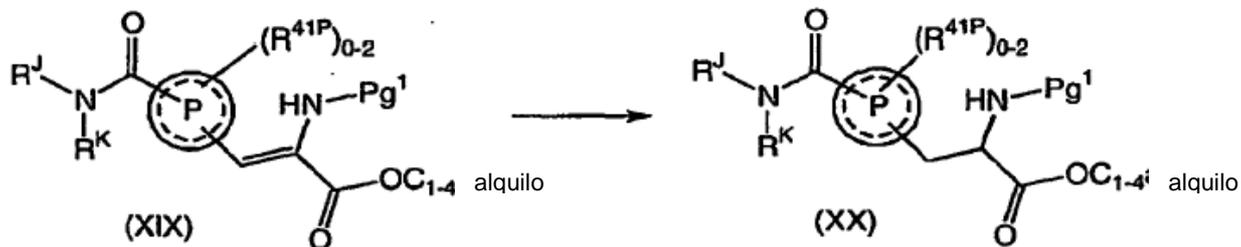
30 cada R^{41P} está seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o flúor;
 R^J y R^K están seleccionados cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
 alternativamente, R^J y R^K se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de cinco a siete miembros;
 Pg¹ es un grupo protector de nitrógeno;
 que comprende



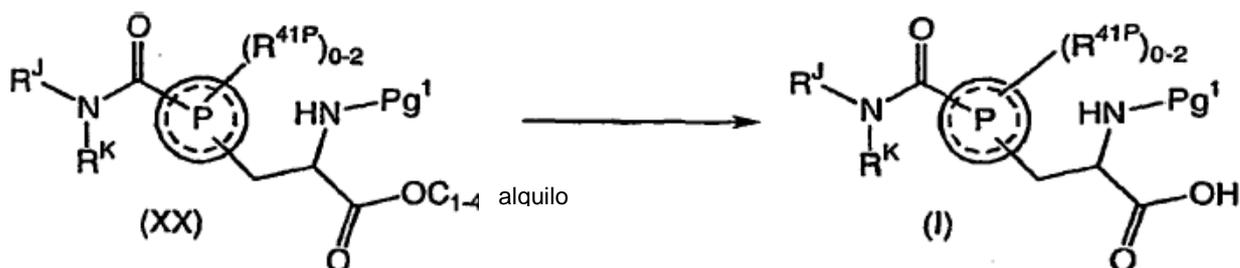
45 hacer reaccionar un compuesto de fórmula (X), en la que X^P está seleccionado de CN, -CO₂H, -C(O)-Cl o -C(O)-O-alquilo C₁₋₄ y en la que Y^P está seleccionado de Br, Cl o I, dando el compuesto correspondiente de fórmula (XII);



hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XII) con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XVIII); en presencia de catalizador de paladio; en presencia de una base orgánica o inorgánica; en un disolvente orgánico; a una temperatura superior a aproximadamente la temperatura ambiente; dando el compuesto correspondiente de fórmula (XIX);



hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIX) con hidrógeno o una fuente de hidrógeno; en presencia de un catalizador; en un disolvente; a una temperatura superior a aproximadamente la temperatura ambiente; dando el compuesto correspondiente de fórmula (XX);



hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XX) con una base acuosa; en un disolvente orgánico; dando el compuesto correspondiente de fórmula (I).

35
2. El proceso según la reivindicación 1, en el que



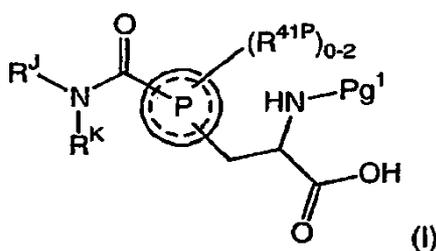
es fenilo;
el fenilo está sustituido con un grupo R^{41P} en la posición 2 y un segundo grupo R^{41P} en la posición 4;
45 cada R^{41P} está seleccionado independientemente de alquilo C_{1-2} , alcoxi C_{1-2} o flúor; R^J y R^K están seleccionados cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;
alternativamente, R^J y R^K se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclilo de cinco a siete miembros; y
50 Pg^1 es un grupo protector de nitrógeno.

3. El proceso según la reivindicación 1, en el que



es fenilo; el fenilo está sustituido con un grupo R^{41P} en la posición 2 y un segundo grupo R^{41P} en la posición 4;
60 cada R^{41P} es metilo; R^J y R^K son cada uno hidrógeno; y Pg^1 es un t-butoxicarbonilo.

4. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I)

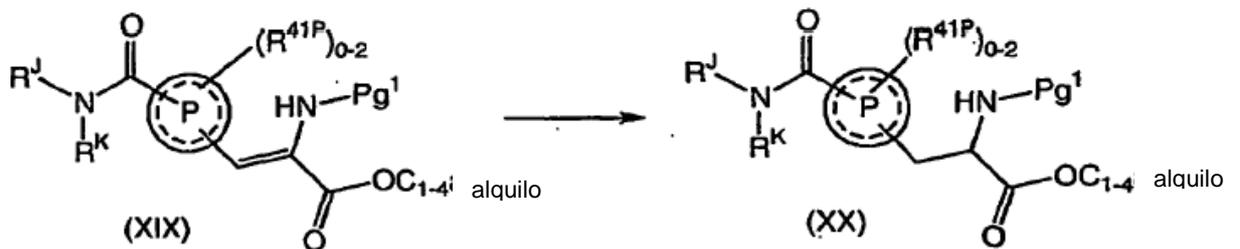


10 en la que

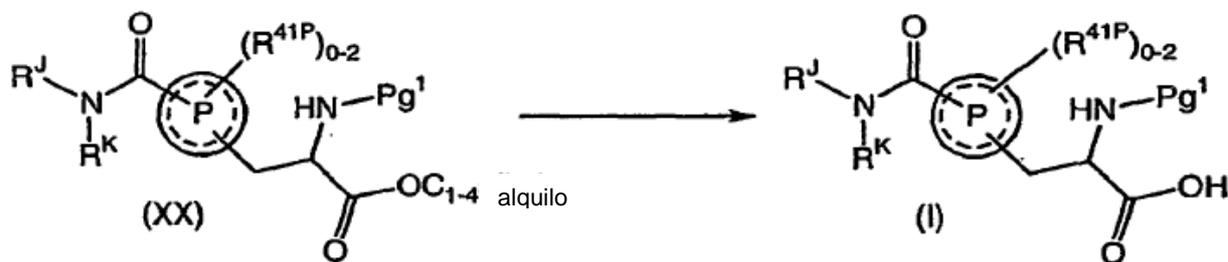


20 es arilo C₆₋₁₀ o un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, benzofurilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolizinilo, quinolinilo, isoquinolinilo y quinazolinilo; cada R^{41P} está seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o flúor; R^J y R^K están seleccionados cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

25 alternativamente, R^J y R^K se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclilo de cinco a siete miembros; Pg¹ es un grupo protector de nitrógeno; que comprende



35 hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIX) con hidrógeno o una fuente de hidrógeno; en presencia de un catalizador; en un disolvente; a una temperatura superior a aproximadamente la temperatura ambiente; dando el compuesto correspondiente de fórmula (XX);



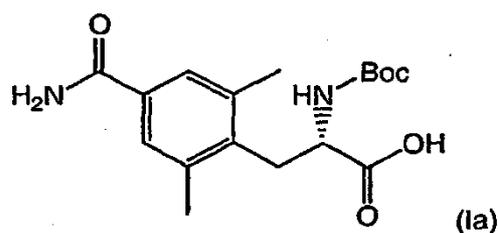
45

50 hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XX) con una base acuosa; en un disolvente orgánico; dando el compuesto correspondiente de fórmula (I).

55 5. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (Ia)

60

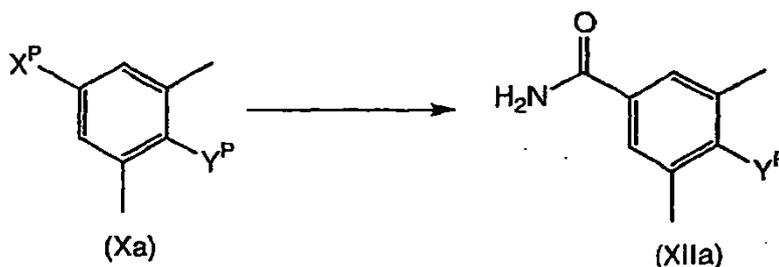
5



10

que comprende

15

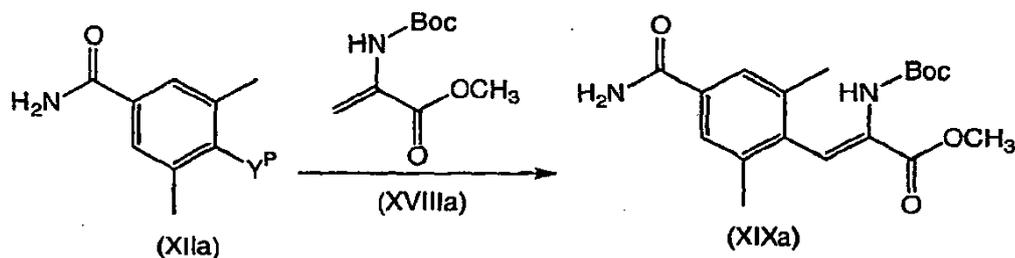


20

25

hacer reaccionar un compuesto de fórmula (Xa), en la que X^P está seleccionado de CN, $-CO_2H$, $-C(O)-Cl$ o $-C(O)-O$ -alquilo C_{1-4} y en la que Y^P está seleccionado de Br, Cl o I, dando el compuesto correspondiente de fórmula (XIIa);

30

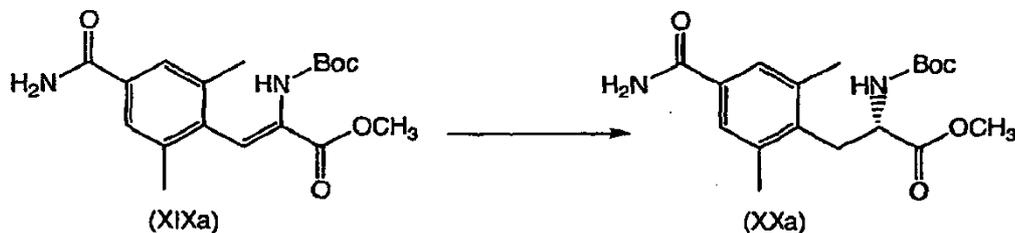


35

40

hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIIa) con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XVIIIa); en presencia de catalizador de paladio; en presencia de una base orgánica o inorgánica; en un disolvente orgánico; a una temperatura superior a aproximadamente la temperatura ambiente; dando el compuesto correspondiente de fórmula (XIXa);

45

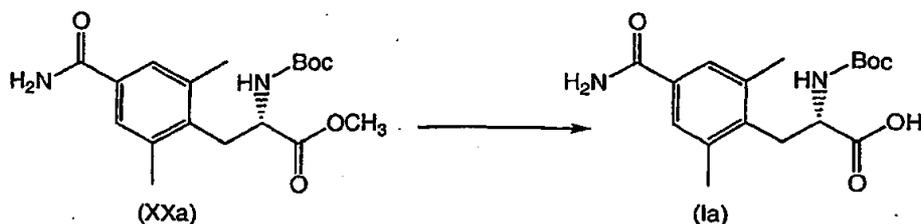


50

55

hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIXa) con gas hidrógeno, a una presión suficiente para hidrogenar; en presencia de un catalizador quiral adecuado; a una temperatura superior a aproximadamente la temperatura ambiente; en un disolvente orgánico; dando el compuesto correspondiente de fórmula (XXa);

60



65

hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XXa) con una base acuosa; en un disolvente orgánico; dando el compuesto correspondiente de fórmula (Ia).

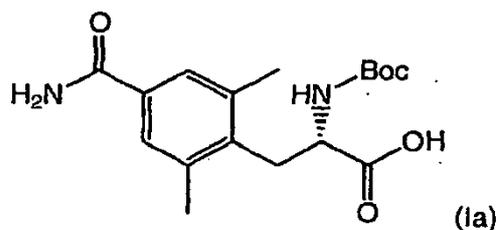
6. El proceso según la reivindicación 5, en el que el compuesto de fórmula (XIIa) se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (XVIIIa) en presencia de Pd₂(dba)₃ y P(o-tolueno)₃.

7. El proceso según la reivindicación 5, en el que el catalizador quiral es [Rh(cod)(R,R-DIPAMP)]⁺BF₄⁻.

8. Un proceso para la preparación del compuesto de fórmula (Ia)

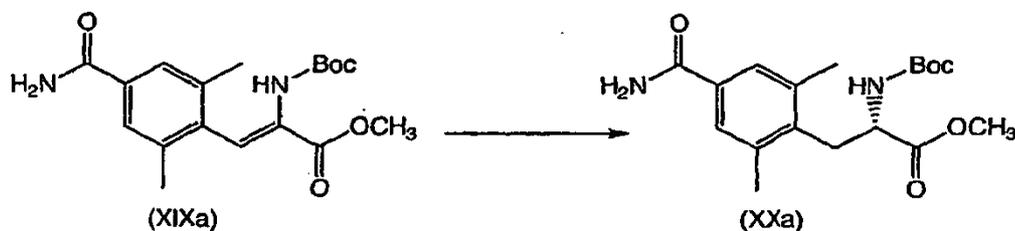
10

15



20 que comprende

25

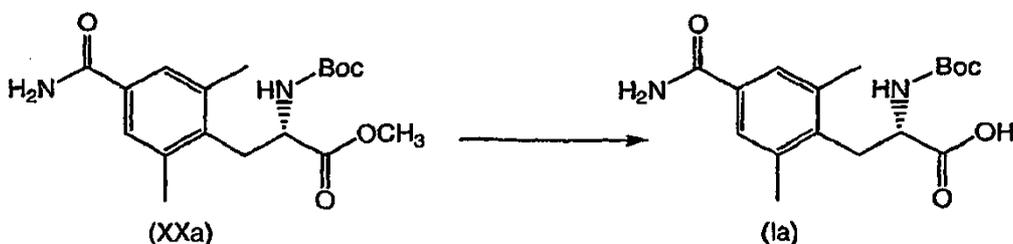


30

hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIXa) con gas hidrógeno, a una presión suficiente para hidrogenar; en presencia de un catalizador quiral adecuado; a una temperatura superior a aproximadamente la temperatura ambiente; en un disolvente orgánico; dando el compuesto correspondiente de fórmula (XXa);

35

40

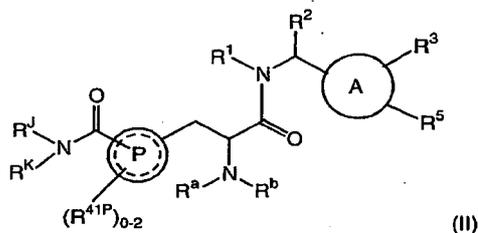


45 hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XXa) con una base acuosa; en un disolvente orgánico; dando el compuesto correspondiente de fórmula (Ia).

9. Un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (II)

50

55



60 en la que



65 es arilo C₆₋₁₀ o un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, benzofurilo, benzotienilo,

bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolizinilo, quinolinilo, isoquinolinilo y quinazolinilo;

cada R^{41P} está seleccionado independientemente de alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o flúor;

R^J y R^K están seleccionados cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; alternativamente, R^J y R^K se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclilo de cinco a siete miembros;

R^1 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, heterociclilo, arilalquilo (C_{1-6}) y heteroarilalquilo (C_{1-6});

en la que si R^1 es fenilalquilo (C_{1-6}), el fenilo está opcionalmente condensado con un heterociclilo o cicloalquilo;

en la que si R^1 es alquilo C_{1-2} , dicho alquilo C_{1-2} está opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C_{1-6} , arilo, cicloalquilo, heterociclilo, hidroxilo, ciano, amino, alquil C_{1-6} -amino, (alquil C_{1-6})₂amino, trifluorometilo y carboxi;

y además, en la que si R^1 es alquilo C_{3-6} , dicho alquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C_{1-6} , arilo, cicloalquilo, heterociclilo, hidroxilo, ciano, amino, alquil C_{1-6} -amino, (alquil C_{1-6})₂amino, trifluorometilo y carboxi;

en la que el cicloalquilo y heterociclilo de alquilo C_{1-2} y alquilo C_{3-6} están opcionalmente sustituidos con de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo (C_{1-6}), alcoxi C_{1-6} , hidroxilo, ciano, amino, alquil C_{1-6} -amino, (alquil C_{1-6})₂amino, trifluorometilo, carboxi, arilalcoxi (C_{1-6})-carbonilo, alcoxi C_{1-6} -carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-6} -aminocarbonilo, (alquil C_{1-6})₂aminocarbonilo y aminosulfonilo;

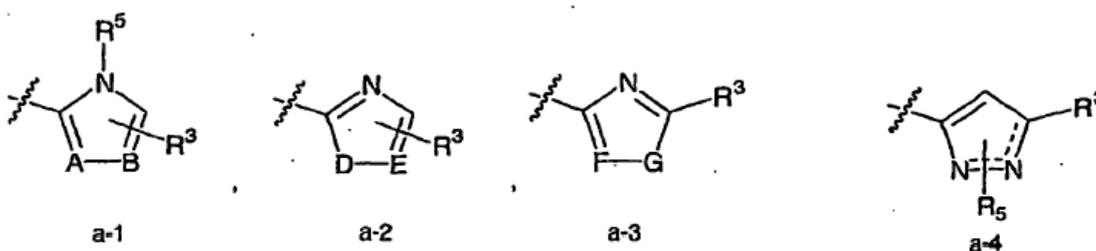
además, en la que el cicloalquilo y heterociclilo de R^1 están opcionalmente sustituidos con de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo (C_{1-6}), alcoxi C_{1-6} , hidroxilo, ciano, amino, alquil C_{1-6} -amino, (alquil C_{1-6})₂amino, trifluorometilo, carboxi, arilalcoxi (C_{1-6})-carbonilo, alcoxi C_{1-6} -carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-6} -aminocarbonilo, (alquil C_{1-6})₂aminocarbonilo y aminosulfonilo;

además, en la que la porción de arilo y heteroarilo de los sustituyentes R^1 arilalquilo (C_{1-6}) y heteroarilalquilo (C_{1-6}) están opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes R^{11} independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} ; hidroxialquilo (C_{1-6}); alcoxi C_{1-6} ; aril C_{6-10} -alquilo (C_{1-6}); aril C_{6-10} -alcoxi (C_{1-6}); arilo C_{6-10} ; heteroarilo opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} y carboxi; cicloalquilo; heterociclilo; ariloxi C_{6-10} ; heteroariloxi; cicloalquiloxi; heterocicliloxi; amino; alquil C_{1-6} -amino; (alquil C_{1-6})₂amino; cicloalquil C_{3-6} -aminocarbonilo; hidroxialquil (C_{1-6})-aminocarbonilo; aril C_{6-10} -aminocarbonilo en el que arilo C_{6-10} está opcionalmente sustituido con carboxi o alcoxi C_{1-4} -carbonilo; heterociclilcarbonilo; carboxi; alquil C_{1-6} -carboniloxi; alcoxi C_{1-6} -carbonilo; alquil C_{1-6} -carbonilo; alquil C_{1-6} -carbonilamino; aminocarbonilo; alquil C_{1-6} -aminocarbonilo; (alquil C_{1-6})₂aminocarbonilo; ciano; halógeno; trifluorometilo; trifluorometoxi; e hidroxilo;

a condición de que no más de un sustituyente R^{11} esté seleccionado del grupo que consiste en aril C_{6-10} -alquilo (C_{1-6}); aril C_{6-10} -alcoxi (C_{1-6}); arilo C_{6-10} ; heteroarilo opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} y carboxi; cicloalquilo; heterociclilo; ariloxi C_{6-10} ; heteroariloxi; cicloalquiloxi; aril C_{6-10} -aminocarbonilo, heterociclilcarbonilo; y heterocicliloxi;

R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-8} , hidroxialquilo (C_{1-8}), aril C_{6-10} -alcoxi (C_{1-6})alquilo (C_{1-6}) o aril C_{6-10} -alquilo (C_{1-8}); en la que el grupo arilo C_{6-10} en los sustituyentes de R^2 que contienen arilo C_{6-10} está opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , hidroxilo, amino, alquil C_{1-6} -amino, (alquil C_{1-6})₂amino, aminocarbonilo, alquil C_{1-6} -aminocarbonilo, (alquil C_{1-6})₂aminocarbonilo, ciano, flúor, cloro, bromo, trifluorometilo y trifluorometoxi; y, en la que los sustituyentes alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} de arilo están opcionalmente sustituidos con hidroxilo, amino, alquil C_{1-6} -amino, (alquil C_{1-6})₂amino o arilo;

A está seleccionado del grupo que consiste en arilo, sistema de anillos a-1, a-2, a-3 y a-4, opcionalmente sustituido con R^3 y R^5 ;



en los que A-B está seleccionado del grupo que consiste en N-C, C-N, N-N y C-C; en los que D-E está seleccionado del grupo que consiste en O-C, S-C y ON; y en los que F-G está seleccionado del grupo que consiste en N-O y C-O;

R^3 es uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , arilo, arilalquilo (C_{1-6}), arilalqueno (C_{2-6}), arilalquino (C_{2-6}), heteroarilo, heteroarilalquilo (C_{1-6}), heteroarilalqueno

(C₂₋₆), heteroarilalquinilo (C₂₋₆), amino, alquil C₁₋₆-amino, (alquil C₁₋₆)₂amino, arilamino, heteroarilamino, ariloxi, heteroariloxi, trifluorometilo y halógeno;

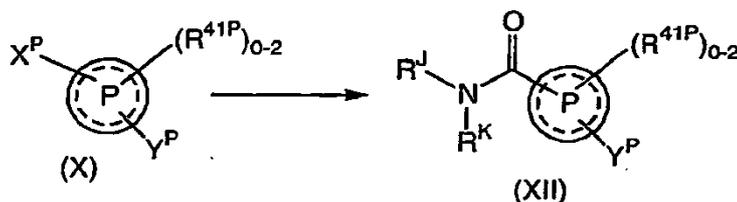
en la que el arilo y heteroarilo, además del arilo y heteroarilo de arilalquilo (C₁₋₆), arilalquenilo (C₂₋₆), arilalquinilo (C₂₋₆), heteroarilalquilo (C₁₋₆), heteroarilalquenilo (C₂₋₆), heteroarilalquinilo (C₂₋₆), arilamino, heteroarilamino, ariloxi y heteroariloxi, están opcionalmente sustituidos con de uno a cinco sustituyentes flúor o uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, aril C₆₋₁₀-alquilo (C₁₋₆), aril C₆₋₁₀-alcoxi (C₁₋₆), arilo C₆₋₁₀, ariloxi C₆₋₁₀, heteroarilalquilo (C₁₋₆), heteroarilalcoxi (C₁₋₆), heteroarilo, heteroariloxi, aril C₆₋₁₀-amino, heteroarilamino, amino, alquil C₁₋₆-amino, (alquil C₁₋₆)₂amino, carboxialquil (C₁₋₆)-amino, carboxi, alquil C₁₋₆-carbonilo, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, alquil C₁₋₆-carbonilamino, aminocarbonilo, alquil C₁₋₆-aminocarbonilo, (alquil C₁₋₆)₂aminocarbonilo, carboxialquil (C₁₋₆)-aminocarbonilo, ciano, halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxí, alquil C₁₋₆-sulfonilo y alquil C₁₋₆-sulfonilamino; a condición de que no más de un R³ esté seleccionado del grupo que consiste en arilo, heteroarilo, arilalquilo (C₁₋₆), arilalquenilo (C₂₋₆), arilalquinilo (C₂₋₆), heteroarilo, heteroarilalquilo (C₁₋₆), heteroarilalquenilo (C₂₋₆), heteroarilalquinilo (C₂₋₆), arilamino, heteroarilamino, ariloxi y heteroariloxi;

y en la que alquilo C₁₋₆, y alquilo C₁₋₆ de arilalquilo (C₁₋₆) y heteroarilalquilo (C₁₋₆) están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxí, carboxi, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, amino, alquil C₁₋₆-amino, (alquil C₁₋₆)₂amino, aminocarbonilo, alquil (C₁₋₄)-aminocarbonilo, dialquil (C₁₋₄)-aminocarbonilo, arilo, heteroarilo, arilamino, heteroarilamino, ariloxi, heteroariloxi, arilalcoxi (C₁₋₄), y heteroarilalcoxi (C₁₋₄);

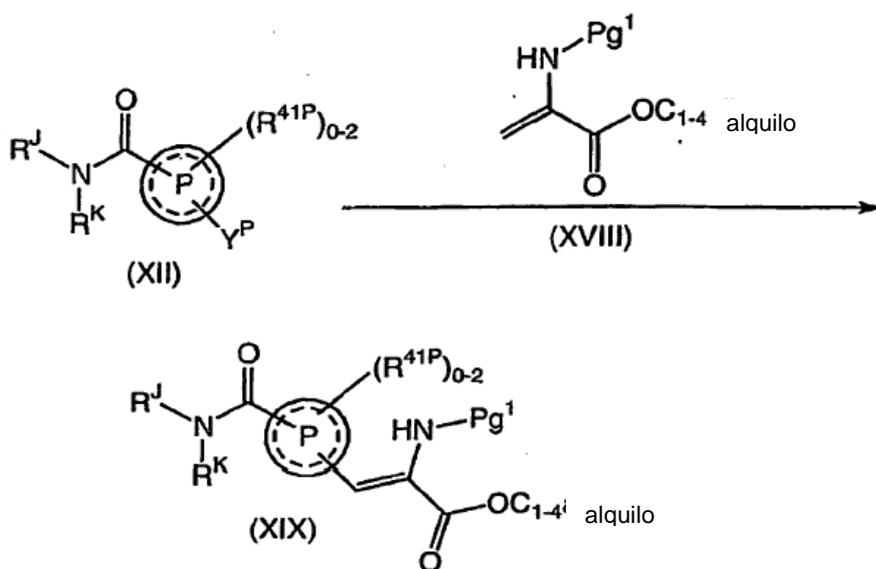
R⁵ es un sustituyente sobre un átomo de nitrógeno del anillo A seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

R^a y R^b están seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆-carbonilo; alternativamente, si R^a y R^b son cada uno distintos de hidrógeno, R^a y R^b se toman opcionalmente conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están ambos unidos para formar un anillo monocíclico de cinco a ocho miembros;

y enantiómeros, diaestereómeros, racematos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; que comprende

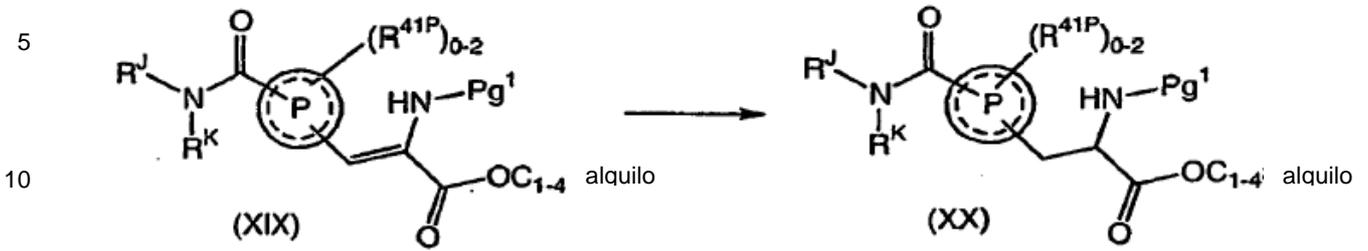


hacer reaccionar un compuesto de fórmula (X), en la que X^P está seleccionado de CN, -CO₂H, -C(O)-Cl o -C(O)-O-alquilo C₁₋₄ y en la que Y^P está seleccionado de Br, Cl o I, dando el compuesto correspondiente de fórmula (XII);



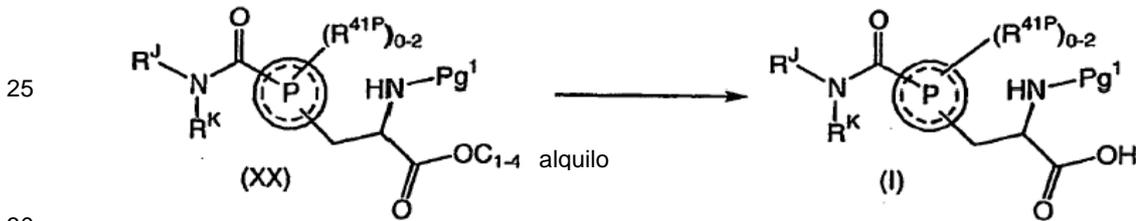
hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XII) con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XVIII), en la que Pg¹ es un grupo protector de nitrógeno; en presencia de catalizador de paladio; en presencia de una base orgánica o inorgánica; en un disolvente orgánico; a una temperatura superior a aproximadamente

la temperatura ambiente; dando el compuesto correspondiente de fórmula (XIX);



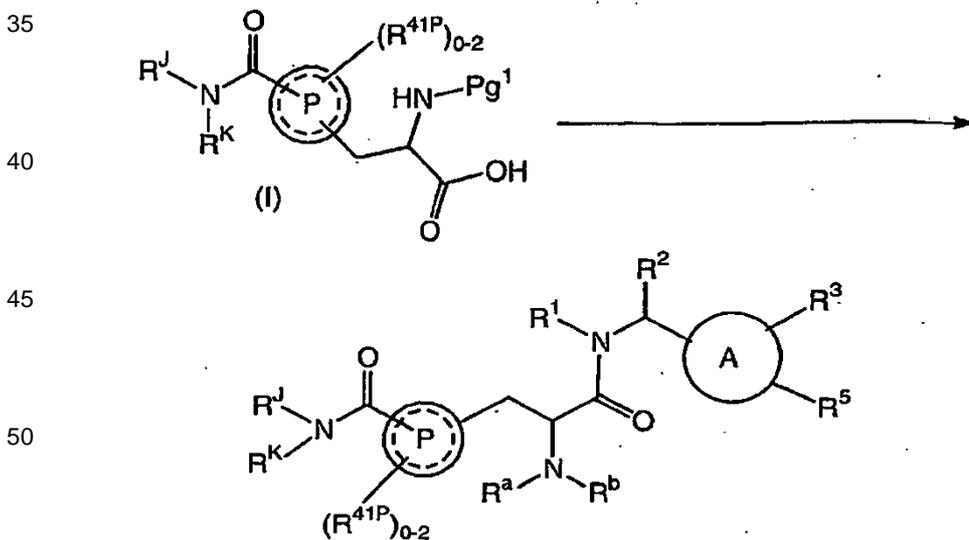
hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIX) con hidrógeno o una fuente de hidrógeno; en presencia de un catalizador; en un disolvente; a una temperatura superior a aproximadamente la temperatura ambiente; dando el compuesto correspondiente de fórmula (XX);

20



hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XX) con una base acuosa; en un disolvente orgánico; dando el compuesto correspondiente de fórmula (I);

35



hacer reaccionar el compuesto de fórmula (I), dando el compuesto correspondiente de fórmula (II).

10. El proceso según la reivindicación 9, en el que

60



65

es fenilo;
el fenilo está sustituido con un grupo R^{41P} en la posición 2 y un segundo grupo R^{41P} en la posición 4;

5 cada R^{41P} está seleccionado independientemente de alquilo C_{1-2} , alcoxi C_{1-2} o flúor;
 R^J y R^K están seleccionados cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;
alternativamente, R^J y R^K se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar
un heterociclilo de cinco a siete miembros; y
 Pg^1 es un grupo protector de nitrógeno.

11. El proceso según la reivindicación 9, en el que



15 es fenilo, el fenilo está sustituido con un grupo R^{41P} en la posición 2 y un segundo grupo R^{41P} en la posición 4;
cada R^{41P} es metilo; R^J y R^K son cada uno hidrógeno; y Pg^1 es un t-butoxicarbonilo.

12. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, 5-7 y 9-11, en el que X^P está seleccionado de CN, -
C(O)-Cl o -C(O)-O-alquilo C_{1-4} .

20 13. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, 5-7 y 9-11, en el que Y^P está seleccionado de Cl o I.

25

30

35

40

45

50

55

60

65