

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 535 534**

51 Int. Cl.:

C07D 307/92 (2006.01)

C07D 405/06 (2006.01)

C07D 493/10 (2006.01)

C07C 235/28 (2006.01)

C07D 295/18 (2006.01)

C07D 317/72 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.01.2006 E 11178689 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.02.2015 EP 2399912**

54 Título: **Una síntesis exo-selectiva de los análogos de himbacina**

30 Prioridad:

14.01.2005 US 644428 P

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

12.05.2015

73 Titular/es:

**MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)
126 East Lincoln Avenue
Rahway, NJ 07065-0907 , US**

72 Inventor/es:

**THIRUVENGADAM, TIRUVETTIPURAM K.;
LIM, NGIAP KIE;
WANG, TAO;
HUANG, MINGSHENG;
WU, GEORGE G.;
SUDHAKAR, ANANTHA;
GREEN, MICHAEL D. y
KWOK, DAW-IONG**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 535 534 T3

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

DESCRIPCIÓN

Una síntesis exo-selectiva de los análogos de himbacina

5 Campo de la invención

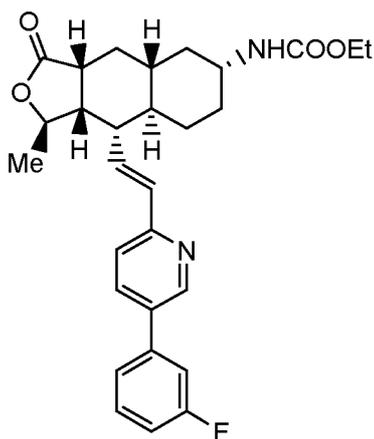
Esta solicitud divulga un proceso novedoso para la síntesis de análogos de himbacina, así como los análogos producidos de este modo. La síntesis transcurre por rutas alternativas que incluyen la ruta cet-al-amida cíclica y la ruta carbamato-amida quiral. Los compuestos producidos de este modo son útiles como antagonistas del receptor de trombina. La invención divulgada en el presente documento está relacionada con aquellas divulgadas en las solicitudes de patente en trámite junto con la presente correspondientes a las solicitudes provisionales de los Estados Unidos con N° de serie 60/643.932; 60/643.927; y 60/644.464, las cuatro solicitudes han sido presentadas en la misma fecha.

15 Antecedentes de la invención

Se sabe que la trombina tiene diversas actividades en diferentes tipos de células y se sabe que los receptores de trombina están presentes en tipos de células tales como plaquetas humanas, células musculares vasculares lisas, células endoteliales y fibroblastos. Los antagonistas del receptor de trombina pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos trombóticos, inflamatorios, ateroscleróticos y fibroproliferativos, así como en otros trastornos en los que la trombina y su receptor juegan un papel patológico. Véase, por ejemplo, el documento U.S. 6.063.847, cuya divulgación se incorpora por referencia.

Un antagonista del receptor de trombina es un compuesto de la fórmula y sales del mismo:

25

**3B**

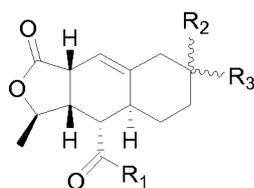
Este compuesto es un antagonista del receptor de trombina biodisponible por vía oral, obtenido a partir de himbacina y su síntesis transcurre a través de una reacción Diels-Alder.

Los procesos para la síntesis de antagonistas del receptor de trombina análogos a himbacina similares, se divulgan en la patente de los Estados Unidos N° 6.063.847, y en la Publicación de los Estados Unidos N° 2004/0216437A1, y la síntesis de la sal bisulfato de un análogo de himbacina en particular se divulga en la Publicación de los Estados Unidos N° 2004/0176418A1, cuyas divulgaciones se incorporan por referencia en el presente documento. La presente invención proporciona un proceso mejorado para preparar antagonistas del receptor de trombina, proporcionando al menos uno de un mayor rendimiento del exo producto deseado mediante la reacción Diels-Alder, una conversión simple y más eficiente de los intermedios de amida a sus correspondientes carboxilatos y la purificación mejorada de los intermedios mediante cristalización.

40

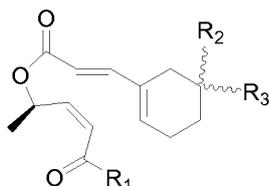
Sumario de la invención

En una realización, la presente invención proporciona un proceso para preparar el Compuesto 1:



1

que comprende la ciclación del Compuesto 2:



2

5 en el que R_1 se selecciona entre NR_5R_6 , R_2 y R_3 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, NHR_7 , OR_8 , $NHC(O)R_4$, y NO_2 , o R_2 y R_3 , tomados junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos, y cada R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y R_8 se selecciona
10 independientemente del grupo que consiste en H, grupos alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo y heteroarilo, o R_5 y R_6 pueden, junto con el nitrógeno al que están unidos, formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos.

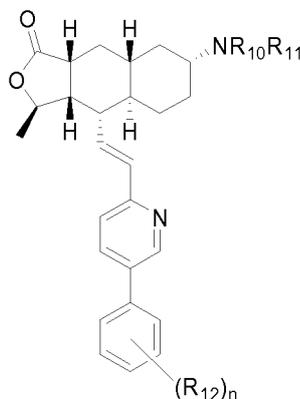
15 En algunas realizaciones, el disolvente se selecciona entre el grupo que consiste en xileno: N-metilpirrolidinona, dimetilsulfóxido, difenil éter, dimetilacetamida y mezclas de los mismos.

En algunas realizaciones, la base se selecciona entre el grupo que consiste en bases orgánicas, inorgánicas y organometálicas.

20 En algunas realizaciones, la base se selecciona entre el grupo que consiste en trietilamina, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno, 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno.

25 En algunas realizaciones, la temperatura está aproximadamente entre 70 °C y aproximadamente 190 °C, preferentemente, entre aproximadamente 80 °C y aproximadamente 170 °C, más preferentemente, entre aproximadamente 100 y aproximadamente 160 °C, aún más preferentemente, entre aproximadamente 120 y aproximadamente 150 °C.

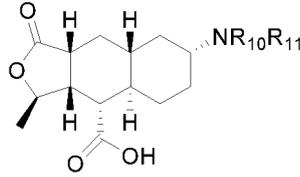
Un proceso ejemplar para preparar el Compuesto 3:



3

30 en el que cada R_{10} y R_{11} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, grupos alquilo, alcoxi, $C(O)R_4$, cicloalquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo y heteroarilo, en el que R_4 se selecciona entre el grupo que consiste en H, grupos alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo y heteroarilo, R_d se selecciona entre el grupo que
35 consiste en halógeno, $-CF_3$, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 y $-COOR_{13}$, en el que R_{13} se selecciona entre el grupo que

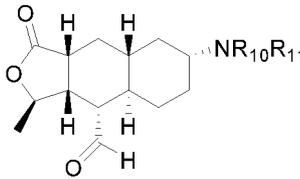
consiste en H, alquilo C₁-C₆, fenilo y bencilo, y n es un número entero que varía de 1 a 5, comprende (a) reducir el Compuesto 1 al Compuesto 4:



4

5

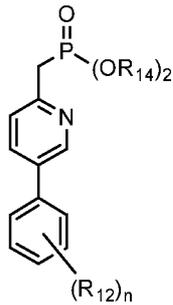
(b) convertir el Compuesto 4 en el Compuesto 5:



5

10

(c) convertir el Compuesto 5 en el Compuesto 3 por reacción con el Compuesto 6,



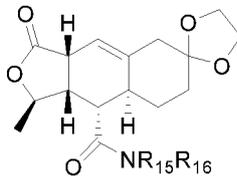
6,

15

en el que R₁₄ se selecciona entre el grupo que consiste en H, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y alilo.

20

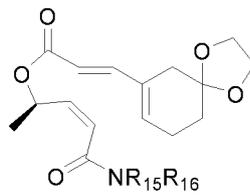
En otra realización, la presente invención proporciona un proceso para preparar el Compuesto 7:



7

25

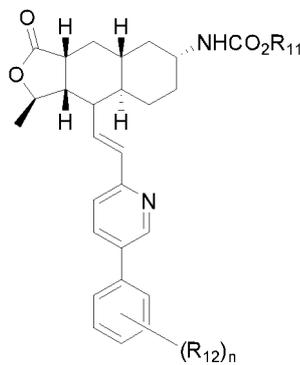
que comprende la ciclación del Compuesto 8:



8

5 en el que cada R_{15} y R_{16} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, grupos alquilo, cicloalquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo y heteroarilo o, cuando se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos.

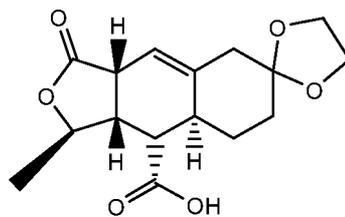
En otra realización, la presente invención proporciona un proceso para preparar el Compuesto **3**:



3A

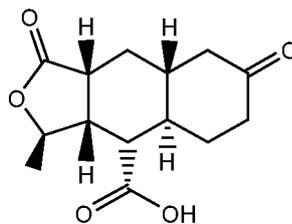
10 en el que R_{11} y R_{12} son como se han definido anteriormente, que comprende:

15 (a) convertir el Compuesto **7** en el Compuesto **14**:



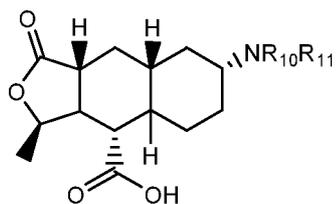
14

20 (b) reducir el Compuesto **14**, seguido de hidrólisis, para producir el Compuesto **15**:



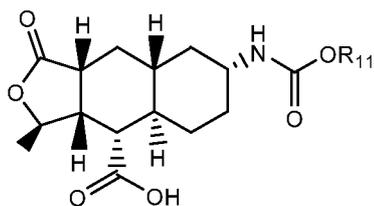
15

25 (c) aminor el Compuesto **15** para producir el Compuesto **4**:



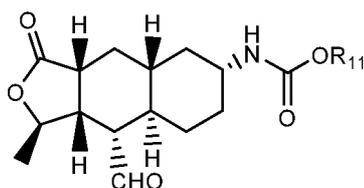
4

- 5 en el que R_{10} y R_{11} son como se han definido anteriormente;
 (d) convertir el Compuesto **4** en el Compuesto **17**:



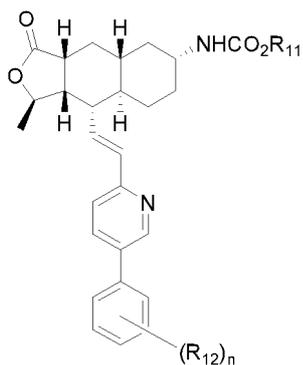
17

- 10 (e) convertir el Compuesto **17** en el Compuesto **18**:



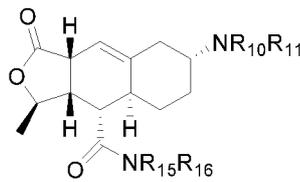
18

- 15 y
 (f) convertir el Compuesto **18** en el Compuesto **3A**:



3A.

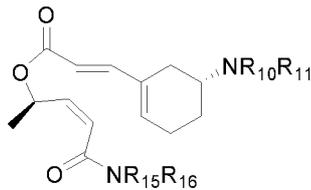
- 20 En otra realización, se proporciona un proceso para preparar el Compuesto **20**:



20

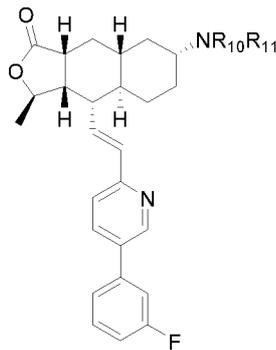
que comprende la ciclación del Compuesto **21**:

5



21

En otra realización, se proporciona un proceso para preparar el Compuesto **3C**:

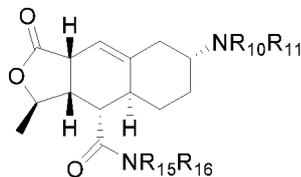


3C

10

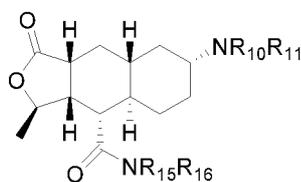
que comprende:

15 (a) reducir el Compuesto **24**:



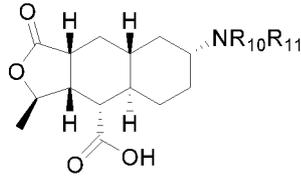
24

20 en el que R₁₀, R₁₁, R₁₅ y R₁₆ son como se han definido anteriormente, para producir el Compuesto **25**:



25

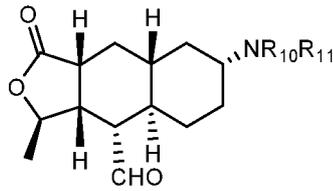
(b) convertir el Compuesto 25 en el Compuesto 4:



4

5

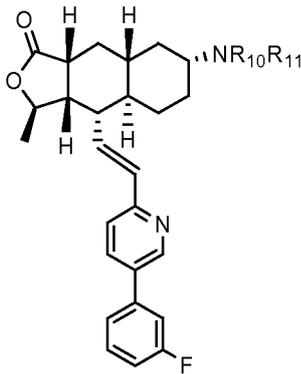
(c) convertir el Compuesto 4 en el Compuesto 5:



5

10

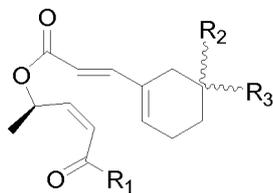
y
(d) convertir el Compuesto 5 en el Compuesto 3C:



3C.

15

En otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de la siguiente fórmula:



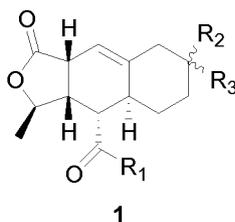
2

20

en la que R₁, R₂ y R₃ son como se han definido anteriormente.

25

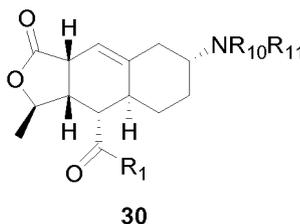
En otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de la siguiente fórmula:



en la que R_1 , R_2 y R_3 son como se han definido anteriormente.

5

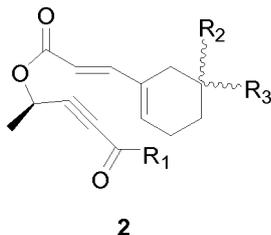
En otra realización más de la presente invención, se proporciona un compuesto de la siguiente fórmula:



10

en la que R_1 , R_{10} y R_{11} son como se han definido anteriormente.

En otras realizaciones adicionales, la invención está dirigida a un compuesto de la siguiente fórmula:



15

en la que R_1 es NR_5R_6 ,

R_2 y R_3 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, NHR_7 , OR_8 y $NHC(O)R_4$, o

20

R_2 y R_3 , tomados junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos, y

cada R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y R_8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, grupos alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo y heteroarilo, o R_5 y R_6 pueden, junto con el nitrógeno al que están unidos, formar un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos,

25

Se tendrá una comprensión adicional de la invención, a partir de la siguiente descripción detallada de la invención.

Descripción de la invención

30

Las siguientes definiciones y términos se usan en el presente documento o son conocidos de otro modo para un experto en la materia. Excepto cuando se indique lo contrario, las definiciones se aplican a toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones. Los nombres químicos, nombres comunes y estructuras químicas pueden usarse de forma intercambiable para describir la misma estructura. Estas definiciones se aplican independientemente de si se usa un término por sí mismo o en combinación con otros términos, a menos que se indique lo contrario. De este modo, la definición de "alquilo" se aplica a "alquilo" así como a las porciones "alquilo" de "hidroxialquilo", "haloalquilo", "alcoxi", etc.

35

A menos que se conozca de otra forma, se indique o se muestre que es el opuesto, el punto de unión para un sustituyente de múltiples términos (dos o más términos que se combinan para identificar un solo resto) a una estructura en cuestión es a través del último término nombrado del sustituyente de múltiples términos. Por ejemplo, un sustituyente cicloalquilalquilo unido a una estructura dirigida a través de la última porción "alquilo" del sustituyente (por ejemplo, estructura-alquil-cicloalquilo).

40

La identidad de cada variable que aparece más de una vez en una fórmula puede seleccionarse independientemente entre la definición para esa variable, a menos que se indique lo contrario.

45

A menos que se indique, se muestre o se conozca que es el opuesto, todos los átomos ilustrados en las fórmulas químicas para compuestos covalentes, poseen valencias normales. Por tanto, átomos de hidrógeno, dobles enlaces, triples enlaces y estructuras de anillo no necesitan expresamente representarse en una fórmula química general.

5 Los dobles enlaces, cuando sea adecuado, pueden representarse por la presencia de paréntesis alrededor de un átomo en una fórmula química. Por ejemplo, una funcionalidad carbonilo, -CO-, pueden representarse en una fórmula química por -C(O)-, o -C(=O)-. Un experto en la materia será capaz de determinar la presencia o ausencia de dobles (y triples enlaces) en una molécula covalentemente enlazada. Por ejemplo, se reconoce fácilmente que una funcionalidad carboxilo puede representarse por -COOH, -C(O)OH, -C(=O)OH o -CO₂H.

10 El término "heteroátomo", como se usa en el presente documento, se refiere a un átomo de nitrógeno, azufre u oxígeno. Los heteroátomos múltiples en el mismo grupo, pueden ser iguales o diferentes.

15 Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático que puede ser lineal o ramificado y comprende de 1 a aproximadamente 24 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo preferidos comprenden de 1 a aproximadamente 15 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo más preferidos comprenden de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. "Ramificado" significa que uno o más grupos alquilo inferior, tales como, metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena de alquilo lineal. El alquilo puede sustituirse con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, arilo, cicloalquilo, ciano, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, amino, -NH(alquilo), -NH(cicloalquilo), -N(alquilo)₂ (alquilos que pueden ser iguales o diferentes), carboxilo y -C(O)O-alquilo. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilo adecuados incluyen, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, heptilo, nonilo, decilo, fluorometilo, trifluorometilo y ciclopropilmetilo.

25 "Alqueno" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático (cadena de carbono lineal o ramificada) que comprende uno o más dobles enlaces en la cadena y que puede conjugarse o no conjugarse. Los grupos alqueno útiles pueden comprender de 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono en la cadena, preferentemente de 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena, y más preferentemente de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. El grupo alqueno puede sustituirse con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, cicloalquilo, ciano y alcoxi. Los ejemplos no limitantes de grupos alqueno adecuados incluyen, etenilo, propenilo, n-butenilo, 3-metilbutenilo y n-pentenilo.

35 Cuando una cadena de alquilo o alqueno se une a otras dos variables y por lo tanto es bivalente, se usan, respectivamente, los términos alquilenilo y alquenenilo.

"Alcoxi" se refiere a un grupo alquil-O- en el que el grupo alquilo es como se ha descrito previamente. Los grupos alcoxi útiles pueden comprender de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de grupos alcoxi adecuados incluyen metoxi, etoxi e isopropoxi. El grupo alquilo del alcoxi está enlazado a un resto adyacente a través del oxígeno del éter.

40 El término "cicloalquilo" como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo carbocíclico químicamente viable, no aromático, estable, saturado, sin sustituir o sustituido que tiene preferentemente de tres a quince átomos de carbono, más preferentemente, de tres a ocho átomos de carbono. El anillo de carbono cicloalquilo radical está saturado y puede condensarse, por ejemplo, benzocondensarse, con uno a dos anillos de cicloalquilo, aromáticos, heterocíclicos o heteroaromáticos. El cicloalquilo puede unirse a cualquier átomo de carbono endocíclico que dé como resultado una estructura estable. Los anillos carbocíclicos preferidos tienen de cinco a seis carbonos. Los ejemplos de radicales cicloalquilo incluyen, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o similares.

50 "Alquino" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático que comprende al menos un triple enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado y que comprende de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquino preferidos tienen de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 átomos de carbono en la cadena; y más preferentemente de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior, tales como, metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena de alquino lineal. Los ejemplos no limitantes de grupos alquino adecuados incluyen, etinilo, propinilo, 2-butinilo, 3-metilbutinilo, n-pentinilo y decinilo. El grupo alquino puede sustituirse con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, arilo y cicloalquilo.

60 El término "arilo" como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo carbocíclico químicamente viable, mono o bicíclico, aromático, sustituido o sin sustituir que tiene de uno a dos anillos aromáticos. El resto arilo tendrá generalmente de 6 a 14 átomos con todos los átomos de carbono sustituibles disponibles del resto arilo estando destinado como posibles puntos de unión. Los ejemplos representativos incluyen, fenilo, toliilo, xililo, cumenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, indenilo o similares. Si se desea, el resto carbocíclico puede sustituirse con entre uno a cinco, preferentemente, uno a tres, restos, tales como, de mono a pentahalo, alquilo, trifluorometilo, fenilo, hidroxilo, alcoxi, fenoxi, amino, monoalquilamino, dialquilamino o similares.

65

"Heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico o multicíclico de aproximadamente 5 a aproximadamente 14 átomos en el anillo, preferentemente aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, en el que uno o más de los átomos en el sistema de anillo es/son átomos distintos del carbono, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre. Los grupos heteroarilo mono y policíclicos (por ejemplo, bicíclico) pueden no sustituirse o sustituirse con una pluralidad de sustituyentes, preferentemente, uno a cinco sustituyentes, más preferentemente, uno, dos o tres sustituyentes (por ejemplo, de mono a pentahalo, alquilo, trifluorometilo, fenilo, hidroxilo, alcoxi, fenoxi, amino, monoalquilamino, dialquilamino o similares). Normalmente, un grupo heteroarilo representa un grupo cíclico químicamente viable de cinco o seis átomos, o un grupo bicíclico químicamente viable de nueve o diez átomos, al menos uno de los cuales es carbono, y que tiene al menos un átomo de oxígeno, azufre o nitrógeno que interrumpe un anillo carbocíclico que tiene un número suficiente de (n) electrones π para proporcionar carácter aromático. Son grupos heteroarilo (heteroaromático) representativos, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, furanilo, benzofuranilo, tienilo, benzotienilo, tiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, isotiazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, oxazolilo, pirrolilo, isoxazolilo, 1,3,5-triazinilo y grupos indolilo.

La expresión "anillo heterocíclico" o "heterociclo," como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo químicamente viable, sin sustituir o sustituido, saturado, insaturado o aromático, que comprende átomos de carbono y uno o más heteroátomos en el anillo. Los anillos heterocíclicos pueden ser monocíclicos o policíclicos. Los anillos monocíclicos preferentemente contienen de tres a ocho átomos en la estructura de anillo, más preferentemente, de cinco a siete átomos. Los sistemas de anillo policíclico que consisten en dos anillos contienen de seis a dieciséis átomos, más preferentemente, diez a doce átomos. Los sistemas de anillos policíclicos que consisten en tres anillos contienen preferentemente de trece a diecisiete átomos, más preferentemente, catorce o quince átomos. Cada anillo heterocíclico tiene al menos un heteroátomo. A menos que se indique lo contrario, los heteroátomos pueden seleccionarse cada uno independientemente entre el grupo que consiste en átomos de nitrógeno, azufre y oxígeno.

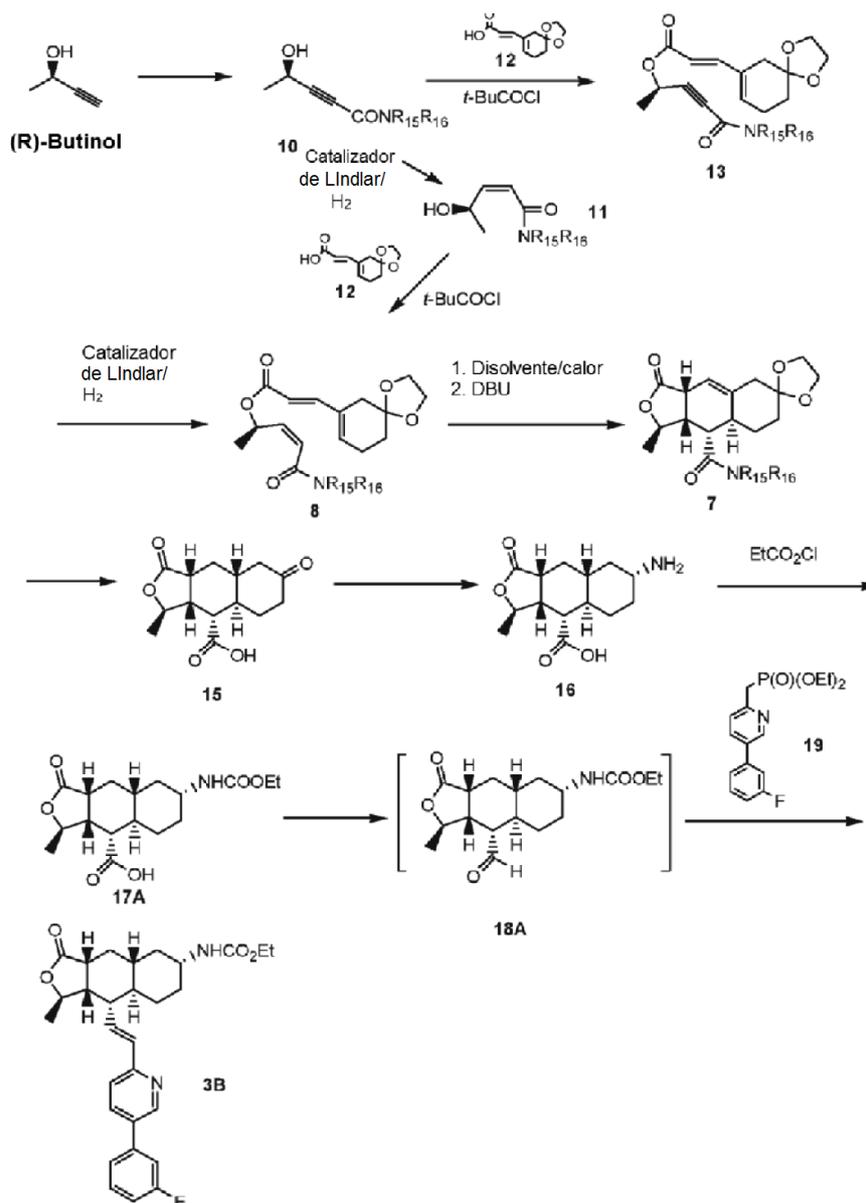
Los términos "Hal," "halo," "halógeno" y "haluro", como se usa en el presente documento, se refieren a un radical de átomo de cloro, bromo, flúor o yodo. Los cloruros, bromuros y fluoruros, son los haluros preferidos.

Se definen las siguientes abreviaturas: ee es exceso enantiomérico; EtOH es etanol; Me es metilo; Et es etilo; Bu es butilo; *n*-Bu es *normal*-butilo, *t*-Bu es *terc*-butilo, OAc es acetato; KO*t*-Bu es *terc*-butóxido potásico; NBS es *N*-bromosuccinimida; NMP es 1-metil-2-pirrolidiona; DMA es *N,N*-dimetilacetamida; *n*-Bu₄NBr es bromuro de tetrabutilamonio; *n*-Bu₄NOH es hidróxido de tetrabutilamonio, *n*-Bu₄NHSO₄ es hidrogenosulfato de tetrabutilamonio y equiv. es equivalentes.

Síntesis general

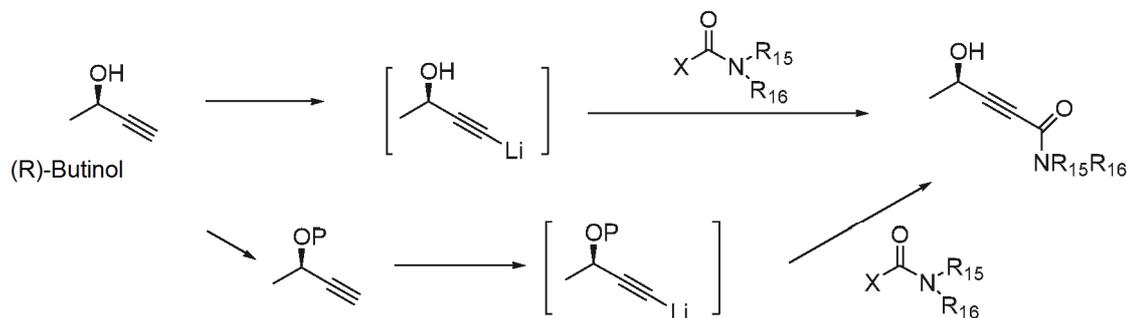
Las siguientes síntesis generales son ilustrativas de procesos específicos descritos en los ejemplos que siguen a continuación.

El siguiente es un esquema general que ilustra la ruta cíclica cetal-amida para la preparación de un análogo de himbacina:

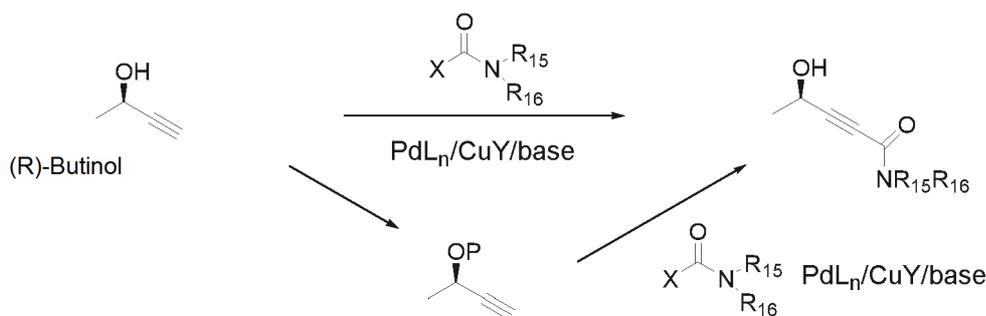


El butinol puede convertirse en la amida 10 por un número de métodos diferentes, dos de los cuales se denominan como Método A y Método B:

Método A:



5 Método B:



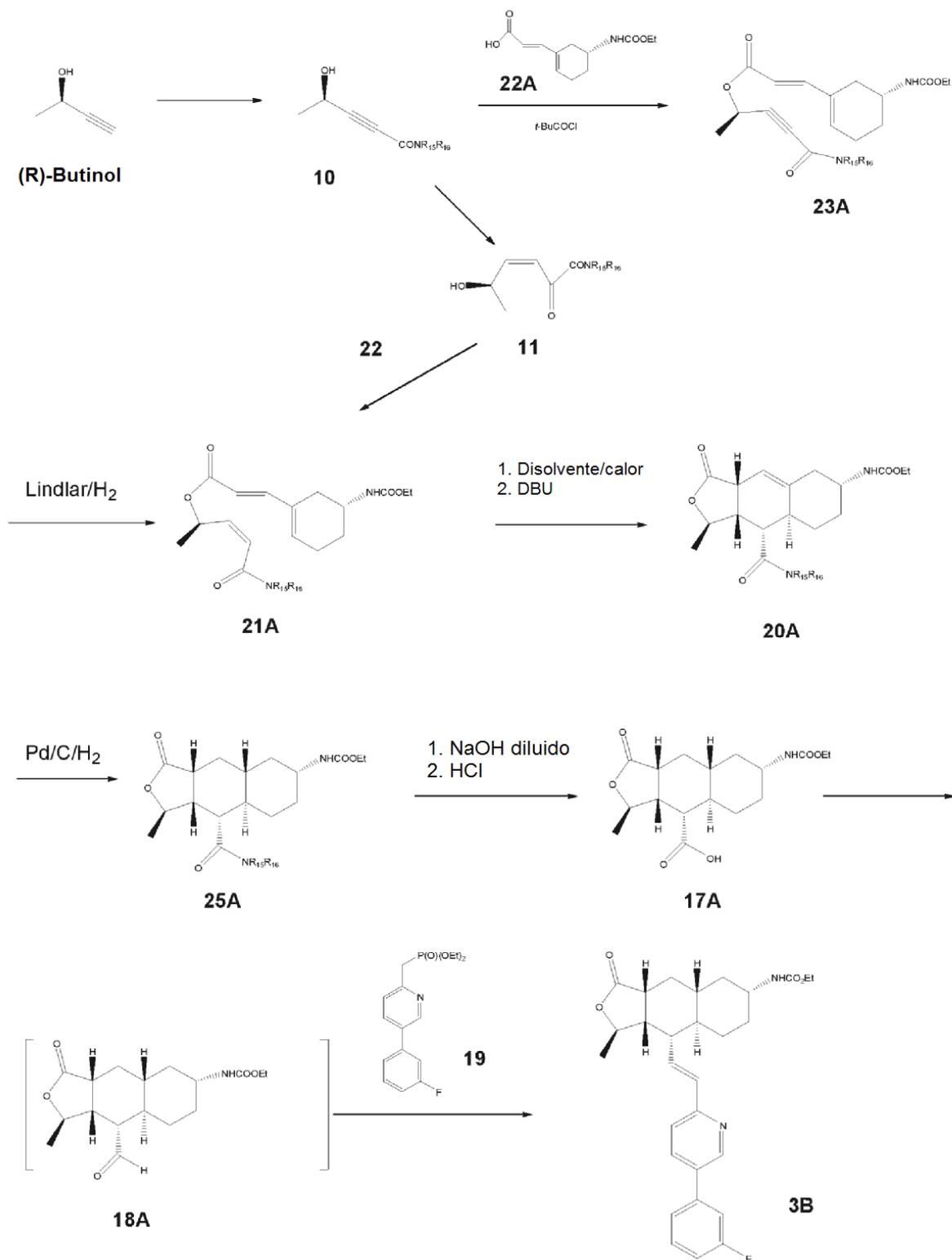
10 P = grupo protector tal como THP, SiR¹R²R³

En cada uno de los Métodos A y B, P es un grupo protector y X es un grupo saliente y se selecciona entre el grupo que consiste en Cl, Br, I y anillos heterocíclicos, L es un ligando y se selecciona entre PR³, en el que R' se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, arilo, alquilarilo y NRⁿ, en el que R" se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, arilo y alquilarilo, Y se selecciona entre el grupo que consiste en Cl, Br, I y R^mCOO, en el que R^m se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, arilo, alquilarilo y arilalquilo, y n varía de 0 a 4.

Hay dos rutas alternativas para el Compuesto **8**; en una ruta, se hace reaccionar la amida **10** con el ácido **12** para producir la amida **13**, que se reduce posteriormente a través del catalizador de Lindlar a la amida **8**. En la segunda ruta, la amida **10** se reduce al alcohol vinílico **11** y se añade una cadena lateral por reacción con el ácido **12** para producir la amida **8**. Después, la amida **8** se cicla mediante una condición de reacción Diels-Alder en un disolvente adecuado (por ejemplo, hidrocarburos, tales como, xileno, N-metilpirrolidiona, dimetilsulfóxido, difenil éter, dimetilacetamida y similares, así como mezclas de los mismos), a temperatura elevada (por ejemplo, de aproximadamente 70 °C a aproximadamente 190 °C, preferentemente de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 170 °C, más preferentemente, de aproximadamente 100 °C a aproximadamente 160 °C, más preferentemente, de aproximadamente 100 °C a aproximadamente 150 °C), para producir una mezcla de isómeros exo y endo. Esta mezcla se trata con una base adecuada para completar la epimerización en la unión de anillo [5,6] al isómero cis (Compuesto **7**). Las bases adecuadas incluyen, a modo de ejemplo no limitante, trietilamina, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno, 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno. El compuesto **7** se reduce posteriormente, por ejemplo, mediante hidrogenación, seguido de hidrólisis para producir el ácido **15**. La hidrogenación se realiza preferentemente en presencia de un catalizador de hidrogenación, por ejemplo, paladio sobre carbono.

Después, el ácido **15** se somete a condiciones de aminación para producir la amina **16**. El grupo amina se convierte posteriormente al carbamato por reacción con un haloformiato de alquilo, por ejemplo, cloroformiato de etilo. Después, el carbamato **17A**, se convierte en el aldehído **18A** correspondiente, que después se hace reaccionar con el éster de fósforo **19** para producir el análogo de himbacina **3B**.

Otra ruta al análogo de himbacina **3B** es la ruta carbamato quiral-amida, resumida como sigue a continuación:



- 5 En la ruta carbamato quiral-amida, la amida **10** puede convertirse en la carbamato-amida **21A** a través de cualquiera de las dos rutas. En la primera ruta, se hace reaccionar la amida **10** con el carbamato-ácido **22A** para producir la amida **23A**, que se reduce posteriormente a la carbamato-amida **21A**. Después, la carbamato-amida **21A** se cicla mediante la reacción Diels-Alder (como se ha descrito anteriormente con respecto a la ciclación y posterior tratamiento de la base del Compuesto **8**) para producir el Compuesto **20A**.
- 10 La carbamato-amida **20A** se hidrogena, preferentemente en presencia de un catalizador de hidrogenación, para reducir el doble enlace carbono-carbono para producir el Compuesto **25A**. La amida **25A** se convierte en el

Compuesto **17A** por reacción con una solución diluida de una base fuerte, seguido de acidificación con un ácido mineral, por ejemplo, ácido clorhídrico. Después, el carbamato del ácido **17A**, se convierte en el aldehído **18A** correspondiente, que después se hace reaccionar con el éster fosfato **19** para producir el análogo de himbacina **3B**.

- 5 Las condiciones experimentales divulgadas en el presente documento son condiciones preferidas y un experto ordinario en la materia puede modificarlas para alcanzar los mismos productos.

Ejemplos

- 10 **General.** A menos que se especifique lo contrario, todas las reacciones se realizaron en atmósfera de nitrógeno. 3-Butin-2-ol, hexametildisilazano, yoduro de cobre, trifenilfosfina, cloruro de difenilcarbamil, cloruro de dimetilcarbamil, cloruro de 4-morfolincarbonilo, cloruro de diisopropilcarbamil, cloruro de trimetilacetilo, 4-(dimetilamino)piridina, quinolina y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno se adquirieron de Aldrich. El catalizador de Lindlar (Pd al 5 %/CaCO₃ envenenado con Pb) se adquirió de Johnson Matthey/Alfa Aesar, y platino sobre carbono (Pt al 5 % en peso, al 50 % de humedad) de Engelhard. n-Butillitio (2,5 M en hexano), trietilamina y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) se adquirieron de Acros. (R)-3-Butin-2-ol, y EDCI.HCl se adquirieron de proveedores comerciales. Los disolventes y el gas de hidrógeno (grado UHP) se adquirieron de proveedores comerciales (Acros/Fisher y Airgas) y se usaron sin purificaciones adicionales. Se registraron espectros de RMN en un espectrómetro Bruker 400 MHz. Se realizaron análisis de HPLC en un Waters 2690 Alliance equipado con Detector de Matriz de Fotodiodos Waters 996.

Condiciones de HPLC:

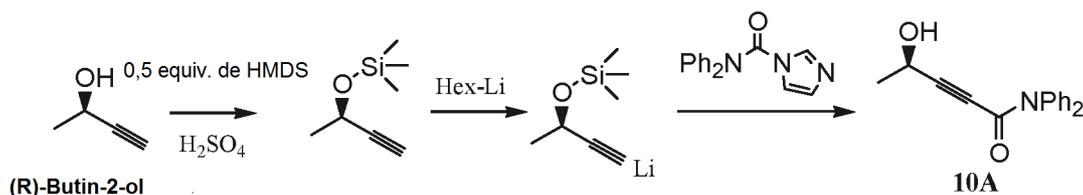
- 25 Columna Waters Symmetry® C-18 (3,9 x 150 mm) (WAT046980)
Fase móvil Acetonitrilo : Agua con ácido trifluoroacético al 0,1 % (TFA)

Programa de gradiente	Tiempo (min)	% de Acetonitrilo	% de agua con TFA al 0,1 %
	0	30	70
	14	30	70
	16	60	40
	25	60	40
	30	30	70
<u>Programa de gradiente 2</u>	0	45	55
	15	60	40
	25	45	55
Programa isocrático	0	40	60
	30	40	60

Detección

detector de matriz de fotodiodos Waters 996

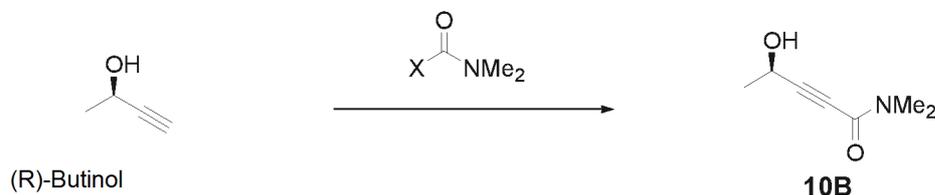
Ejemplo 1 - Preparación de Amida-Método A



- 30 Los siguientes procedimientos pueden hacerse funcionar en el butin-2-ol de partida racémico o enantioméricamente puro. A una solución en agitación de ácido sulfúrico (conc., 40 μ l) en THF (240 ml), se le añadieron secuencialmente (R)-3 butin-2-ol (40 g, 0,57 mol) y después hexametildisilazano (49,6 g, 0,31 mol) a temperatura ambiente. La solución se calentó a reflujo durante 3-4 horas y después se enfrió lentamente a -40 °C. La mezcla resultante se cargó lentamente en hexillitio (2,5 M en hexano, 249 ml, 0,62 mol) mientras se mantenía la temperatura a -40 °C. Esta solución y una solución de difenilcarbamilimidazol (180 g, 0,68 mol) en un disolvente mixto THF (1088 ml) y tolueno (435 ml), se mezclaron usando bombas en un mezclador estático enfriado y se inactivó directamente en ácido sulfúrico 5 N (560 ml, ~5 °C). La solución inactivada se calentó a 25 °C y se agitó durante 1 hora. La fase orgánica se separó, se lavó con ácido sulfúrico 5 N (80 ml) y después dos veces con salmuera al 10 % (200 ml cada vez). El pH de la salmuera lavada final se ajustó a 5-7 con una solución de NaHCO₃ al 5 %. Después, se destiló la fase orgánica y se reemplazó por tolueno (440 ml). La solución de tolueno se añadió a heptano (400 ml) a 85 °C, se enfrió lentamente a 20 °C y se filtró. La torta de filtrado se lavó con una solución mixta de tolueno (80 ml) y heptano (80 ml). Después, la torta se secó en un horno de vacío a 50 °C para proporcionar el compuesto del título con un rendimiento molar del 84 % (120,6 g, pureza del 99 %). Pf 105 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,04 (d, J = 6,4 Hz, 3H), δ 4,27 (d c, J = 5,6 Hz,

6,4 Hz, 1H), δ 5,49 (d, J = 5,6 Hz, 1H), δ 7,2-7,5 (m, 10H). RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ 23,7, 56,3, 76,9, 96,4, 126,8, 127,0, 128,5, 129,2, 129,4, 129,6, 141,5, 142,2, 152,9.

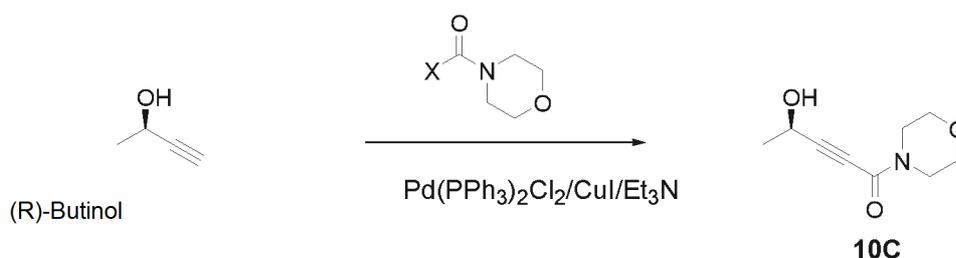
Ejemplo 2 - Preparación de Dimetilamida 10B



10 (1) Realizado mediante el Método A descrito anteriormente. En un procedimiento análogo a la síntesis de **10A** anterior, el experimento realizado dio un rendimiento del 32,1 % tras el aislamiento por cromatografía en columna. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4,69 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,17 (d, 1H), 2,98 (s, 3H), 1,55 (d, 3H).

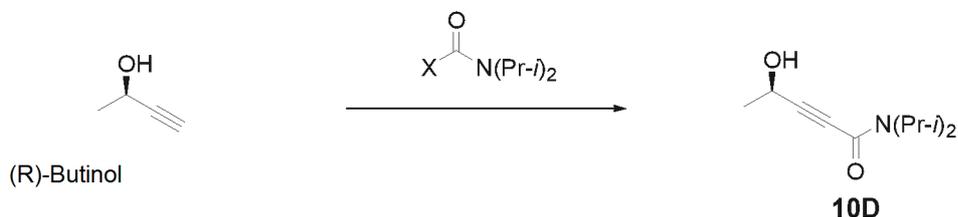
(2) Realizado mediante el Método B descrito anteriormente. En un procedimiento análogo a la síntesis de morfolinamida, el experimento realizado dio un rendimiento de solución del 61,7 % (mediante ensayos de RMN H) después de 4 días a 55 °C.

Ejemplo 3 - Procedimientos Representativos para el Método B - Preparación de 4-Morfolinamida



20 A 10 g (143 mmol) de (R)-3-butin-2-ol, se le añadieron 0,82 g (4,3 mmol) de CuI, 1,0 g (3,8 mmol) de PPh_3 , 1,57 g de (2,23 mmol $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$), 21,34 g (143 mmol) de cloruro de 4-morfolinocarbonilo, 100 ml de THF y 60 ml de trietilamina. La mezcla se calentó a 55 °C y se mantuvo a esta temperatura toda una noche. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de celite y se concentró hasta dar un aceite (32,0 g). El aceite se purificó a través de una columna de SiO_2 y se cristalizó de TBME para dar 9,0 g de **10C**, en forma de cristales de color blanquecino. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4,67 (c, 1H, J = 6,6 Hz), 3,72 (m, 4H), 3,66 (m, 4H), 3,39 (m, 1H), 1,52 (d, 3H, J = 6,6 Hz).

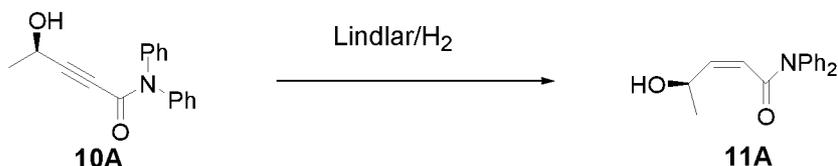
Ejemplo 4 - Preparación de 10D mediante el Método A



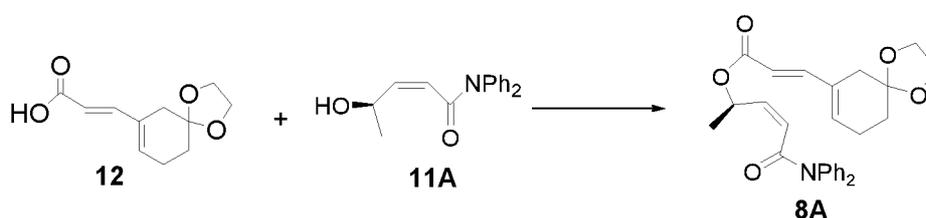
35 A 22 g (314 mmol) de (R)-3-butin-2-ol, se le añadieron 1,62 g (8,51 mmol) de CuI, 2,0 g (7,62 mmol) de PPh_3 , 3,05 g de (4,33 mmol $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$), 46,7 g (285 mmol) de cloruro de diisopropilcarbamoilo, 200 ml de THF y 120 ml de trietilamina. La mezcla se calentó a 57 °C y se mantuvo a esta temperatura durante una noche. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de celite y se concentró hasta dar un aceite. La pureza de este aceite fue del 42,6 % y el rendimiento fue del 48 %. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4,65 (c, 1H, J = 6,7 Hz), 4,55 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 1,50 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 1,35 (d, 6H, J = 6,8 Hz), 1,23 (d, 6H, J = 6,8 Hz).

40

Ejemplo 5 - Preparación de 11 mediante Reducción de Lindlar



- 5 A una suspensión de **10A** (14,9 g, 56,2 mmol) y catalizador de Lindlar (Pd al 5 %/CaCO₃, 0,50 - 0,75 g) en 200 ml de acetato de etilo, se le añadió gas de hidrógeno (1 atm, mediante un globo). La mezcla se agitó a temperatura ambiente y se controlaron en intervalos durante el progreso de la reacción por RMN H. Tras la finalización de la reacción, la mezcla se filtró para retirar los catalizadores y se concentró en un evaporador rotatorio (35 °C, 85 mbar) para dar
- 10 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,24 - 7,38 (m, 10H), 6,10 (c, 1H), 5,84 (dd, 1H), 4,88 (m, 1H), 4,59 (d, 1H), 1,36 (d, 3H).

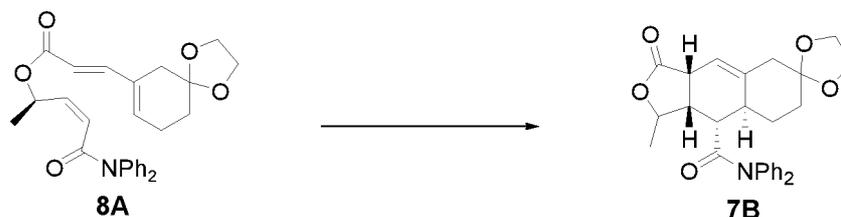
Ejemplo 6 - Preparación de **8A**

- 15 (1) Mediante método de anhídrido mixto. El acoplamiento al ácido de cadena lateral se realizó con 2,0 g del material anterior como sigue a continuación: a una solución de **12** (2,4 g, 11,3 mmol) en 20 ml de THF, se le añadió trietilamina (3,7 ml, 26,3 mmol) a temperatura ambiente. La solución de color pardo resultante se calentó a 0 °C, y se añadió lentamente cloruro de trimetilacetilo (1,3 ml, 10,8 mmol) durante 5 minutos. La mezcla se agitó durante 1 hora. Después, se añadieron 4-dimetilaminopiridina (0,04 g, 0,3 mmol) y alcohol vinílico (2,0 g, 7,5 mmol). Después de 18 horas a 0 °C, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se inactivó con 30 ml de agua. Se añadió tolueno (10 ml) para formar una fracción. La fase orgánica superior se lavó adicionalmente con 40 ml de una solución al 2,5 % de hidróxido de amonio, y 30 ml de una solución al 10 % de cloruro sódico antes de concentrarse
- 20 en el evaporador rotatorio (35 °C, 50 mbar). La purificación se realizó en un aparato de cromatografía ultrarrápida Biotage equipado con un cartucho de sílice de 90 g. Después de eluir con 1 l de acetato de etilo al 25 %/heptano y 0,5 l de acetato de etilo al 30 %/heptano, se recogieron las fracciones puras. Tras concentrarse, se obtuvieron 1,6 g de aceite transparente (rendimiento del 49,9 %). Tiempos de retención de HPLC (254 nm): **12**, 1,9 min; **11A**, 4,0 min; anhídrido mixto, 9,4 min; **8A**, 16,7 min. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,37 - 7,45 (m, 11H), 6,37 (m, 1H), 6,26 (m, 1H), 5,84 - 5,96 (m, 3H), 4,08 (m, 4H), 2,49 (m, 4H), 1,88 (m, 2H), 1,58 (d, 3H).

- 25 (2) Vía química EDCI. A una suspensión de **10A** (25,0 g, 94,2 mmol) y catalizador de Lindlar (Pd al 5 %/CaCO₃, 0,25 - 1,75 g) en 200 ml de acetato de etilo, se le añadió gas de hidrógeno (0,69 MPa (100 psi), instrumento Parr). La mezcla se agitó a temperatura ambiente y se controlaron en intervalos durante el progreso de la reacción por RMN H. Tras la finalización de la reacción, la mezcla se filtró para retirar los catalizadores, se lavó adicionalmente
- 30 con 30 ml de acetato de etilo y se concentró en un evaporador rotatorio (25 °C, 35 mbar) para dar 25,8 g de aceite de color pardo. Este alcohol cis-vinílico en bruto, se usó directamente en la etapa de síntesis posterior.

- 35 El acoplamiento al ácido de cadena lateral se realizó como sigue a continuación: a una solución de alcohol cis-vinílico, **11A** (23,8 g, 113 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (5,8 g, 47 mmol) en 250 ml de cloruro de metileno, se le añadió EDCI.HCl (21,7 g, 113 mmol) a 0 °C. Después, la mezcla se agitó durante 17 horas a 0 °C, después de lo cual, el análisis por HPLC mostró < 0,5 % de alquenol restante. La mezcla se calentó a temperatura ambiente, y se inactivó con 200 ml de ácido sulfúrico 1 N. La fase orgánica superior se lavó con una mezcla de 50 ml de una solución saturada de bicarbonato sódico y 50 ml de agua para ajustar el pH a 8. Tras concentrarse, se obtuvieron 58,1 g de aceite de color pardo oscuro. La purificación se realizó en un aparato de cromatografía ultrarrápida Biotage 75 equipado con un cartucho de sílice de 800 g. El producto en bruto se cargó directamente en la columna como un aceite, y se lavó
- 40 adicionalmente 2 x con 20 ml de tolueno. Las fracciones puras se recogieron después de eluir con 10 l de acetato de etilo al 25 %/heptano. Tras concentrarse, se obtuvieron 21,6 g de aceite de color amarillo pálido (rendimiento del 49,9 %).

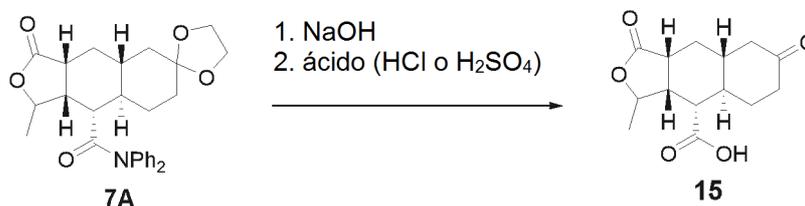
50

Ejemplo 7 - Reacción de Diels-Alder

5 Ciclación Diels-Alder a 7B. Una solución de 8A (21,6 g, 47,0 mmol) en 130 ml de o-xileno, se calentó a reflujo (147 °C) durante 16 horas, después de lo cual se enfrió a 40 °C, y se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) (0,30 g, 1,9 mmol). Después de 2 horas, el análisis de RMN H mostró que la epimerización se había completado y una proporción de 94:6 para el isómero exo/endo. El calentamiento se detuvo y la solución se lavó con 50 ml de ácido sulfúrico 1 N para purgar 1,8-diazabicyclo[5.4.0] undec-7-eno. Un segundo lavado con 50 ml de una solución saturada de bicarbonato sódico ajustó de nuevo el pH a neutro. La fase orgánica se concentró en un evaporador rotatorio (55 °C, 25 mbar) para dar 36 g de aceite de color pardo, que se cargaron en un cartucho de sílice de 800 g en un aparato de cromatografía ultrarrápida Biotage 75 y se lavó 2 x con 20 ml de o-xileno. Las fracciones puras se obtuvieron después de eluir con 15 l de acetato de etilo al 40 %/heptano. Tras concentrarse, se obtuvieron 18,6 g de un sólido de color blanco (rendimiento del 86,1 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,23 - 7,47 (m, 10H), 5,29 (s, 1H), 4,73 (m, 1H), 3,98 (m, 4H), 3,02 (d, 1H), 2,76 (m, 2H), 2,49 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 2,11 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,56 (d, 3H), 1,24 (m, 1H).

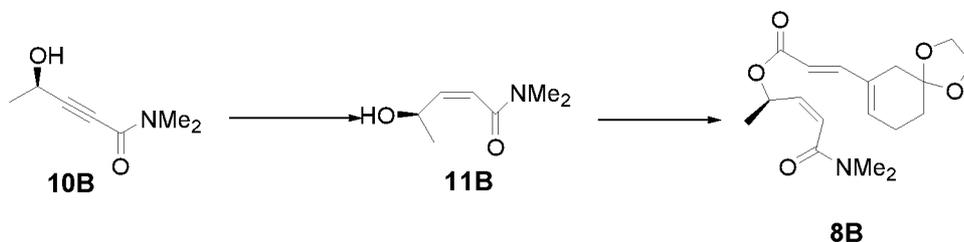
Ejemplo 8 - Preparación de 7C

20 A una suspensión de **7B** (18,6 g, 40,5 mmol) y Pt al 5 % sobre carbono (9,3 - 18,6 g) en 110 ml de acetato de etilo, se le añadió gas de hidrógeno (0,69 MPa (100 psi), mediante un instrumento Parr). La mezcla se agitó a temperatura ambiente y se controló en intervalos durante el progreso de la reacción por HPLC. Después de 37 horas, la RMN H mostró que quedaba aproximadamente un 10 % de **7B**. La mezcla se filtró para retirar los catalizadores, se lavó adicionalmente con 100 ml de acetato de etilo y se concentró en un evaporador rotatorio (30 °C, 40 mbar) para dar 19,3 g de aceite transparente. Una porción de este (17,6 g) se redisolvió en 110 ml de acetato de etilo y se volvió a someter a hidrogenación por adición de Pt al 5 % sobre carbono (9,3 g) y gas de hidrógeno (0,69 MPa (100 psi), mediante un instrumento Parr). Después de 24 horas, el análisis de HPLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla se filtró y se lavó adicionalmente con 50 ml de acetato de etilo y se concentró en un evaporador rotatorio (30 °C, 60 mbar) para dar 20,6 g de aceite transparente. Tras reposar durante una noche, se formaron cristales. La sonicación adicional (durante 2 minutos) y concentración (30 °C, 30 mbar) dieron 17,9 de un sólido de color blanco. Una porción del material en bruto (2,0 g) se volvió a disolver en 5 ml de cloruro de metileno, se cargó en un cartucho de gel de sílice de 90 g en un aparato de cromatografía ultrarrápida Biotage y se lavó 2 x con 5 ml de cloruro de metileno. Las fracciones puras se recogieron después de eluir con 2 l de acetato de etilo al 45 %/heptano. Tras la concentración en un evaporador rotatorio (30 °C, 60 mbar), se obtuvo un sólido de color blanco (1,5 g) (rendimiento del 78,7 %). Tiempos de retención de HPLC (254 nm): **7B**, 7,4 min; **7C**, 6,8 min. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,23 - 7,56 (m, 10H), 4,92 (m, 1H), 3,93 (m, 4H), 2,54 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,69 (m, 3H), 1,56 (d, 3H), 1,29 (m, 4H).

Ejemplo 9 - Preparación de 15:

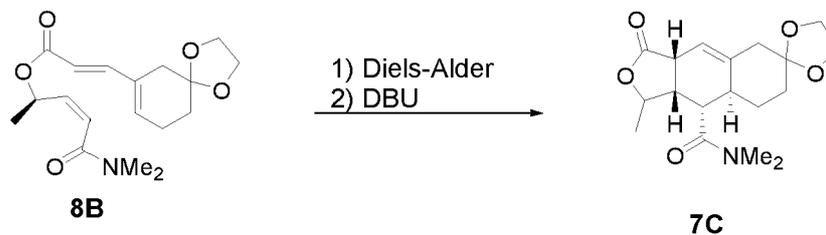
Se mezclaron 50 mg del Compuesto **7A** con 2 ml de una solución ac. al 20 % de NaOH, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A esta mezcla se le añadieron 2,5 ml de HCl ac. al 50 % y se continuó agitando durante 30 min más. El Compuesto **15** se extrajo con TBME (4 ml) y la estructura se confirmó por RMN.

5 Ejemplo 10 - Preparación de **8A**



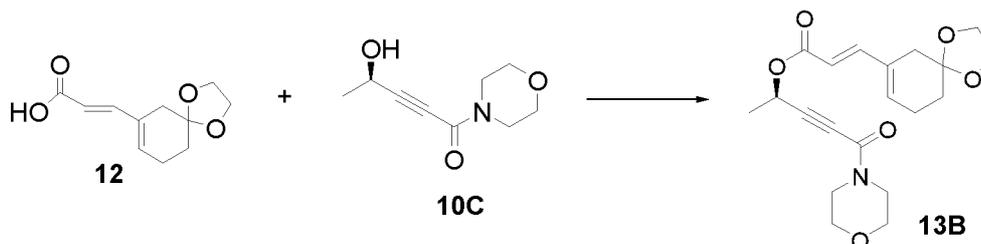
10 En un procedimiento análogo a la síntesis del éster **8A** anterior, mediante química de anhídrido mixta, el experimento realizado en **12** (1,0 g, 7,1 mmol) y el Compuesto **11B**, dio 1,3 g del éster **8B** (aceite de color amarillo transparente, rendimiento del 54,9 % RMN ¹H del intermedio alcohol vinílico (CDCl₃, 400 MHz): 6,13 (m, 2H), 4,88 (d, 1H), 4,64 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 1,36 (d, 3H).

15 Ejemplo 11 - Preparación de **7C**



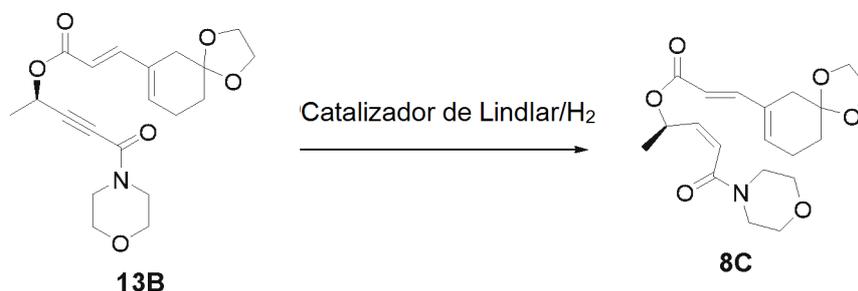
20 Ciclación de Diels-Alder a **7C**. En un procedimiento análogo a la síntesis de **7B**, el experimento realizado en **8B** (0,30 g, 0,89 mmol) mostró una proporción 90:10 de isómero exo/endo por RMN H. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 5,36 (s, 1H), 4,58 (m, 1H), 3,94 (m, 4H), 3,31 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,81 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,39 (s, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,26 (d, 3H), 1,12 (m, 1H).

25 Ejemplo 12 - Preparación de **13B**:

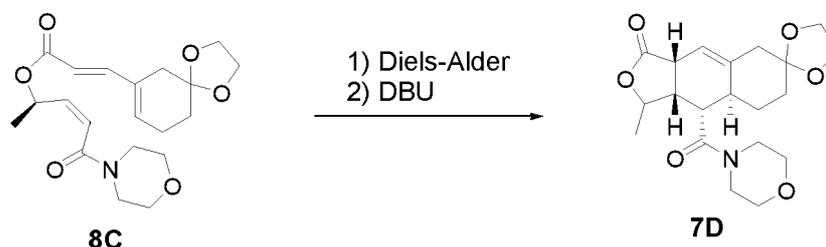


30 En un procedimiento análogo a la síntesis de **8A**, el experimento realizado en la amida de alquínol **10C** (5,4 g, 29,5 mmol) dio 8,2 g de aceite de color amarillo (rendimiento del 73,9 % después de restar tolueno al disolvente). Tiempos de retención de HPLC (programa de gradiente 2,254 nm). **12**, 1,9 min; **13B**, 3,6 min; anhídrido mixto, 9,3 min. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,41 (d, 1H), 6,25 (m, 1H), 5,76 (d, 1H), 5,63 (c, 1H), 4,01 (m, 4H), 3,72 (m, 4H), 3,68 (m, 4H), 2,48 (d, 2H), 2,40 (s, 2H), 1,80 (t, 2H), 1,59 (d, 3H).

35

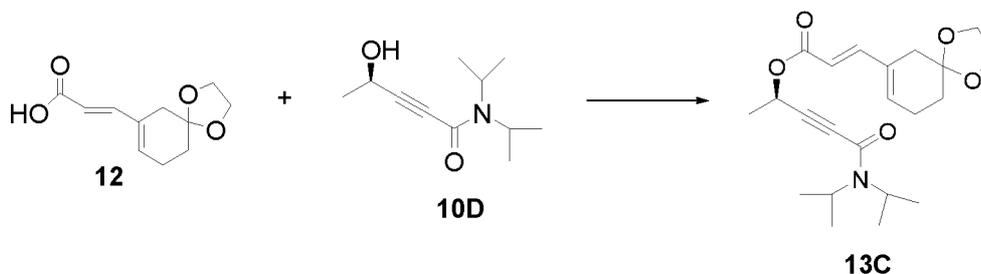
Ejemplo 13 - Preparación de **8B**

5 A una suspensión de **13B** (3,9 g, 10,4 mmol), quinolina (0,37 ml, 3,0 mmol) y catalizador de Lindlar (Pd al 5 %/CaCO₃, 0,34 - 0,85 g) en 20 ml de tolueno, se le añadió gas de hidrógeno (1 atm, mediante un globo). La mezcla se agitó a temperatura ambiente y se controló en intervalos durante el progreso de la reacción por HPLC. Tras la finalización de la reacción (< 4 % de **13B** en análisis de HPLC), la mezcla se filtró para retirar los catalizadores, y se usaron 2 x 15 ml de tolueno para enjuagar adicionalmente los materiales restantes. El filtrado se lavó dos veces con 15 ml de una solución 0,5 N de ácido clorhídrico (para purgar quinolina) y después se neutralizó mediante un lavado adicional con 15 ml de una solución saturada de bicarbonato sódico y 15 ml de agua. La fase orgánica aislada se concentró en un evaporador rotatorio (40 °C, 26 mmHg) para dar 3,7 g de aceite transparente (rendimiento del 94,2 %). Tiempos de retención de HPLC (programa de gradiente, 254 nm). **8C**, 8,5 min; **13B** 14,1 min. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,36 (d, 1H), 6,19 (m, 1H), 6,07 (d, 1H), 5,87 (m, 2H), 5,74 (d, 1H), 4,01 (m, 4H), 3,82 (m, 1H), 3,72 (m, 4H), 3,53 (m, 3H), 2,46 (d, 2H), 2,39 (s, 2H), 1,79 (t, 2H), 1,46 (d, 3H).

Ejemplo 14 - Preparación de **7C** mediante Reacción de Diels-Alder

20 En un procedimiento análogo a la síntesis de **7**, el experimento realizado en **8C** (3,4 g, 9,0 mmol) mostró una proporción exo/endo de 91:9 después de la epimerización por RMN H. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida Biotage se obtuvieron 2,9 g de aceite transparente (rendimiento del 85,2 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 5,36 (s, 1H), 4,59 (m, 1H), 3,96 (m, 5H), 3,60 - 3,72 (m, 7H), 3,52 (m, 2H), 3,37 (d, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,40 (s, 1H), 2,37 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,76 (m, 2H), 1,30 (d, 3H), 1,13 (m, 1H).

El Compuesto **7D** se redujo siguiendo procedimientos similares a los descritos para la conversión de **7B** a **7C**.

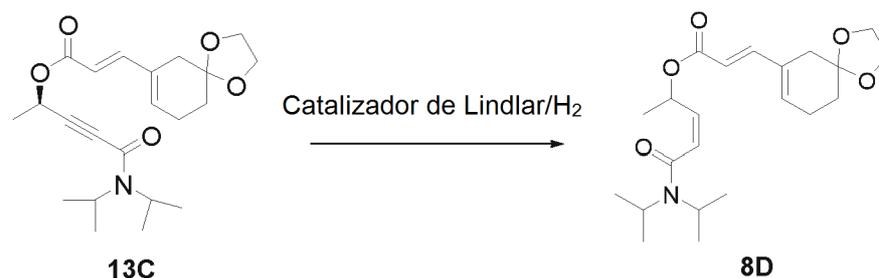
Ejemplo 15 - Preparación de **13C**

35 A una solución de **12** (16,6 g, 79 mmol) en 100 ml de tolueno, se le añadió trietilamina (25,7 ml, 185 mmol) y la suspensión resultante se enfrió a 0 °C. La formación del anhídrido mixto se inició mediante la adición de cloruro de trimetilacetilo (9,4 ml, 76 mmol) realizado lentamente durante 10 minutos y se completó mediante agitación a 0 °C durante 30 minutos. Después, se añadieron cantidades catalíticas de 4-(dimetilamino)piridina (0,26 g, 2 mmol) y alcohol **10D** (10,4 g, 53 mmol) en la mezcla, seguido de 100 ml de tetrahidrofurano para lavar los reactivos restantes.

Después de agitar durante 18 horas a 0 °C, se retiró la refrigeración y la mezcla de reacción se concentró en un evaporador rotatorio (30 °C, 26 mmHg) para producir 73 g de aceite de color pardo.

La purificación se realizó en un aparato de cromatografía ultrarrápida Biotage equipado con un cartucho de sílice de 800 g. El material en bruto se convirtió en una suspensión con 25 ml de heptano, cargada en una columna y se lavó con cloruro de metileno (10 ml). Las fracciones puras se retiraron después de eluir con 10 L de acetato de etilo al 25 % en heptano y 5 L de acetato de etilo al 20 % en heptano. Tras concentrarse, se obtuvo el Compuesto **13C** en forma de un aceite de color amarillo. Tiempos de retención de HPLC (programa de gradiente, 254 nm). **12**, 3,1 min; **13C**, 20,9 min. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,40 (d, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,76 (d, 1H), 5,64 (c, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,02 (m, 4H), 3,66 (m, 1H), 2,47 (d, 2H), 2,40 (s, 2H), 1,80 (t, 2H), 1,57 (d, 3H), 1,37 (d, 6H), 1,26 (dd, 6H).

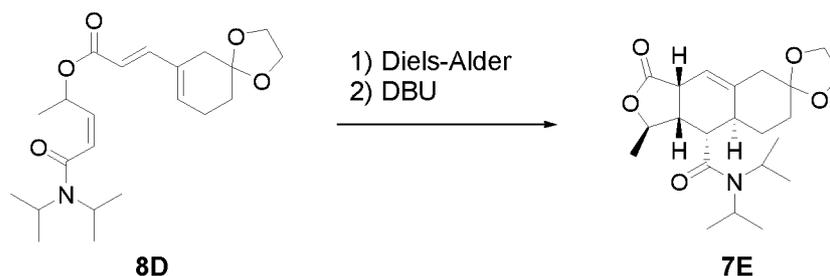
Ejemplo 16 - Preparación de **8D**



A una suspensión de **13C** (6,6 g, 17 mmol), quinolina (0,61 ml, 5 mmol) y catalizador de Lindlar (Pd al 5 %/CaCO₃, 0,34 - 0,66 g) en 66 ml de tolueno, se le añadió gas de hidrógeno (1 atm, mediante un globo). La mezcla se agitó a temperatura ambiente y se controló en intervalos durante el progreso de la reacción por HPLC. Después de la finalización de la reacción (aproximadamente 3 horas), la mezcla se lavó con 33 ml de una solución 1 N de ácido clorhídrico para retirar la quinolina.

La purificación adicional en un aparato de cromatografía ultrarrápida Biotage se realizó cargando la mezcla en un cartucho de sílice de 40 g y se lavaron los materiales restantes adicionalmente 2 x con 15 ml de tolueno. Las fracciones puras se recogieron después de eluir con 500 ml de acetato de etilo al 30 % en heptano. Tras concentrarse, se obtuvo 7,3 g de aceite de color amarillo (**8D**) (residuales del 95 % después de restar el tolueno residual). Tiempos de retención de HPLC (programa de gradiente, 254 nm): tolueno, 18,9 min; **8D**, 20,3 min; **13C**, 20,9 min. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,34 (d, 1H), 6,17 (m, 1H), 6,09 (d, 1H), 5,79 (m, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,72 (dd, 1H), 4,02 (m, 5H), 3,54 (m, 1H), 2,45 (d, 2H), 2,39 (s, 2H), 1,79 (t, 2H), 1,48 - 1,41 (m, 9H), 1,24 (d, 3H), 1,18 (d, 3H).

Ejemplo 17 - Preparación de **7E**



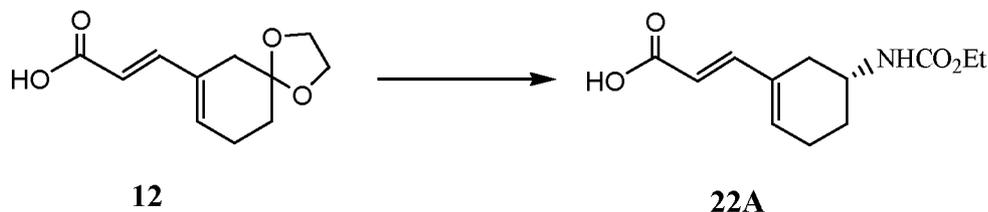
Una solución de **8D** (2,8 g, 7,2 mmol) en 28 ml de o-xileno en un tubo cerrado herméticamente de 100 ml se calentó a reflujo (147 °C) durante 16 horas. Tras enfriarse por debajo de 50 °C, se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,04 g, 0,3 mmol) y la solución se agitó adicionalmente a 70 °C durante 4 horas para completar la epimerización. La RMN H (CDCl₃, 400 MHz) mostró una proporción de 98:2 del isómero exo/endo (a partir de la señal de protones de lactona a δ 4,93 frente a 4,65 ppm).

El producto se purificó mediante un aparato de cromatografía ultrarrápida Biotage equipado con un cartucho de sílice de 90 g. La solución del producto en bruto se cargó directamente en la columna, y se lavó adicionalmente 2 x con 10 ml de tolueno. Las fracciones puras se recogieron después de eluir con 1,5 l de etanol al 25 % en tolueno. Después de concentrarse en un evaporador rotatorio (40 °C, 26 mmHg), se obtuvo un aceite de color amarillo (3,3 g) (rendimiento del 86 % después de restar el tolueno residual). Tiempos de retención de HPLC (programa de gradiente, 215 nm) δ **7E**, 18,3 min. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 5,38 (s, 1H), 4,66 (m, 1H), 3,98 (m, 4H), 3,44 (s, 1H), 3,36 (d, 1H), 2,72 (m, 2H),

2,41 (s, 2H), 2,37 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,42 (t, 6H), 1,37 (d, 3H), 1,30 (d, 3H), 1,20 (d, 3H), 1,25 - 1,17 (m, 2H).

5 El Compuesto **7E** se redujo siguiendo los mismos procedimientos que como se han descrito para la conversión de **7B** a **7C**.

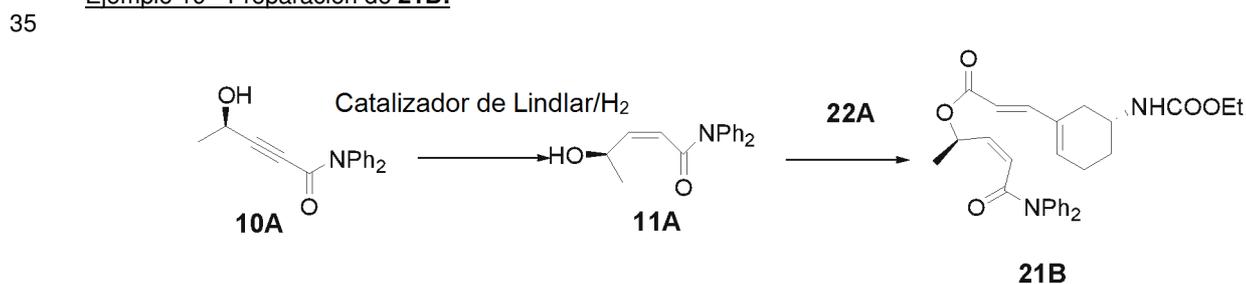
Ejemplo 18 - Preparación de **22A**



10 A un matraz de tres bocas de 3 l equipado con un agitador, un termómetro y una entrada de nitrógeno, se le añadieron 100 g de **12**, 1 l de acetonitrilo, 600 ml de una solución acuosa 0,7 N de ácido p-toluenosulfónico. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 20 horas antes de enfriar a 0 °C. Se añadieron aproximadamente 40 ml de una solución acuosa al 50 % de hidróxido sódico para ajustar el pH entre 7 y 7,5 mientras se mantenía la temperatura a 0 °C, seguido de la adición de 135 g de acetato de amonio. A la mezcla de reacción se le añadieron en porciones 60 g de NaCNBH₃ en 4 horas. La mezcla resultante se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante dos días. La temperatura se enfrió por debajo de 5 °C y el pH se ajustó a aproximadamente 12 con una solución acuosa al 50 % de hidróxido sódico. Después, se añadieron lentamente 250 ml de clorocarbato de etilo mientras se mantenía la temperatura por debajo de 5 °C. Después, se ajustó el pH a 7 con una solución acuosa al 35 % de ácido clorhídrico. La mezcla de reacción se concentró al vacío para retirar acetonitrilo y el pH se ajustó a aproximadamente 2 con una solución acuosa al 35 % de ácido clorhídrico a menos de 5 °C. El producto se extrajo dos veces con 1 l de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua para retirar uretano. Después, la fase orgánica se concentró al vacío, haciendo que el producto precipitara en forma de cristal. El cristal se filtró y se secó para proporcionar 30 g de sólido del racémico **22A** (rendimiento del 26 %). Después, el producto racémico se resolvió por HPLC preparativa quiral para proporcionar el Compuesto **22A** puro. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,1 (s a, 1H), 7,19 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,66 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,00 (c, J = 6,80 Hz, 2H), 3,57 (s, 1H), 2,20 - 2,40 (m, 3H), 1,90 - 2,00 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,43 (m, 1H), 1,19 (t, J = 7,05 Hz, 3H).

30 Las condiciones de HPLC preparativa quiral son como sigue a continuación. Columna: ChiralPak AD-H d.i. 3,0 cm x l 25 cm; Eluyente: CO₂/MeOH=75/25; Temperatura: 30 °C, Rendimiento de recuperación para el Compuesto **22A**: 89 % Pureza: 98,5 % ee.

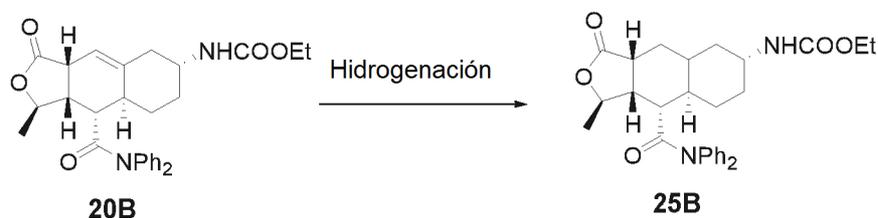
Ejemplo 19 - Preparación de **21B**



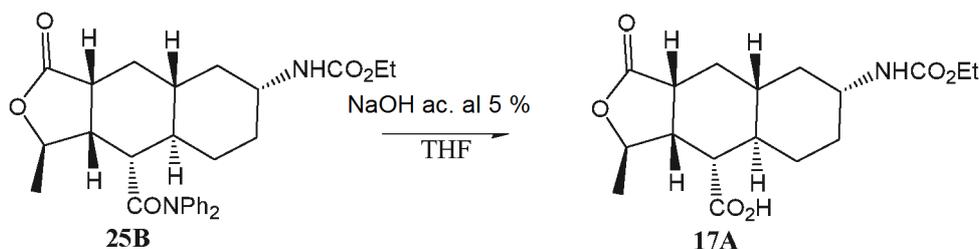
40 En un procedimiento a la síntesis del éster **8** mediante método EDCI, el experimento realizado con el ácido carbamato **22A** (1,0 g, 4,2 mmol) dio 0,83 g de **21B** (aceite transparente, rendimiento del 48 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,25 - 7,39 (m, 11H), 6,27 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,77 - 5,91 (m, 3H), 4,68 (s, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,94 (s, 1H), 2,57 (d, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,61 (m, 2H), 1,49 (d, 3H), 1,28 (t, 3H).

Ejemplo 20 - Preparación de **20B** mediante Reacción de Diels-Alder

5 En un procedimiento análogo a la síntesis de **7B**, el experimento realizado en **21B** (1,80 g, 3,7 mmol) mostró una proporción 93:7 de isómero exo/endo por RMN H. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida Biotage, se obtuvieron 1,2 g de un sólido de color blanco (rendimiento del 66,7 %). (tiempos de retención de HPLC (254 nm): isómero endo de **20B**, 7,8 min; **20B**, 8,0 min; **20** antes de la epimerización, 8,9 min; alqueni éster, 15,9 min. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,23 - 7,51 (m, 10H), 5,30 (s, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,56 (d, 1H), 4,11 (m, 2H), 3,44 (s, 1H), 2,98 (d, 1H), 2,63 (m, 3H), 2,48 (m, 1H), 2,13 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,55 (d, 3H), 1,29 (m, 4H), 0,98 (m, 1H).

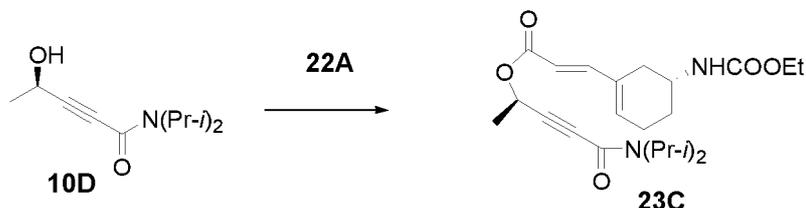
Ejemplo 21 - Preparación de **25B** mediante Hidrogenación

15 En un procedimiento análogo a la síntesis de **7C**, el experimento realizado en **20B** (0,52 g, 1,1 mmol) dio 0,47 g del Compuesto **25B** (rendimiento del 90 %). Tiempos de retención de HPLC (programa isocrático, 254 nm). **25B**, 15,9 min; **20B**, 20,0 min. RMN ¹H (CD₃CN, 400 MHz) δ 7,27 - 7,50 (m, 10H), 5,39 (d, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,37 (m, 1H), 2,01 - 2,52 (m, 6H), 1,82 (d, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,53 (m, 1H), 1,46 (d, 3H), 0,99 - 1,22 (m, 7H).

Ejemplo 22 - Conversión de **25B** a **17A**

25 A un matraz de tres bocas de 250 ml equipado con un agitador, un termómetro y un condensador de reflujo, se le añadieron 10 g del **25B** (20,4 mmol) y THF (50 ml). A esta solución se le añadió una solución acuosa al 5 % (p/p) de hidróxido sódico (50 ml). Después, la mezcla de reacción de reacción se calentó a 40 °C y se agitó a 40 °C durante aproximadamente 4 horas. Cuando la reacción de hidrólisis se determinó finalizada, se añadió tolueno (50 ml) y la mezcla se agitó a un ritmo bastante rápido durante aproximadamente 10 minutos. La capa orgánica que contenía el subproducto se separó de la fase orgánica que contenía el producto. La solución orgánica se extrajo de nuevo con una solución acuosa al 5 % de (50 ml). Las soluciones acuosas combinadas se extrajeron dos veces con tolueno (2 x 50 ml) y los extractos orgánicos se descartaron. A la solución acuosa se le añadió una mezcla de disolventes de tolueno (25 ml) y THF (50 ml). La mezcla resultante se enfrió a entre 0 y 5 °C. Una solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico (alrededor de 59 ml) se añadió para ajustar el pH de la mezcla de aproximadamente 13 a 2,5 de 0 a 5 °C. Después, la fase acuosa se separó de la fase orgánica y se extrajo con una mezcla de disolvente de tolueno (25 ml) y THF (50 ml). La capa orgánica y el lavado orgánico se combinaron y se diluyeron con THF (50 ml). Después, la mezcla se concentró atmosféricamente hasta un contenido de humedad final de ≤ 0,05 % por destilaciones repetidas. El material en bruto se usó en la siguiente etapa sin aislamiento adicional ni purificación (que contenía 6,80 g, rendimiento del 99 %). RMN ¹H (CD₃CN) δ 9,72 (s a, 1H), 7,17 - 7,41 (Ph en tolueno), 5,45 (s a, 1H), 4,68 (dt, J = 5,90, 16,0, 1H), 4,03 (c, J = 7,10, 2H), 3,45 - 3,50 (m, 1H), 2,50 - 2,65 (m, 2H), 2,45 (dd, J = 5,64, 11,5, 1H), 2,36 (metilo en tolueno), 1,83 (m, 4H), 1,34 - 1,50 (ct, J = 2,91, 11,0, 1H), 1,32 (d, J = 5,91, 3H), 1,15 - 1,25 (m, 6H), 0,95 - 1,05 (m, 2H).

Ejemplo 23 - Preparación de 23C

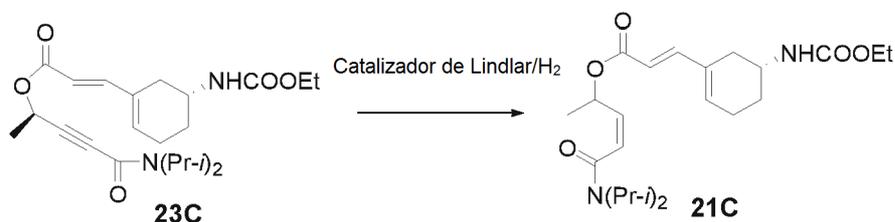


5 A una solución de **22A** (3,0 g, 13 mmol) en 20 ml de tolueno, se le añadió trietilamina (4,9 ml, 35 mmol) y la suspensión resultante se enfrió a 0 °C. Para solubilizar adicionalmente la mezcla, se añadieron 20 ml de tetrahidrofurano. La formación del anhídrido mixto se inició mediante la adición de cloruro de trimetilacetilo (1,5 ml, 1,2 mmol) durante 5 minutos y se completó mediante agitación a 0 °C durante 2 horas. Después, se añadieron cantidades catalíticas de 4-(dimetilamino)piridina (0,05 g, 0,4 mmol) y alcohol **10D** (2,0 g, 10 mmol) en la suspensión / mezcla de color pardo, seguido de 5 ml de tetrahidrofurano para lavar los reactivos restantes.

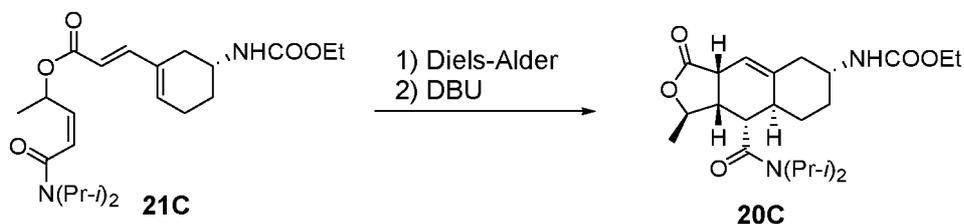
10 Después de agitar durante 72 horas a 0 °C, se retiró la refrigeración y se inactivó la reacción con 20 ml de agua. La fase acuosa inferior se separó, mientras la orgánica se lavó con una mezcla de 20 ml de una solución saturada de bicarbonato sódico y 10 ml de agua, y después se concentró en un evaporador rotatorio (35 °C, 26 mmHg) para producir 6,5 g de aceite de color pardo.

15 La purificación se realizó en un aparato de cromatografía ultrarrápida Biotage equipado con un cartucho de sílice de 90 g. El material en bruto se convirtió en una suspensión con 10 ml de heptano, cargada en una columna y se lavó con tolueno (2 x 15 ml). Las fracciones puras se recogieron después de eluir con 1500 ml de acetato de etilo al 30 % en heptano. Tras concentrarse, se obtuvieron 3,8 g de aceite de color amarillo pálido (**23D**) (rendimiento del 91 %). Tiempos de retención de HPLC retención (programa de gradiente, 254 nm). **22**, 4,2 min; **23C**, 20,7 min. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,32 (d, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,75 (d, 1H), 5,61 (c, 1H), 4,85 (d, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,10 (c, 2H), 3,88 (s, 1H), 3,62 (m, 1H), 2,53 (dd, 1H), 2,33 (d, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,55 (d, 3H), 1,34 (d, 6H), 1,22 (m, 9H).

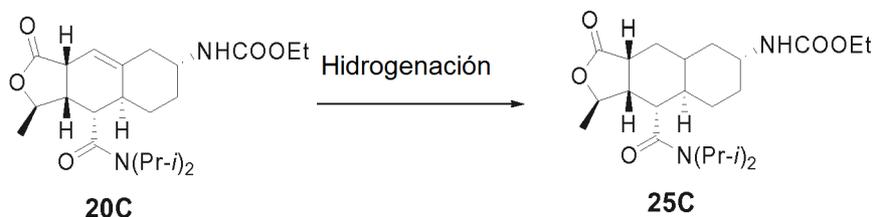
Ejemplo 24 - Preparación de 21C



30 A una suspensión de **23C** (3,4 g, 8,1 mmol) quinolina (0,31 ml, 2,6 mmol) y catalizador de Lindlar (Pd al 5 %/CaCO₃, 0,34 - 0,85 g) en 34 ml de tolueno, se le añadió gas de hidrógeno (1 atm, mediante un globo). La mezcla se agitó a temperatura ambiente y se controló en intervalos durante el progreso de la reacción por HPLC. Tras la finalización de la reacción (< 4 % de **23B** en análisis de HPLC), la mezcla se filtró para retirar los catalizadores y se usaron 2 x 15 ml de tolueno para enjuagar adicionalmente los materiales restantes. El filtrado se lavó dos veces con 15 ml de una solución 0,5 N de ácido clorhídrico (para purgar quinolina) y después se neutralizó mediante un lavado adicional con 15 ml de una solución saturada de bicarbonato sódico y 15 ml de agua. La fase orgánica aislada se concentró en un evaporador rotatorio (40 °C, 26 mmHg) para dar 3,9 g de aceite de color amarillo (rendimiento del 88 % después de restar el tolueno residual). Los análisis de RMN H mostraron material para ser puro, y por lo tanto podría usarse directamente en la siguiente etapa de síntesis. Tiempos de retención de HPLC (programa de gradiente, 254 nm): tolueno, 18,9 min; **21C**, 20,3 min; **23C**, 20,7 min. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,26 (d, 1H), 6,14 (m, 1H), 6,09 (d, 1H), 5,80 - 5,70 (m, 3H), 4,72 (d, 1H), 4,13 (m, 2H), 4,01 (m, 1H), 3,94 (s, 1H), 3,53 (m, 1H), 2,58 (dd, 1H), 2,35 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,43 (m, 9H), 1,24 (m, 6H), 1,17 (d, 3H).

Ejemplo 25 - Preparación de **20C**

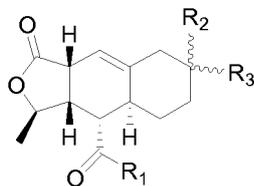
5 Una solución de **21C** (3,0 g, 7,1 mmol) en 30 ml de o-xileno en un tubo cerrado herméticamente de 100 ml se calentó a reflujo (147 °C) durante 21 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se lavó dos veces con 15 ml de una solución saturada de bicarbonato sódico para purgar impurezas y la fase orgánica se concentró (50 °C, 26 mmHg) para dar 3,7 g de aceite de color pardo. Este producto en bruto se usó directamente en la posterior etapa de reducción. La RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) mostró una proporción de 96:4 del isómero exo/endo (a partir de la señal de protones de alqueno a δ 5,41 frente a 5,22 ppm). Tiempos de retención de HPLC (programa isocrático, 215 nm): isómero endo de **20C**, 10,5 min; **20C**, 12,8 min; tolueno, 14,0 min; o-xileno, 22,4 min.

Ejemplo 26 - Preparación de **25C**

15 A una suspensión del **20C** (3,7 g de aceite del procedimiento anterior) y Pt/C como catalizador (Pt al 5%/C, 50 % en peso - 1,0 g) en 30 ml de acetato de etilo, se le añadió gas de hidrógeno (1 atm, mediante un globo). La mezcla se agitó a temperatura ambiente y se controló en intervalos durante el progreso de la reacción por HPLC. Tras la finalización de la reacción (< 3 % de **20C** en análisis de HPLC después de 12 horas), la mezcla se concentró a sequedad en un evaporador rotatorio (30 °C, 26 mmHg), se volvió a disolver en una suspensión con 10 ml de tolueno, y se cargó en un cartucho de sílice de 90 g para purificación por cromatografía ultrarrápida Biotage. Se usó algo de tolueno (3 x 5 ml) para lavar los materiales restantes en la columna. Las fracciones puras se retiraron después de eluir con 1000 ml de acetato de etilo al 40 % en heptano y 2000 ml de acetato de etilo al 50 % en heptano. Tras combinarse y concentrarse las fracciones deseadas en un evaporador rotatorio (30 °C, 26 mmHg), se obtuvieron 2,5 g de sólido de color blanco del **25C** (rendimiento del 83 % durante 2 etapas). Tiempos de retención de HPLC (programa isocrático, 215 nm). **25C**, 10,1 min; **20C**, 12,7 min. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 4,81 (m, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,09 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,46 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,48 (c, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,04 - 1,79 (m, 4H), 1,60 (m, 1H), 1,42 (d, 3H), 1,38 (d, 3H), 1,34 (d, 3H), 1,29 - 1,16 (m, 10H), 0,93 (m, 1H).

REIVINDICACIONES

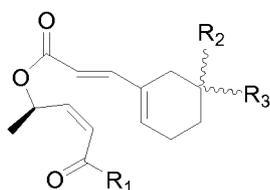
1. Un proceso para preparar el Compuesto 1:



1

5

que comprende la ciclación del Compuesto 2:



2

10

en el que:

15

(A) R_1 es NR_5R_6 ,

R_2 y R_3 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, NHR_7 , OR_8 , $NHC(O)R_4$ y NO_2 , o R_2 y R_3 , tomados junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos, y

20

cada R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y R_8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, grupos alquilo, alquenoilo, alquinoilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo y heteroarilo, o R_5 y R_6 pueden, junto con el nitrógeno al que están unidos, formar un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos; o

25

(B) R_1 es $NR_{15}R_{16}$

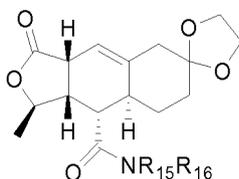
R_2 es H y R_3 es $NR_{10}R_{11}$, o R_2 y R_3 forman juntos un grupo dioxietileno,

cada R_{10} y R_{11} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, grupos alquilo, alcoxi, $C(O)R_4$, cicloalquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo y heteroarilo, en donde R_4 se selecciona entre el grupo que consiste en H, grupos alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo y heteroarilo, y

30

cada R_{15} y R_{16} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, grupos alquilo, cicloalquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo y heteroarilo o, cuando se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos.

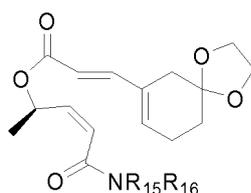
2. El proceso de la reivindicación 1, en el que el Compuesto 1 es un compuesto de fórmula 7:



7

35

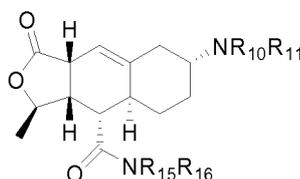
y el Compuesto 2 es un compuesto de fórmula 8:



8

5 en la que cada R_{15} y R_{16} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, grupos alquilo, cicloalquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo y heteroarilo o, cuando se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos.

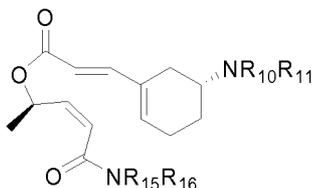
3. El proceso de la reivindicación 1, en el que el Compuesto 1 es un compuesto de fórmula 20:



20

10

y el Compuesto 2 es un compuesto de fórmula 21:



21

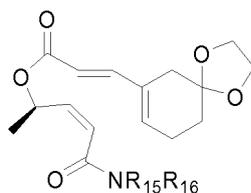
15

20 en la que cada R_{10} y R_{11} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, grupos alquilo, alcoxi, $C(O)R_4$, cicloalquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo y heteroarilo, en la que R_4 se selecciona entre el grupo que consiste en H, grupos alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo y heteroarilo; y, cada R_{15} y R_{16} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, grupos alquilo, cicloalquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo y heteroarilo o, cuando se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos.

25 4. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicha ciclación comprende las etapas de:

- a) calentamiento del Compuesto 2 en un disolvente a una temperatura elevada; y
- b) tratamiento con una base.

30 5. Un proceso para preparar el Compuesto 8:



8

35

en el que cada R_{15} y R_{16} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, grupos alquilo, cicloalquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo y heteroarilo o, cuando se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos, que comprende convertir el Compuesto **9**:

5



9

en el Compuesto **10**:

10



10

y convertir el Compuesto **10** en el Compuesto **8**.

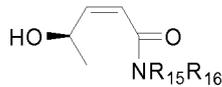
15

6. El proceso de la reivindicación 5, en el que el Compuesto **10** se convierte en el Compuesto **8**:

(A)

20

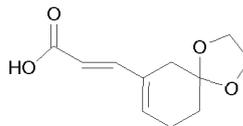
(a) reduciendo el Compuesto **10** al Compuesto **11**:



11;

25

y,
(b) haciendo reaccionar el Compuesto **11** con el Compuesto **12**:



12

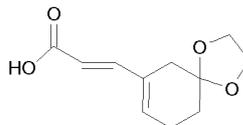
30

para producir el Compuesto **8**; o

(B)

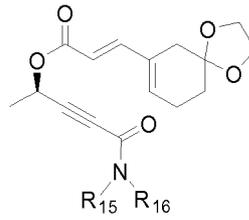
35

(a) haciendo reaccionar el Compuesto **10** con el Compuesto **12**:



12

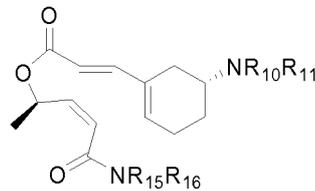
para producir el Compuesto **13**:



13;

5 y,
(b) reduciendo el Compuesto **13** para producir el Compuesto **8**.

7. Un proceso para preparar el Compuesto **21**:



21

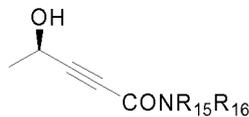
10 en el que cada R_{10} y R_{11} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, grupos alquilo, alcoxi, $C(O)R_4$, cicloalquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo y heteroarilo, en donde R_4 se selecciona entre el grupo que consiste en H, grupos alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo y heteroarilo, y
15 cada R_{15} y R_{16} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, grupos alquilo, cicloalquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo y heteroarilo o, cuando se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos, que comprende:

(a) convertir el Compuesto **9**:



9

en el Compuesto **10**:



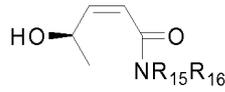
10;

30 y,
(b) convertir el Compuesto **10** en el Compuesto **21**.

8. El proceso de la reivindicación 7, en el que la etapa de convertir al Compuesto **10** en el Compuesto **21** comprende:

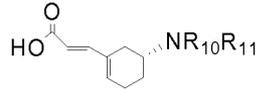
(A)

35 (a) reducir el Compuesto **10** al Compuesto **11**:



11;

5 y,
(b) hacer reaccionar el Compuesto **11** con el Compuesto **22**:

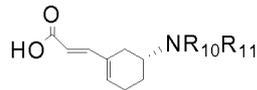


22

10 para producir el Compuesto **21**; o

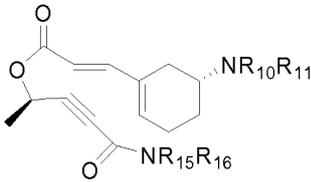
(B)

15 (a) hacer reaccionar el Compuesto **10** con el Compuesto **22**



22

20 para producir el Compuesto **23**:

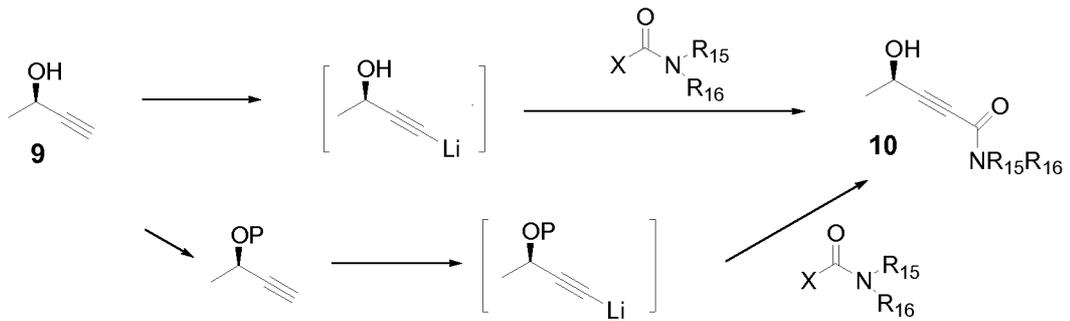


23;

25 y,
(b) reducir el Compuesto **23** para producir el Compuesto **21**.

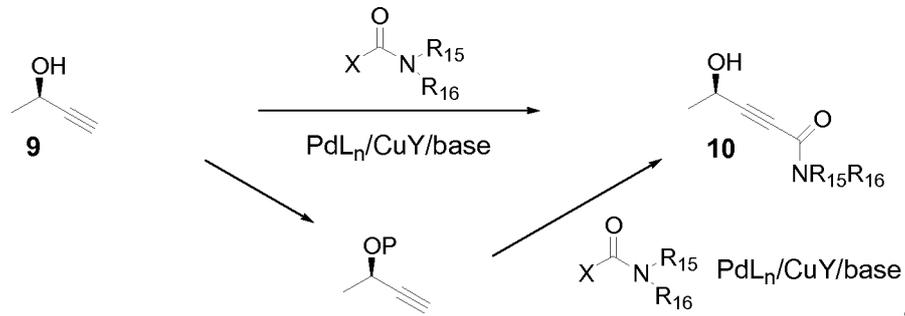
9. El proceso de las reivindicaciones 5 o 7, en el que el Compuesto **9** se convierte en el Compuesto **10** por un proceso seleccionado entre el grupo que consiste en:

30 (a)



y

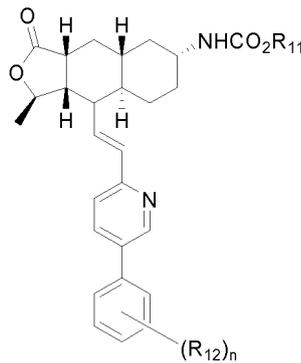
(b)



en el que:

- 5 P es un grupo protector y X es un grupo saliente y se selecciona entre el grupo que consiste en Cl, Br, I y anillos heterocíclicos;
- 10 L es un ligando y se selecciona entre PR'_3 , en el que R' se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, arilo, alquilarilo y NR''_3 , en donde R'' se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, arilo y alquilarilo;
- Y se selecciona entre el grupo que consiste en Cl, Br, I y $\text{R}'''\text{COO}$, en donde R''' se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, arilo, alquilarilo y arilalquilo; y, n varía de 0 a 4.

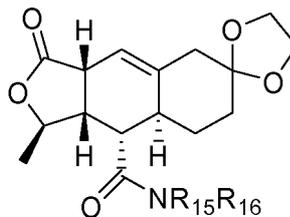
10. Un proceso para preparar el Compuesto 3A:



3A

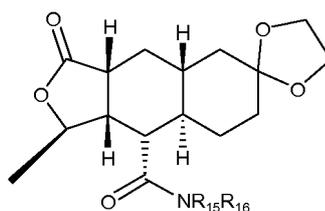
15 en el que R_{11} se selecciona entre el grupo que consiste en grupos alquilo, alcoxi, $\text{C}(\text{O})\text{R}_4$, cicloalquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo y heteroarilo; y R_{12} se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno; $-\text{CF}_3$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$,
 20 y $-\text{COOR}_{13}$, en donde R_{13} se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, fenilo y bencilo, y n es un número entero que varía de 1 a 5, que comprende:

(a) preparar el Compuesto 7

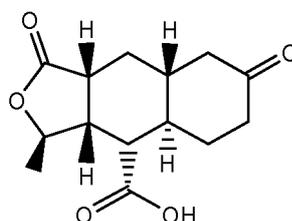


7

25 de acuerdo con el proceso de la reivindicación 2;
 (b) reducir el Compuesto 7 al Compuesto 7A':

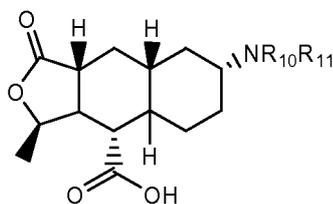
**7A'**;

- 5 en el que cada R₁₅ y R₁₆ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, grupos alquilo, cicloalquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo y heteroarilo o, cuando se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos;
- (c) hidrolizar el Compuesto **7A'** para producir el Compuesto **15**:

**15**;

10

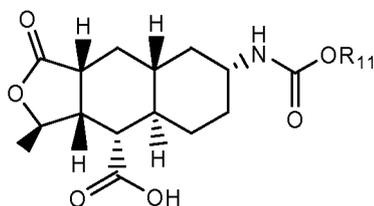
- d) aminor el Compuesto 15 para producir el Compuesto 4:

**4**,

15

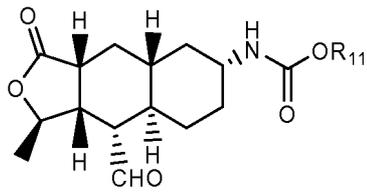
- en el que cada R₁₀ y R₁₁ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, grupos alquilo, alcoxi, C(O)R₄, cicloalquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo y heteroarilo, en donde R₄ se selecciona entre el grupo que consiste en H, grupos alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo y heteroarilo;
- (e) convertir el Compuesto **4** en el Compuesto **17**:

20

**17**;

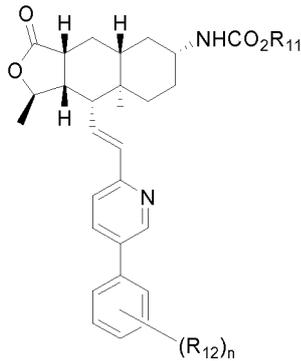
25

- (f) convertir el Compuesto **17** en el Compuesto **18**:



18;

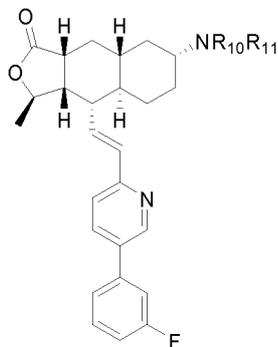
5 y,
(g) convertir el Compuesto **18** en el Compuesto **3A**:



3A.

11. Un proceso para preparar el Compuesto **3C**:

10

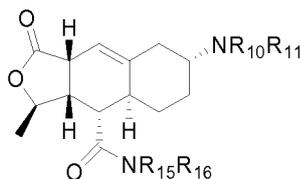


3C

que comprende:

15

(a) preparar el Compuesto **20**:



20

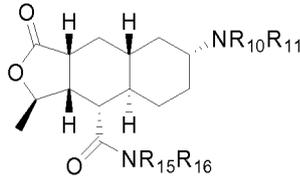
20

en el que cada R_{10} y R_{11} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, grupos alquilo, alcoxi, $C(O)R_4$, cicloalquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo y heteroarilo, en donde R_4 se selecciona entre el grupo que consiste

en H, grupos alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo y heteroarilo;
 cada R₁₅ y R₁₆ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, grupos alquilo, cicloalquilo,
 arilo, alquilarilo, arilalquilo y heteroarilo, o cuando junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden formar un
 anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos de acuerdo con el proceso de la
 reivindicación 3;

5

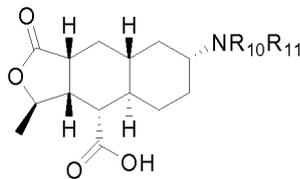
(b) reducir el Compuesto **20** para producir el Compuesto **25**:



25;

10

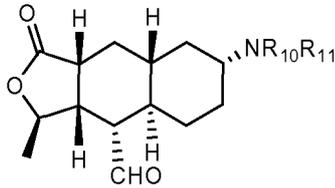
(c) hidrolizar el Compuesto **25** al Compuesto **4**:



4;

15

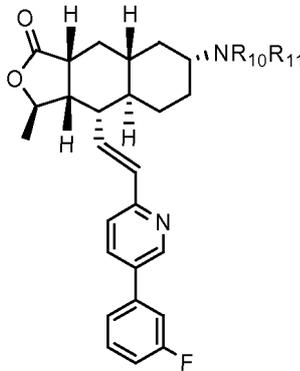
(d) convertir el Compuesto **4** en el Compuesto **5**:



5;

20

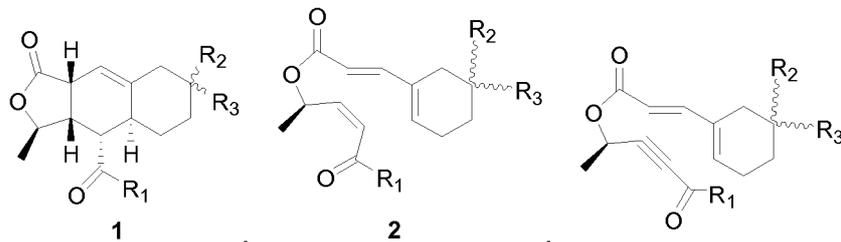
y,
 (e) convertir el Compuesto **5** en el Compuesto **3C**:



3C.

25

12. Un compuesto seleccionado entre los siguientes compuestos:



5 en los que:

(A) R_1 es NR_5R_6 ,

10 R_2 y R_3 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, NHR_7 , OR_8 , y $NHC(O)R_4$, o R_2 y R_3 , tomados junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos, y

15 cada R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y R_8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, grupos alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo y heteroarilo, o R_5 y R_6 pueden, junto con el nitrógeno al que están unidos, formar un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos; o

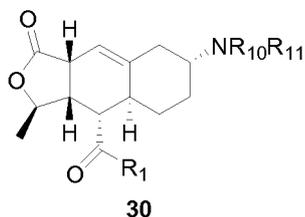
(B) R_1 es $NR_{15}R_{16}$,

20 R_2 es H y R_3 es $NR_{10}R_{11}$, o R_2 y R_3 forman juntos un grupo dioxietileno,

25 cada R_{10} y R_{11} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, grupos alquilo, alcoxi, $C(O)R_4$, cicloalquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo y heteroarilo, en donde R_4 se selecciona entre el grupo que consiste en H, grupos alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo y heteroarilo, y

30 cada R_{15} y R_{16} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, grupos alquilo, cicloalquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo y heteroarilo o, cuando se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos.

13. Un compuesto de la siguiente fórmula:



30 en la que

R_1 es NR_5R_6 ,

35 cada R_4 , R_5 y R_6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, grupos alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo y heteroarilo, o R_5 y R_6 pueden, junto con el nitrógeno al que están unidos, formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos; y

cada R_{10} y R_{11} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, grupos alquilo, alcoxi, $C(O)R_4$, cicloalquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo y heteroarilo.