

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 549 770**

51 Int. Cl.:

C07D 239/70 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.07.2010 E 10737572 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.07.2015 EP 2462126**

54 Título: **Procedimientos para la síntesis estereoselectiva de heterociclos bicíclicos**

30 Prioridad:

06.08.2009 EP 09167393

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.11.2015

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (100.0%)
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim , DE**

72 Inventor/es:

**OSTERMEIER, MARKUS;
DAEUBLER, JUERGEN;
HUCHLER, GUENTHER;
KLING, STEPHAN y
SANTAGOSTINO, MARCO**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 549 770 T3

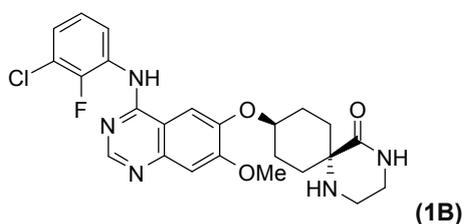
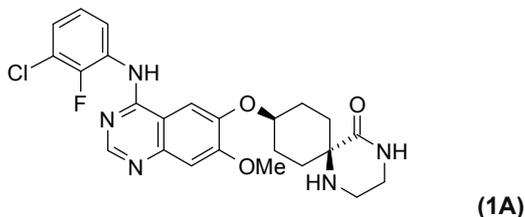
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Procedimientos para la síntesis estereoselectiva de heterociclos bicíclicos

Objeto de la presente invención son procedimientos para la preparación estereoselectiva de compuestos de las fórmulas (1A) y (1B)

5



10

y de sus sales, en particular sus sales fisiológicamente inocuas con ácidos y bases inorgánicas u orgánicas, las cuales muestran propiedades farmacológicas valiosas, en particular un efecto inhibitor sobre la transducción de señales mediadas por tirosinquinazas, su utilización para el tratamiento de enfermedades, en particular enfermedades tumorales, tales como la hiperplasia benigna de próstata (HBP), enfermedades pulmonares y de las vías respiratorias.

Antecedentes de la invención

15

Los derivados de quinazolinona se conocen en el estado actual de la técnica como sustancias activas, por ejemplo para el tratamiento de enfermedades tumorales y también de enfermedades pulmonares y de las vías respiratorias. Procedimientos para la preparación de derivados de quinazolinona se describen en los documentos WO03082831 y WO09098061.

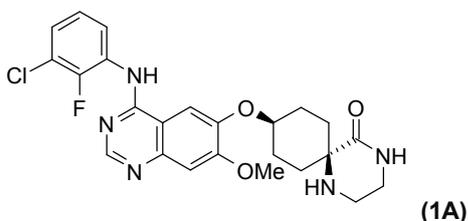
Es misión de la presente invención proporcionar un procedimiento estereoselectivo para la preparación de derivados de quinazolinona conformes a la invención.

Descripción de la invención

20

La presente invención cumple la misión mencionada anteriormente mediante el procedimiento de síntesis que se describe a continuación.

Es por tanto objeto de la invención un procedimiento para la preparación estereoselectiva del compuesto de la fórmula (1A)

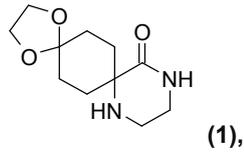


25

eventualmente en forma de sus tautómeros, así como eventualmente de sus sales por adición de ácidos, farmacológicamente inocuas,

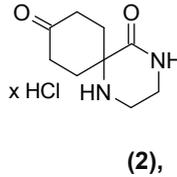
caracterizado porque el procedimiento abarca las etapas de reacción (A), (B), (V), (X), (R), (S) y (T), significando

(A) la reacción de 1,4-ciclohexanodion-mono-etilencetal para dar el compuesto de la fórmula (1)



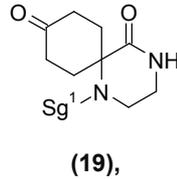
(B) la reacción de un compuesto de la fórmula (1) para dar el compuesto de la fórmula (2)

5

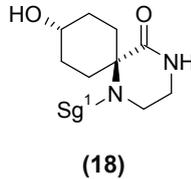


(V) la reacción de un compuesto de la fórmula (2) con un reactivo protector de grupos, preferentemente con éster bencílico del ácido fórmico, para dar el compuesto de la fórmula (19)

10

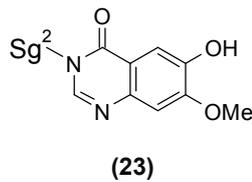


(X) la reacción de un compuesto de la fórmula (19) para dar el compuesto de la fórmula (18)

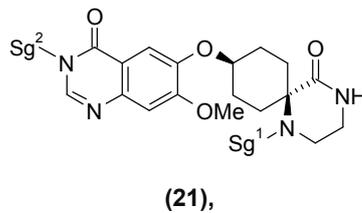


(R) la reacción de un compuesto de la fórmula (18) con un compuesto de la fórmula (23)

15

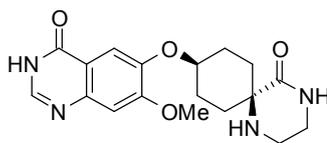


para dar un compuesto de la fórmula (21)



20

(S) la separación de los grupos protectores, preferentemente del radical bencilo y del radical Cbz, del compuesto de la fórmula (21) para dar un compuesto de la fórmula (22)



(22),

y

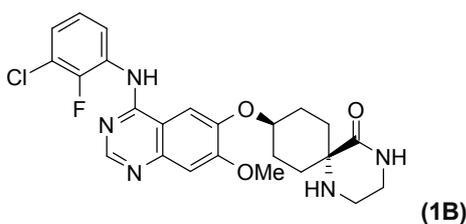
(T) la cloración del compuesto de la fórmula (22) y subsiguiente reacción con 3-cloro-2-fluoroanilina en donde las etapas (A) a (T) tienen lugar consecutivamente en el orden mencionado, y

5 pudiendo significar el grupo protector Sg¹ un radical seleccionado del grupo constituido por bencilo eventualmente sustituido, Cbz y acetilo eventualmente sustituido, preferentemente trifluoracetilo, de modo especialmente preferido Cbz, así como

pudiendo significar el grupo protector Sg² bencilo eventualmente sustituido, preferentemente bencilo.

10 Es preferido un procedimiento para la preparación estereoselectiva de un compuesto de la fórmula (18), caracterizado por que el procedimiento se compone de las etapas de procedimiento (A), (B), (V) y (X).

Otro objeto de la invención es un procedimiento para la preparación estereoselectiva del compuesto de la fórmula (1B)

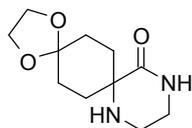


(1B)

15 eventualmente en forma de sus tautómeros, así como eventualmente de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas,

caracterizado porque el procedimiento abarca las etapas de reacción (A), (B), (Z), (H), (P), (Q), (M), (N) y (O), significando

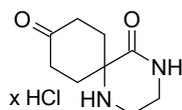
(A) la reacción de 1,4-ciclohexanodion-mono-etilencetal para dar un compuesto de la fórmula (1)



(1),

20

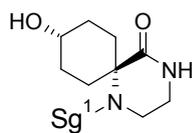
(B) la reacción de un compuesto de la fórmula (1) para dar el compuesto de la fórmula (2)



(2),

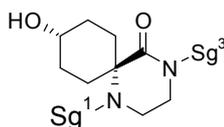
25

(Z) la reacción de un compuesto de la fórmula (2) para dar el compuesto de la fórmula (16)



(16),

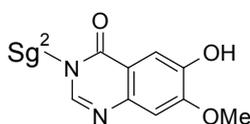
(H) la reacción de un compuesto de la fórmula (16) para dar el compuesto de la fórmula (6)



(6)

5

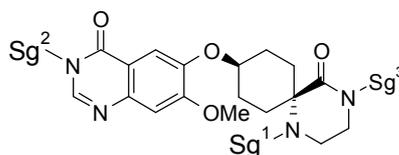
(P) la reacción de un compuesto de la fórmula (6) con un compuesto de la fórmula (23)



(23)

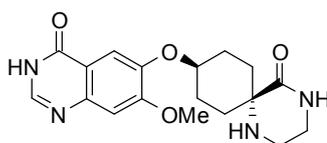
10

para dar un compuesto de la fórmula (7)



(7),

(Q + M) la separación de los grupos protectores del compuesto de la fórmula (7) para dar un compuesto de la fórmula (12)



(12)

15

y

(N + O) la cloración del compuesto de la fórmula (12) y subsiguiente reacción con 3-cloro-2-fluoroanilina,

en donde las etapas (A) a (O) tienen lugar consecutivamente en el orden mencionado, y

20

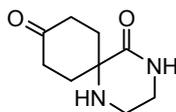
pudiendo significar el grupo protector Sg¹ un radical seleccionado del grupo constituido por bencilo eventualmente sustituido, Cbz y acetilo eventualmente sustituido, preferentemente trifluoracetilo, de modo especialmente preferido Cbz,

pudiendo significar el grupo protector Sg² bencilo eventualmente sustituido, preferentemente bencilo.

25

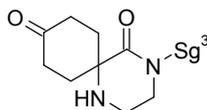
Otro objeto de la invención es un procedimiento para la preparación estereoselectiva de un compuesto de la fórmula (1B), caracterizado por que en el procedimiento las etapas [(Z), (H)] se reemplazan por las etapas [(C), (D), (E) o (F), y (G)], en donde

(C) significa la reacción de un compuesto de la fórmula (2) para dar el compuesto de la fórmula (3)



(3)

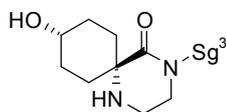
(D) significa la reacción de un compuesto de la fórmula (3) para dar el compuesto de la fórmula (4)



(4),

5

(E) o (F) significa la reacción de un compuesto de la fórmula (4) para dar el compuesto de la fórmula (5)



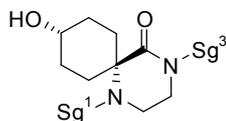
(5),

no aislándose en la etapa (F) el compuesto (5),

10

y

(G) significa la reacción de un compuesto de la fórmula (5) para dar el compuesto de la fórmula (6)



(6),

15

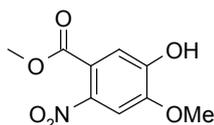
en donde las etapas (C) a (G) tienen lugar consecutivamente en el orden mencionado, y pudiendo significar el grupo protector Sg^1 un radical seleccionado del grupo constituido por bencilo eventualmente sustituido, Cbz y acetilo eventualmente sustituido, preferentemente trifluoroacetilo, de modo especialmente preferido Cbz,

pudiendo significar el grupo protector Sg^3 un radical seleccionado del grupo constituido por Boc y aliloxicarbonilo, de modo especialmente preferido Boc.

20

Otro objeto de la invención es un procedimiento para la preparación estereoselectiva de un compuesto de la fórmula (1B), caracterizado por que en el procedimiento las etapas de procedimiento [(P), (Q), (M)] se reemplazan por las etapas de procedimiento [(I), (J), (K), (L)], en donde

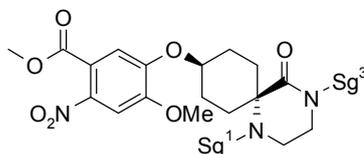
(I) significa la reacción de un compuesto de la fórmula (6) con un compuesto de la fórmula (15)



(15)

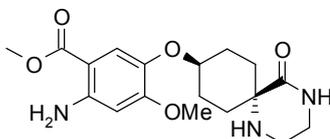
25

para dar el compuesto de la fórmula (9)



(9),

(J + K) significa la separación de los grupos protectores y la reducción hidrogenolítica de un compuesto de la fórmula (9) para dar el compuesto de la fórmula (11)

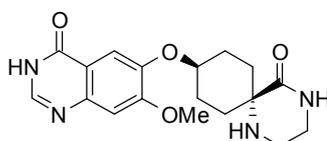


5

(11),

y

(L) significa la reacción de un compuesto de la fórmula (11) para dar el compuesto de la fórmula (12)



(12)

10

en donde las etapas (I) a (L) tienen lugar consecutivamente en el orden mencionado, y

pudiendo significar el grupo protector Sg¹ un radical seleccionado del grupo constituido por bencilo eventualmente sustituido, Cbz y acetilo eventualmente sustituido, preferentemente trifluoracetilo, de modo especialmente preferido Cbz,

15

pudiendo significar el grupo protector Sg³ un radical seleccionado del grupo constituido por Boc y aliloxicarbonilo, de modo especialmente preferido Boc.

Otro objeto de la invención es el compuesto de la fórmula 22, así como sus sales, hidratos, solvatos y co-cristales farmacológicamente inocuos.

Otro objeto de la invención es el compuesto de la fórmula 13, así como sus sales, hidratos, solvatos y co-cristales farmacológicamente inocuos.

20

Otro objeto de la invención es el compuesto de la fórmula 4, así como sus sales, hidratos, solvatos y co-cristales farmacológicamente inocuos.

Otro objeto de la invención es el compuesto de la fórmula 5, así como sus sales, hidratos, solvatos y co-cristales farmacológicamente inocuos.

25

Otro objeto de la invención es el compuesto de la fórmula 6, así como sus hidratos, solvatos y co-cristales farmacológicamente inocuos.

Otro objeto de la invención es el compuesto de la fórmula 12, así como sus sales, hidratos, solvatos y co-cristales, farmacológicamente inocuos.

30

Por co-cristales en el marco de la presente invención se deben entender complejos moleculares que contienen dos o más moléculas diferentes en la misma red cristalina (Crystal Growth & Design, 2009, vol. 9, n.º. 6, 2950-2967; Stahly, G. P. Cryst. Growth Des. 2007, 7, 1007-1026), especialmente co-cristales que se forman entre una molécula de principio activo farmacéutico, molecular o iónica, y un formador de co-cristales, que a temperatura ambiente se presenta en forma de sustancia sólida (Jones, W.; Motherwell, W. D.; Trask, A. V. *MRS Bull.* **2006**, 341, 875-879; Vishweshwar, P.; McMahon, J. A; Bis, J. A; Zaworotko, M. J. *J. Pharm. Sci.* **2006**, 95, 499-516).

35

También es especialmente preferido un procedimiento en el cual se emplea un agente de cloración seleccionado del grupo constituido por cloruro de tionilo, oxiclорuro de fósforo, una combinación de N-clorosuccinimida/trifenilfosfano, una combinación de tetracloruro de carbono/trifenilfosfano.

40

Los compuestos conformes a la invención se pueden encontrar en forma de los tautómeros, así como en forma de bases libres o de las correspondientes sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente inocuos tales como, por ejemplo, sales por adición de ácidos con hidrácidos de halógeno, por ejemplo ácido clorhídrico o bromhídrico, ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido fosfórico o ácido sulfúrico o ácidos orgánicos tales como, por

ES 2 549 770 T3

ejemplo, ácido oxálico, fumárico, diglicólico, toluenosulfónico, benzoico, succínico, maleico, salicílico, málico o metanosulfónico.

En las etapas de procedimiento anteriormente indicadas se prefiere el empleo de los siguientes disolventes seleccionados del grupo que se indica en cada caso:

- 5 En la etapa de procedimiento
- A: CH₂Cl₂, CHCl₃, THF (tetrahidrofurano) y dioxano
- B: HOAc, H₂O, soluciones acuosas de los disolventes siguientes: EtOH, THF, iPrOH, MeOH, NMP (N-metil-2-pirrolidona) y DMF (dimetilformamida)
- V: THF, dioxano, NMP, Me-THF y ACN (acetonitrilo)
- 10 X: THF/EtOH/H₂O y dioxano/MeOH/H₂O
- R: NMP, dioxano, DMF, THF y CH₂Cl₂
- S: EtOH/H₂O/HCl, HOAc y MeOH/H₂O/HCl
- T: ACN y NMP
- Z: NaOH acuoso y KOH acuoso, además de ellos EtOH, MeOH, THF
- 15 P: NMP, dioxano, THF y CH₂Cl₂
- Q: dioxano, THF, NMP, CH₂Cl₂ y EtOH
- M: HOAc/H₂O, HCl/EtOH y HCl/MeOH
- N: dioxano/ACN y THF/ACN
- O: HCl/H₂O, NMP, dioxano y THF
- 20 C: ACN, EtOH, MeOH, iPrOH, H₂O, THF y NMP
- D: ACN, THF y NMP
- E: H₂O, EtOH, THF y dioxano
- F: H₂O, THF, dioxano y EtOH
- G: H₂O/THF, THF, NMP, CH₂Cl₂ y dioxano
- 25 I: NMP, THF, dioxano, CH₂Cl₂, tolueno y DMF
- J: dioxano, THF, NMP, CH₂Cl₂ y EtOH
- K: EtOH, MeOH, iPrOH, NMP, dioxano y THF
- L: nPrOH, EtOH, MeOH, NMP y ACN

30 Las etapas de procedimiento descritas anteriormente se llevan a cabo preferentemente en los siguientes intervalos de temperatura:

En la etapa de procedimiento:

- A: preferentemente -15 a 40 °C, de modo particularmente preferido -10 a 10 °C,
- B: preferentemente 20 a 75 °C, de modo particularmente preferido 35 a 55 °C,
- V: preferentemente 0 a 50 °C, de modo particularmente preferido 10 a 35 °C,
- 35 X: preferentemente 0 a 60 °C, de modo particularmente preferido 5 a 35 °C,
- R: preferentemente 5 a 100 °C, de modo particularmente preferido 15 a 40 °C,
- S: preferentemente 50 a 80 °C, de modo particularmente preferido 65 a 80 °C,

ES 2 549 770 T3

- T: preferentemente 10 a 80 °C, de modo particularmente preferido 15 a 50 °C,
Z: preferentemente 0 a 60 °C, de modo particularmente preferido 10 a 35 °C,
H: preferentemente 15 a 60 °C, de modo particularmente preferido 15 a 30 °C,
P: preferentemente 10 a 80 °C, de modo particularmente preferido 15 a 35 °C,
5 Q: preferentemente 0 a 80 °C, de modo particularmente preferido 50 a 70 °C,
M: preferentemente 20 a 90 °C, de modo particularmente preferido 60 a 80 °C,
N: preferentemente 15 a 85 °C, de modo particularmente preferido 70 a 85 °C,
O: preferentemente 0 a 80 °C, de modo particularmente preferido 10 a 50 °C,
C: preferentemente 0 a 65 °C, de modo particularmente preferido 15 a 30 °C,
10 D: preferentemente 10 a 80 °C, de modo particularmente preferido 20 a 40 °C,
E: preferentemente 0 a 40 °C, de modo particularmente preferido 0 a 15 °C,
F: preferentemente 0 a 45 °C, de modo particularmente preferido 10 a 25 °C,
G: preferentemente 0 a 45 °C, de modo particularmente preferido 10 a 25 °C,
I: referentemente 0 a 50 °C, de modo particularmente preferido 15 a 30 °C,
15 J: preferentemente 0 a 85 °C, de modo particularmente preferido 40 a 70 °C,
K: preferentemente 10 a 60 °C, de modo particularmente preferido 15 a 35 °C, y
L: preferentemente 60 a 97 °C, de modo particularmente preferido 85 a 97 °C,

En las etapas del procedimiento K, M y S se emplean preferentemente catalizadores, seleccionados a partir del grupo constituido por Pd/C, Pd(OH)₂, preferentemente Pd/C.

- 20 Se emplean preferentemente grupos protectores, seleccionados a partir del grupo constituido por bencilo, Cbz, trifluoroacetilo y Boc.

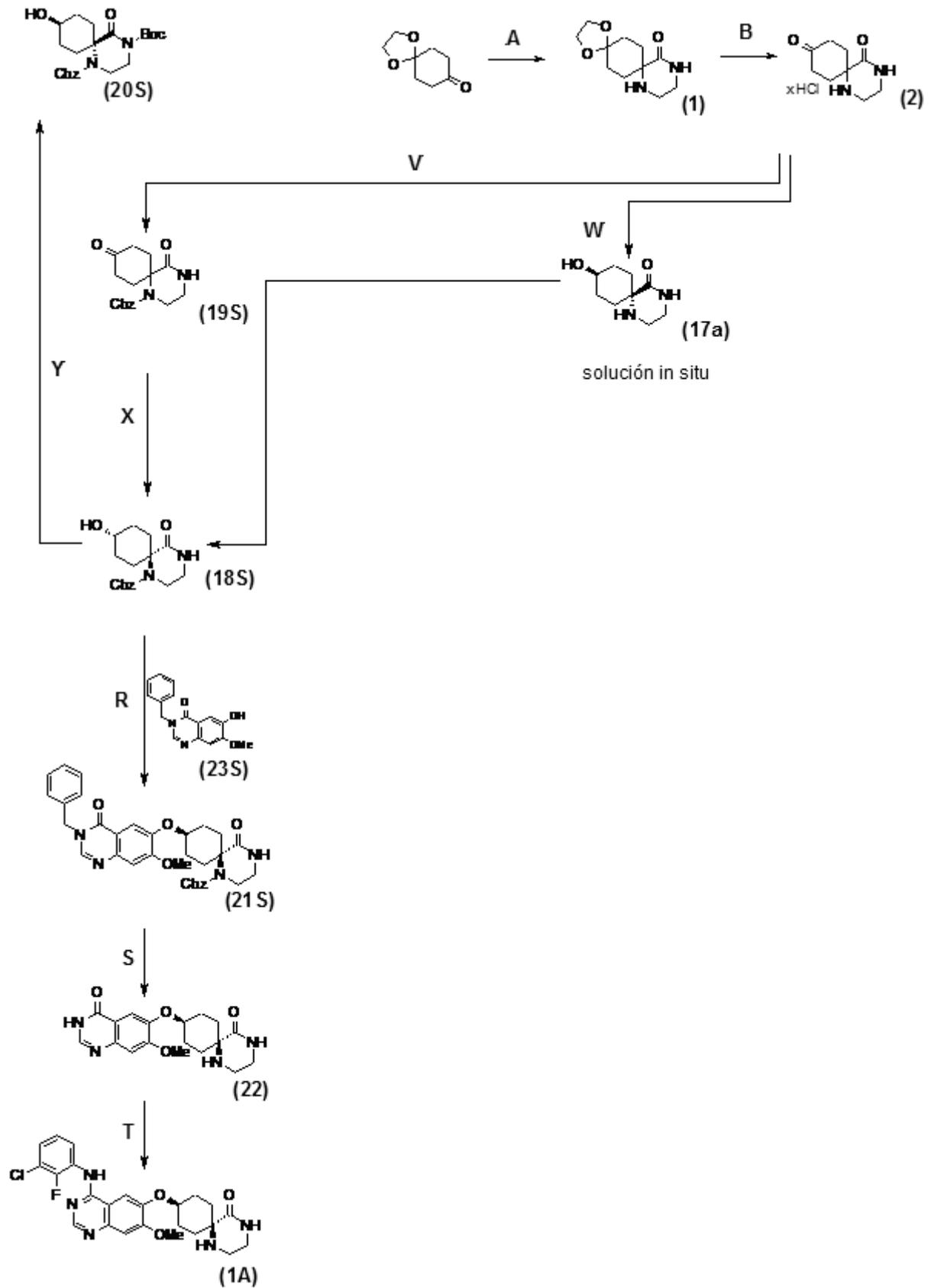
La abreviatura BOC utilizada en las fórmulas anteriores significa tercio-butilcarbamato y Cbz significa benciloxicarbonilo.

- 25 Por la expresión „bencilo eventualmente sustituido“ se deben entender por ejemplo radicales seleccionados del grupo constituido por bencilo, para-metoxibencilo, para-metilbencilo y 1-feniletilo, de modo especialmente preferido bencilo.

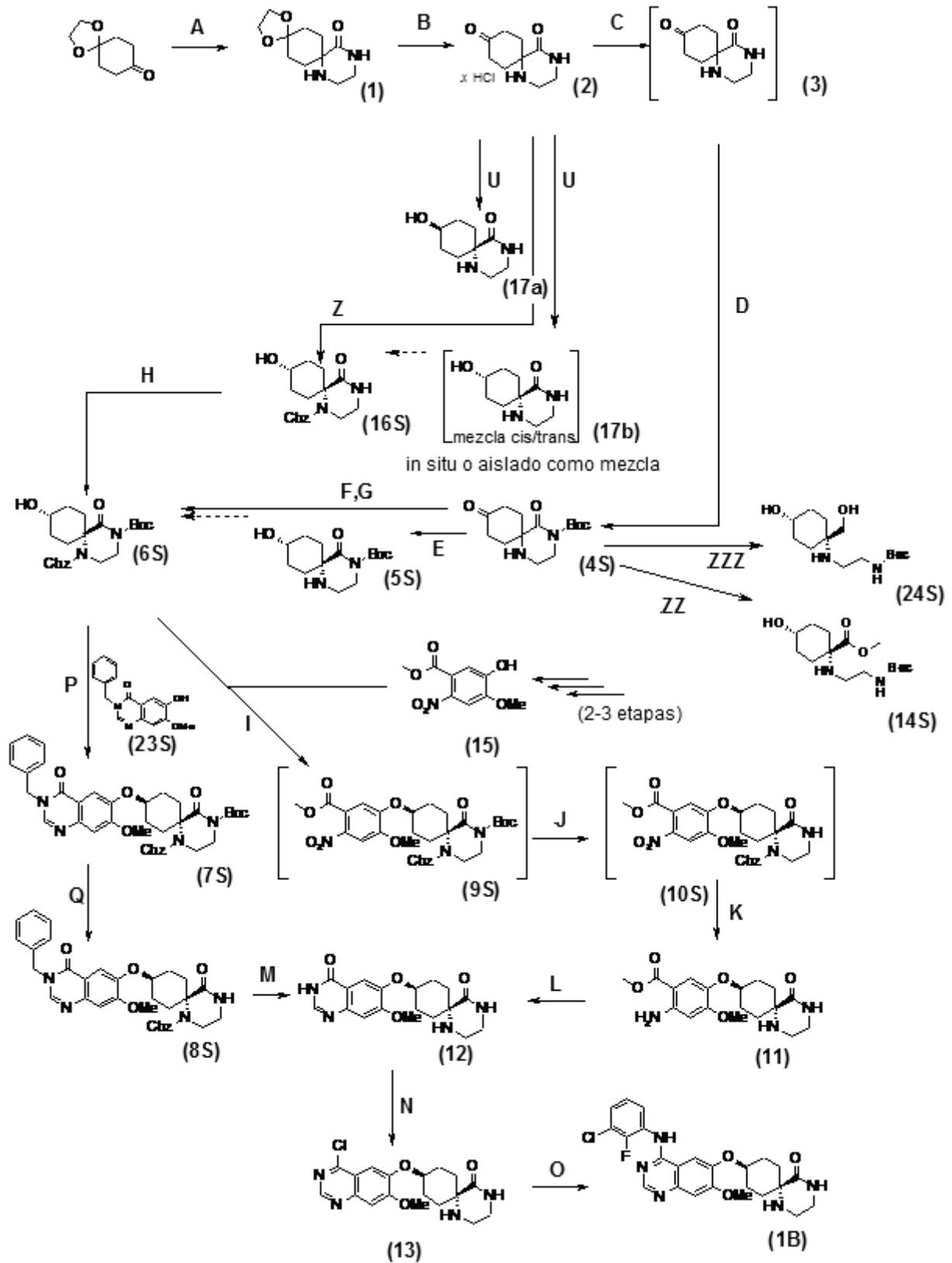
Por la expresión „acetilo eventualmente sustituido“ se deben entender, por ejemplo, radicales seleccionados del grupo constituido por trifluoroacetilo, acetilo, monofluoroacetilo, difluoroacetilo y tricloroacetilo, de modo especialmente preferido trifluoroacetilo.

- 30 Los esquemas 1 y 2 ilustran la síntesis conforme a la invención. Todos los compuestos se representan en forma de sus bases.

Esquema 1 Etapas de síntesis del compuesto (1A)



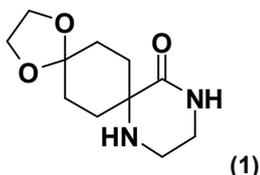
Esquema 2 Etapas de síntesis del compuesto (1B)



Los siguientes ejemplos sirven para la ilustración de los procedimientos para la preparación de los compuestos de las fórmulas (1A) y (1B), llevados a cabo como ejemplo. Estos ejemplos se han de entender como explicación de la invención, sin que por ello se limite ésta en su objetivo.

Ejemplo 1

5 1,4-dioxa-9,12-diaza-diespiro[4.2.5.2]pentadecan-13-ona



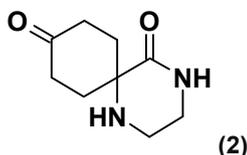
Etapa A del procedimiento

A una mezcla de 250 g de 1,4-ciclohexanodiona-mono-etilencetal, 18,2 g de cloruro de benciltriethylamonio, 1,57 g de cianuro de sodio en 1 L de diclorometano, enfriada a -5°C, se añaden gota a gota 127,5 ml de etilendiamina en 194 ml de cloroformo. A continuación, a aproximadamente -10 hasta 0°C, se añaden gota a gota 407,5 ml de lejía de sodio al 50% en el espacio de las siguientes 9 h. Después de 14,5 h a -5 hasta 25°C se añaden gota a gota 500 ml de ácido clorhídrico concentrado. El precipitado se separa por filtración y se lava dos veces con respectivamente 500 ml de diclorometano. El filtrado se separa en fases. La fase acuosa se extrae dos veces con respectivamente 1 l de diclorometano y una vez con 500 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran al vacío. Se añaden 500 ml de n-butilacetato y se sigue concentrando hasta que quedan remanentes 820 g de suspensión. A 50°C y en el espacio de 20 min se añaden 3 l de metil-terc-butiléter. El precipitado se filtra con succión y se lava dos veces con respectivamente 200 ml de metil-terc-butiléter. Después del secado, se obtienen 247 g de producto.

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 227 [M+H]⁺

20 Ejemplo 2

1,4-diaza-espiro[5.5]undecano-5,9-diona



Etapa B del procedimiento

25 A 500 g de 1,4-dioxa-9,12-diaza-diespiro[4.2.5.2]pentadecan-13-ona en 2,5 l de ácido acético se añaden gota a gota, en el espacio de 45 min, 310 ml de HCl 10M en etanol. Después de 3 h a 35-45°C se añaden gota a gota, en el espacio de 20 min, 10 l de isopropanol. La suspensión se enfría hasta 15°C y se filtra. El precipitado se lava dos veces con respectivamente 1 l de isopropanol y dos veces con respectivamente 1 l de metil-terc-butiléter. Después del secado de la sustancia sólida se obtienen 386 g de producto en forma de hidrocloreuro.

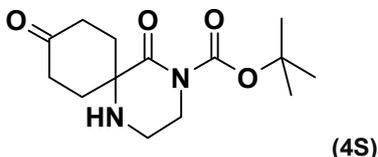
Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 183 [M+H]⁺

30 Etapa C del procedimiento

35 380 g de 1,4-diaza-espiro[5.5]undecan-5,9-diona-hidrocloreuro en 3,8 l acetonitrilo se tratan en el espacio de una hora con 320 ml de solución de etilato de sodio al 30% en metanol. Se añaden 18 g de carbonato de sodio y la tanda se agita durante 18 h. Se separan por destilación 2 l de disolvente y el residuo se filtra. La torta de filtración se lava dos veces con respectivamente 100 ml de acetonitrilo y el filtrado, que contiene el producto, se sigue haciendo reaccionar en la etapa siguiente.

Ejemplo 3

Éster terc-butílico del ácido 5,9-dioxo-1,4-diaza-espiro[5.5]undecano-4-carboxílico

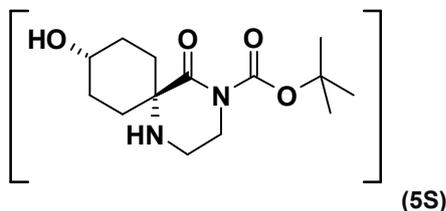
**Etapa D del procedimiento**

- 5 A la solución de la tanda anterior, que contiene la 1,4-diaza-espiro[5.5]undecano-5,9-diona, se añaden 480 g de carbonato de potasio y 10 g de 4-(dimetilamino)-piridina. En el espacio de 200 min se añaden gota a gota 415 g de dicarbonato de di-terc-butilo en 415 ml de acetonitrilo. Al cabo de 18,5 h se añaden 10 g de 4-(dimetilamino)-piridina y 100 g de dicarbonato de di-terc-butilo en 100 ml de acetonitrilo. Al cabo de 200 min se añaden 100 g de dicarbonato de di-terc-butilo en 100 ml de acetonitrilo. Al cabo de 90 min se añaden 50 g de dicarbonato de di-terc-butilo en 50 ml de acetonitrilo. Al cabo de 1 hora se añaden 2 l de agua. Después de la separación de fases, la fase acuosa se lava con 1 l de metil-terc-butiléter. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 1 l de solución de carbonato de potasio al 10% y 500 ml de solución saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se concentra en vacío. A la suspensión se añaden 1,5 l de acetato de n-butilo y nuevamente se concentra. A la suspensión se añaden otros 2 l de acetato de n-butilo y nuevamente se concentra. La suspensión remanente se calienta a 55°C y lentamente se le añade 1 l de metil-terc-butiléter. La suspensión se enfría hasta 22°C. El precipitado se separa por filtración y se lava con 500 ml de acetato de n-butilo y 500 ml metil-terc-butiléter. Después del secado de la sustancia sólida se obtienen 296 g de producto.

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 283 [M+H]⁺

Ejemplo 4

- 20 Éster terc-butílico del ácido (cis)-9-hidroxi-5-oxo-1,4-diaza-espiro[5.5]undecano-4-carboxílico

**Etapa E del procedimiento**

- A una mezcla de 159 g de éster terc-butílico del ácido 5,9-dioxo-1,4-diaza-espiro[5.5]undecano-4-carboxílico en 1140 ml de agua se añaden gota a gota, en el espacio de 17 min, 6,4 g de borohidruro de sodio en 100 ml de agua. El embudo de decantación se aclara con 30 ml de agua. Al cabo de 50 min se añaden 318 ml de solución saturada de carbonato de potasio y tras agitar durante 1 h a 10°C el precipitado se filtra con succión y se lava dos veces con respectivamente 200 ml de solución de carbonato de potasio al 10%. Después del secado, el precipitado se agita en 1,6 l de agua durante 4,5 h. Se añaden 350 ml de solución saturada de carbonato de potasio y tras agitar durante 15 min el precipitado se filtra con succión y se lava con 200 ml de solución de carbonato de potasio al 10%. Después del secado, el precipitado se agita en 500 ml de tetrahidrofurano durante 20 min. Después de la filtración, del lavado ulterior con 200 ml de tetrahidrofurano y de la concentración por evaporación del filtrado se obtienen 65,5 g de producto.

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 285 [M+H]⁺

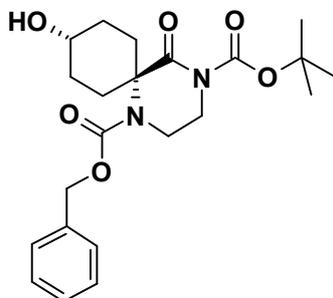
Etapa F del procedimiento

- 35 A una solución de 113 g de éster terc-butílico del ácido 5,9-dioxo-1,4-diaza-espiro[5.5]undecano-4-carboxílico en 1150 ml de THF y 25 ml de agua se añaden gota a gota a 16°C, en el espacio de 20 min, 3,8 g de borohidruro de sodio en 30 ml de agua. Al cabo de 45 min se añaden 0,42 g de borohidruro de sodio. Al cabo de 35 min se añaden 0,42 g de borohidruro de sodio. Al cabo de otros 35 min se añade 0,1 g de borohidruro de sodio. Al cabo de 15 min se añaden 10 ml de acetona y la mezcla de reacción se lava dos veces con respectivamente 500 ml de solución saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se sigue utilizando directamente en el ensayo siguiente.

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 285 [M+H]⁺

Ejemplo 5

Éster 1-bencilico, éster 4-terc-butílico del ácido (cis)-9-hidroxi-5-oxo-1,4-diaza-espiro[5.5]undecano-1,4-dicarboxílico



(6S)

5 **Etapa G del procedimiento**

A la fase orgánica de la tanda anterior se añaden 112 ml de solución saturada de carbonato de potasio y, a continuación, en el espacio de 20 min se añaden gota a gota 59 ml de éster bencilico del ácido clorofórmico. Al cabo de 16 min, se añaden 400 ml de agua y se separan las fases. La fase orgánica se lava con 900 ml de solución saturada de carbonato de potasio y dos veces con respectivamente 450 ml de solución saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y, a continuación, se concentra. Después de separar por destilación 1 l se añaden 450 ml de metilciclohexano y se sigue concentrando. Todavía se añaden respectivamente 100 ml de metilciclohexano y se sigue concentrando hasta que quedan remanentes 168 de producto bruto. El producto bruto se recrystaliza tres veces en metanol/agua 1:1. Después del secado, se obtienen 86 g de producto.

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 419 [M+H]⁺

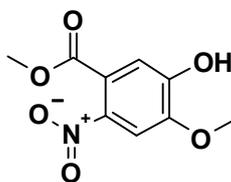
15 **Etapa H del procedimiento:**

Una mezcla de 500 mg de éster bencilico del ácido (cis)-9-hidroxi-5-oxo-1,4-diaza-espiro[5.5]undecano-1-carboxílico, 217 mg de carbonato de potasio, 686 mg de dicarbonato de di-terc-butilo y 192 mg de 4-(dimetilamino)piridina en 10 ml de acetonitrilo se agitan durante 4 h a TA. La mezcla se purifica dos veces por cromatografía en gel de sílice, y se obtienen 420 mg de producto.

20 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 419 [M+H]⁺

Ejemplo 6

Éster metílico del ácido 5-hidroxi-4-metoxi-2-nitro-benzoico



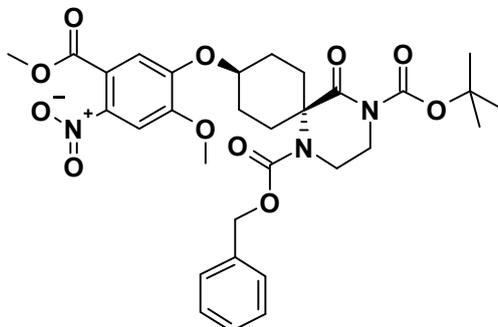
(15)

25 Una mezcla de 500 g de éster metílico del ácido 4,5-dimetoxi-2-nitro-benzoico y 625 g de hidróxido de potasio en 2300 ml de agua se calienta durante 18,5 h hasta 95 °C. Después de enfriar, se filtra hasta la transparencia y el filtrado se diluye con 3 l de agua. A la solución se añaden 950 ml de ácido acético y al cabo de 1 h el precipitado se separa por filtración. El precipitado se suspende en 3250 ml de acetato de etilo y, a continuación, se añaden 100 ml de agua y 200 ml de ácido clorhídrico 12N. Al cabo de 1,5 h las fases se separan y la fase acuosa se extrae con 700 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio y después de la filtración se concentran por evaporación. Se evapora ulteriormente con 200 ml de metilciclohexano. El residuo, junto con 1600 ml de metanol y 100 ml de ácido sulfúrico concentrado, se calienta a reflujo durante 16,5 h. La tanda se concentra hasta que se inicia la cristalización. Se añaden 1000 ml de agua y se agita hasta que se forma una suspensión homogénea. El precipitado se separa por filtración, se lava con 500 ml de agua y se suspende en 1000 ml de agua. Al cabo 1,5 h de agitación, el precipitado se separa por filtración y se lava con 500 ml de agua. Después del secado de la torta de filtración se obtienen 364 g de producto.

35 Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 226 [M-H]⁺

Ejemplo 7

Éster 1-bencilico, éster 4-terc-butílico del ácido (trans)-9-(2-metoxi-5-metoxicarbonil-4-nitro-fenoxi)-5-oxo-1,4-diaza-espiro[5.5]undecano-1,4-dicarboxílico



(9S)

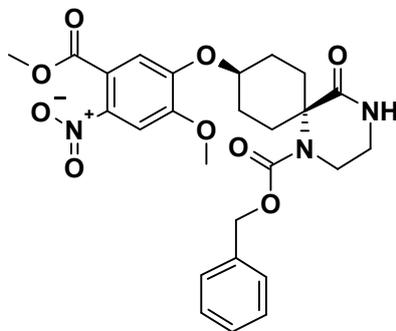
5 Etapa I del procedimiento

A una mezcla de 99 g de éster 1-bencilico, éster 4-terc-butílico del ácido (cis)-9-hidroxi-5-oxo-1,4-diaza-espiro[5.5]undecano-1,4-dicarboxílico, 53,74 g de éster metílico del ácido 5-hidroxi-4-metoxi-2-nitro-benzoico (**15**) y 74,34 g de trifetilfosfina en 764 ml de dioxano se añaden gota a gota a TA, en el espacio de una hora, 58,75 ml de éster diisopropílico del ácido azo-dicarboxílico. Al cabo de 17 h se añaden 5 ml de éster diisopropílico del ácido azo-dicarboxílico y la tanda se sigue agitando durante 1,5 h. La mezcla que contiene el producto, se sigue haciendo reaccionar directamente en la siguiente etapa.

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 645 [M+NH₄]⁺

Ejemplo 8

Éster bencilico del ácido (trans)-9-(2-metoxi-5-metoxicarbonil-4-nitro-fenoxi)-5-oxo-1,4-diazaespiro[5.5]undecano-1-carboxílico



(10S)

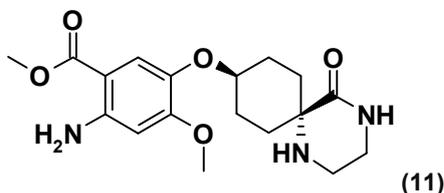
Etapa J del procedimiento

A la anterior tanda, que contiene el éster 1-bencilico, éster 4-terc-butílico del ácido (trans)-9-(2-metoxi-5-metoxicarbonil-4-nitro-fenoxi)-5-oxo-1,4-diaza-espiro[5.5]undecano-1,4-dicarboxílico, se añaden 130 ml de HCl 4M en dioxano. La mezcla de reacción se calienta hasta 60 °C. Al cabo de 2 h se añaden otros 13 ml de HCl 4M en dioxano. La mezcla de reacción se enfría hasta la TA y se le añaden 500 ml de solución saturada de carbonato de potasio. La fase orgánica se lava con 500 ml de solución saturada de carbonato de potasio y 200 ml de solución saturada de cloruro sódico. La fase orgánica, que contiene el producto, se sigue haciendo reaccionar directamente sin purificación en la etapa siguiente.

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 528 [M+H]⁺

Ejemplo 9

Éster metílico del ácido (trans)-2-amino-4-metoxi-5-(5-oxo-1,4-diaza-espiro[5.5]undec-9-iloxi)-benzoico

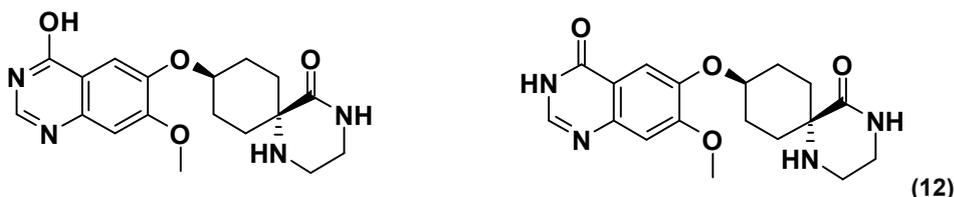
**Etapa K del procedimiento**

- 5 A la tanda anterior, que contiene el éster bencílico del ácido (trans)-9-(2-metoxi-5-metoxicarbonil-4-nitro-fenoxi)-5-oxo-1,4-diazaespiro[5.5]undecano-1-carboxílico, se añaden 12,4 g de Pd (10%) sobre carbón y 500 ml de metanol. Después de la hidrogenación con hidrógeno durante 1,5 h a 3 bar, la tanda se concentra hasta 600 ml de volumen residual. La tanda se diluye con 1,8 l de dioxano y se filtra hasta la transparencia. En el espacio de 45 min se añaden gota a gota 59 ml de HCl 4M en dioxano y después de otros 30 min se filtra con succión el precipitado y se lava dos veces con respectivamente 200 ml de dioxano. Después del secado de la sustancia sólida se obtienen 98,6 g de producto en forma de hidrocloreuro.
- 10

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 364 [M+H]⁺

Ejemplo 10

(trans)-9-(4-hidroxi-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi)-1,4-diaza-espiro[5.5]undecan-5-ona



15

Etapa L del procedimiento

- 88 g de hidrocloreuro del éster metílico del ácido (trans)-2-amino-4-metoxi-5-(5-oxo-1,4-diaza-espiro[5.5]undec-9-iloxi)-benzoico y 25 g de acetato de formamidina en 1,8 l de n-propanol se calientan a reflujo durante 17h. A continuación, se enfría hasta 28 °C y se agita durante 4 h a esta temperatura. Después de enfriar hasta 14°C, el precipitado se separa por filtración y se lava con 200 ml de n-propanol frío. Después del secado de la sustancia sólida se obtienen 44 g de producto en forma de hidrocloreuro.
- 20

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 359 [M+H]⁺

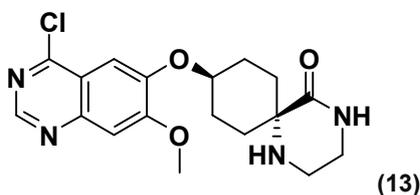
Etapa M del procedimiento

- A una mezcla de 1,7 g de éster bencílico del ácido (trans)-9-(3-bencil-7-metoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-iloxi)-5-oxo-1,4-diaza-espiro[5.5]undecano-1-carboxílico en 30 ml de ácido acético y 3 ml de agua se añaden 300 mg de paladio (10%) sobre carbón. Al cabo de 22 h de hidrogenación a 70°C se filtra y la solución se concentra hasta sequedad, obteniéndose 1,3 g de producto.
- 25

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 359 [M+H]⁺

Ejemplo 11

- 30 (trans)-9-(4-cloro-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi)-1,4-diaza-espiro[5.5]undecan-5-ona



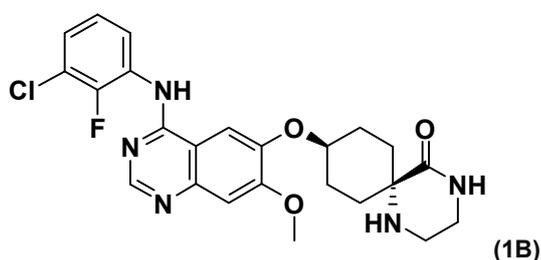
Etapa N del procedimiento

- 5 10 g de hidrocloreto de (trans)-9-(4-hidroxi-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi)-1,4-diaza-espiro[5.5]undecan-5-ona y 12 g de trifetilfosfina se suspenden en 450 ml de dioxano. A continuación, se separan por destilación 250 ml de disolvente y se añaden gota a gota, a 41°C, 6,45 g de N-clorosuccinimida en 100 ml de acetonitrilo. La mezcla de reacción se calienta a reflujo. Al cabo de 100 min la tanga se enfría hasta 29°C y se añaden 150 ml metiltetrahidrofurano. El precipitado se separa por filtración y se lava tres veces con respectivamente 50 ml de metiltetrahidrofurano. Después de secar a 30°C se obtienen 12 g de una sustancia sólida oscura, la cual contiene el producto en forma de hidrocloreto, y la cual se puede seguir haciendo reaccionar en la siguiente etapa, sin purificación.

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 377 [M+H]⁺

10 **Ejemplo 12**

(trans)-9-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-1,4-diaza-espiro[5.5]undecan-5-ona

**Etapa O del procedimiento**

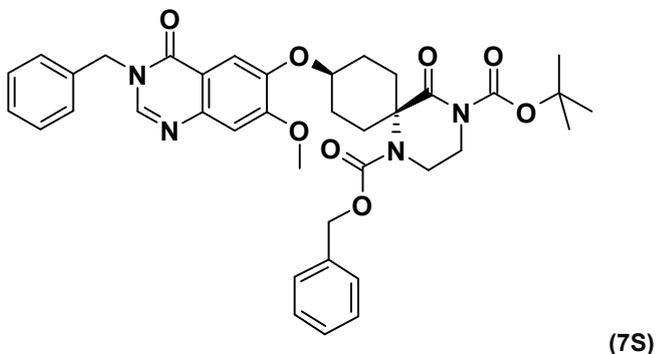
- 15 12 g del hidrocloreto impuro de (trans)-9-(4-cloro-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi)-1,4-diaza-espiro[5.5]undecan-5-ona de la etapa precedente se añaden en porciones, a TA y en el espacio de 90 min, a una solución de 3,9 g de 3-cloro-2-fluoranolina en 60 ml de ácido clorhídrico 2N. La suspensión se calienta durante 60 min a 40°C. A continuación, se añaden 60 ml de tolueno y la tanga se enfría hasta la TA. Al cabo de 50 min se filtra y el precipitado se lava con 50 ml de tolueno y 50 ml de solución saturada de NaCl. Después de secar a 40°C se obtienen 10 g de una sustancia sólida que contiene el producto. El producto se purifica por cromatografía básica en gel de sílice.

- 20 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 486 [M+H]⁺

1H RMN (400 MHz, DMSO): 9,60 (1H, s); 8,37 (1H, s); 7,82 (1H, s); 7,45-7,54 (2H, m), 7,36 (1H, s); 7,28 (dt, 1H); 7,22 (1H, s); 4,63-4,67 (1H, m); 3,95 (3H, s); 3,11-3,15 (2H, m); 2,82-2,86 (2H, m); 2,30 (1H, s); 2,13-2,22 (2H, m); 1,83-1,96 (4H, m); 1,44-1,51 (2H, m).

Ejemplo 13

- 25 Éster 1-bencilico, éster 4-terc-butílico del ácido (trans)-9-(3-bencil-7-metoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-iloxi)-5-oxo-1,4-diaza-espiro[5.5]undecano-1,4-dicarboxílico

**Etapa P del procedimiento**

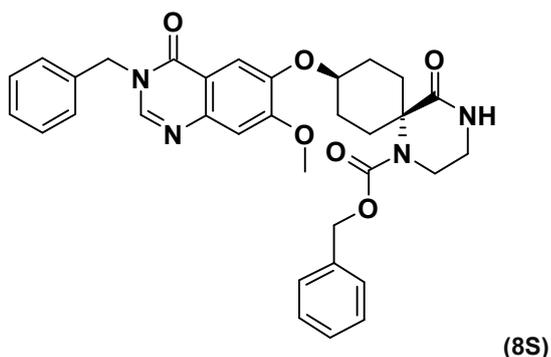
- 30 A una suspensión de 1,3 g de 3-bencil-6-hidroxi-7-metoxi-3H-quinazolin-4-ona, 2 g de éster 1-bencilico, éster 4-terc-butílico del ácido (cis)-9-hidroxi-5-oxo-1,4-diaza-espiro[5.5]undecano-1,4-dicarboxílico y 1,8 g de trifetilfosfina en 10 ml de N-metil-2-pirrolidona se añaden gota a gota, en el espacio de 90 min, 1,36 ml de diisopropiléster del ácido

azo-dicarboxílico. La tanda se agita durante 4 h. La tanda, que contiene el producto, se sigue utilizando directamente en la siguiente etapa.

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 683 [M+H]⁺

Ejemplo 14

- 5 Éster bencílico del ácido (trans)-9-(3-bencil-7-metoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-iloxi)-5-oxo-1,4-diaza-espiro[5.5]undecano-1-carboxílico



(8S)

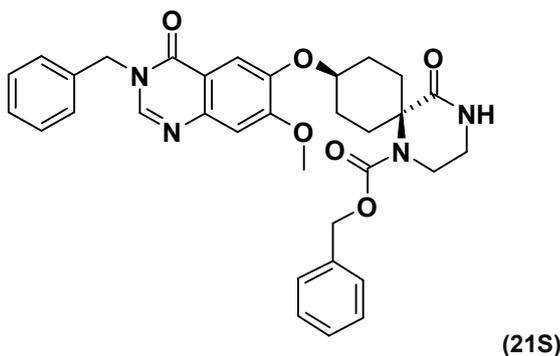
Etapa Q del procedimiento

- 10 A la tanda de la etapa precedente, la cual contiene el éster 1-bencílico, éster 4-terc-butílico del ácido (trans)-9-(3-bencil-7-metoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-iloxi)-5-oxo-1,4-diaza-espiro[5.5]undecano-1,4-dicarboxílico se añaden 2,5 ml de HCl 4M en dioxano. Al cabo de 19 h se añaden 2 ml de HCl 4M en dioxano y la tanda se calienta hasta 40°C. Al cabo de 3 h se incrementa la temperatura hasta 60°C, la tanda se diluye con 60 ml de dioxano y se añaden 10 ml de HCl 4M en dioxano. Al cabo de 16 h la tanda se concentra a vacío y el residuo se recoge en 50 ml de diclorometano. Después de tres lavados con respectivamente 50 ml de agua se concentra por destilación la fase orgánica. El residuo se purifica cromatográficamente en gel de sílice. Las correspondientes fracciones se concentran por evaporación y el residuo se extrae por ebullición en 150 ml de acetato de etilo. Después del aislamiento y secado del precipitado se obtienen 2,1 g de producto.

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 583 [M+H]⁺

Ejemplo 15

- 20 Éster bencílico del ácido (cis)-9-(3-bencil-7-metoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-iloxi)-5-oxo-1,4-diaza-espiro[5.5]undecano-1-carboxílico



(21S)

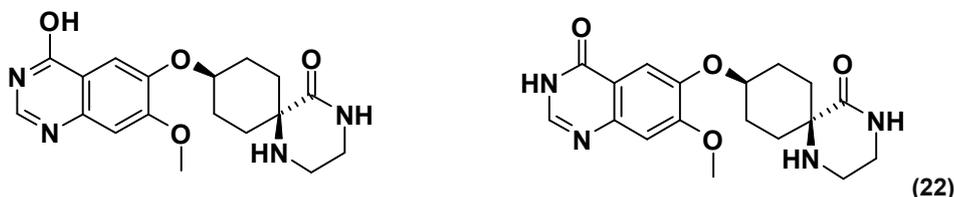
Etapa R del procedimiento

- 25 A una mezcla de 2 g de 3-bencil-6-hidroxi-7-metoxi-3H-quinazolin-4-ona, 2,37 g de éster bencílico del ácido (trans)-9-hidroxi-5-oxo-1,4-diaza-espiro[5.5]undecano-1-carboxílico y 2,79 g de trifenilfosfina en 20 ml de N-metil-2-pirrolidona se añaden gota a gota, bajo refrigeración, 2,1 ml de éster diisopropílico del ácido azo-dicarboxílico. Al cabo de 20 min se añaden 20 ml de N-metil-2-pirrolidona y la tanda se agita durante 4 h. El precipitado se filtra con succión a 0°C y se lava con 50 ml de metil-terc-butiléter. Después del secado se obtienen 3,3 g de producto, el cual aún contiene N-metil-2-pirrolidona.

- 30 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 583 [M+H]⁺

Ejemplo 16

(cis)-9-(4-hidroxi-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi)-1,4-diaza-espiro[5.5]undecan-5-ona



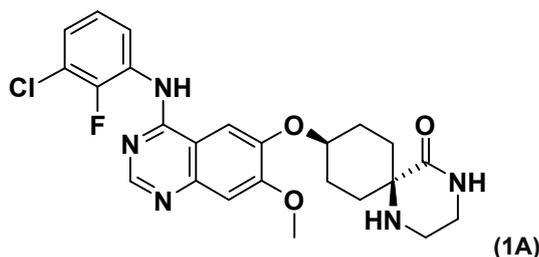
Etapa S del procedimiento

- 5 A una mezcla de 1,7 g de éster bencilico del ácido (cis)-9-(3-bencil-7-metoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-iloxi)-5-oxo-1,4-diaza-espiro[5.5]undecano-1-carboxílico en 30 ml de etanol y 10 ml de ácido clorhídrico 1M se añaden 300 mg de paladio (10%) sobre carbón. Al cabo de 25 h de hidrogenación a 80°C se filtra y la solución se concentra hasta sequedad, obteniéndose 1,4 g de producto bruto. El producto bruto se extrae por ebullición con 100 ml de etanol y después de la filtración se concentra el filtrado. El residuo se suspende en 50 ml de acetonitrilo y tras la adición de 1 g de carbonato de potasio se agita durante 23 h. La tanda se concentra y tras la adición de 20 ml diclorometano y 4 ml de metanol se purifica cromatográficamente en gel de sílice. Se obtienen 500 mg de producto.
- 10

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 359 [M+H]⁺

Ejemplo 17

(cis)-9-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-1,4-diaza-espiro[5.5]undecan-5-ona



15

Etapa T del procedimiento

- A una mezcla de 100 mg de 7-metoxi-6-(5-oxo-1,4-diaza-espiro[5.5]undec-9-iloxi)-3H-quinazolin-4-ona y 0,23 ml de trietilamina en 5 ml de acetonitrilo se añaden 0,13 ml de trioxicloruro de fósforo. Al cabo de 1 h se añaden 0,04 ml de 3-cloro-2-fluoroanilina. Al cabo de 18 h se añade 1 ml de agua y la mezcla se concentra hasta un volumen de 2 ml. Después de la purificación mediante HPLC preparativa se obtienen 95 mg de producto.
- 20

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 486 [M+H]⁺

1H RMN (400 MHz, DMSO): 9,58 (1H, s); 8,36 (1H, s); 7,81 (1H, s); 7,54 (1H, t); 7,49 (1H, t); 7,42 (1H, s); 7,29 (1H, t); 7,20 (1H, s); 4,49-4,58 (1H, m); 3,93 (3H, s); 3,11-3,15 (2H, m); 2,80-2,85 (2H, m); 2,38 (1H, s); 1,88-2,02 (4H, m); 1,69-1,81 (4H, m).

25 Ejemplo 18

Hidrocioruro de (trans)-9-hidroxi-1,4-diaza-espiro[5.5]undecan-5-ona

Hidrocioruro de (cis)-9-hidroxi-1,4-diaza-espiro[5.5]undecan-5-ona



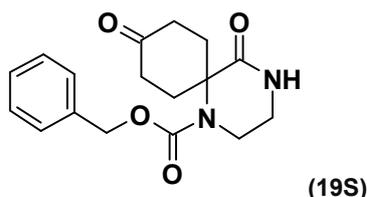
Etapa U del procedimiento

- 5 A una mezcla de 500 mg del hidrocloreuro de 1,4-diaza-espiro[5.5]undecano-5,9-diona en 5 ml de agua se añaden 50 mg de dióxido de platino. Al cabo de 3 h de hidrogenación se filtra y la solución se concentra hasta sequedad. Se sigue evaporando dos veces con respectivamente 50 ml de n-propanol y quedan remanentes 500 mg de una mezcla trans/cis de hidrocloreuro de 9-hidoxi-1,4-diaza-espiro[5.5]undecano-5-ona.

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 185 [M+H]⁺

Ejemplo 19

Éster bencílico del ácido 5,9-dioxo-1,4-diaza-espiro[5.5]undecano-1-carboxílico

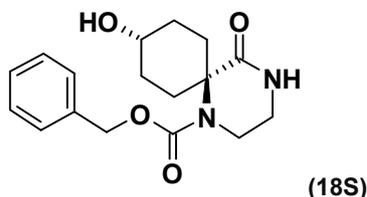
**10 Etapa V del procedimiento**

A una mezcla de 20 g de hidrocloreuro de 1,4-diaza-espiro[5.5]undecano-5,9-diona en 100 ml de tetrahidrofurano y 82 ml de una solución de carbonato de potasio al 50% se añaden bajo refrigeración 14,4 ml de éster bencílico del ácido clorofórmico. Al cabo de 2,5 h se añaden 250 ml de agua y el precipitado se separa por filtración. Después de lavar con 200 ml de agua y 200 ml de metil-terc-butiléter y secar se obtienen 24,3 g de producto.

- 15 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 317 [M+H]⁺

Ejemplo 20

Éster bencílico del ácido (trans)-9-hidroxi-5-oxo-1,4-diaza-espiro[5.5]undecano-1-carboxílico

**Etapa W del procedimiento**

- 20 A una mezcla de 5 g de hidrocloreuro de 1,4-diaza-espiro[5.5]undecano-5,9-diona en 20 ml de agua se añaden 50 mg de dióxido de platino. Al cabo de 22 h de hidrogenación se añaden 25 mg de dióxido de platino. Al cabo de 26 h de hidrogenación se filtra y al filtrado se añade 35 g de carbonato de potasio y 25 ml de tetrahidrofurano. Se añaden 3,43 ml de éster bencílico del ácido clorofórmico y la tanda se agita durante 6 d. Se añaden 25 g de carbonato de sodio y la tanda se agita durante 4 d. Se añaden 3,5 ml de éster bencílico de ácido clorofórmico. Al cabo de 20 h se añaden 200 ml de agua y después de 1 h de agitación ulterior el precipitado se filtra con succión y se lava con 100 ml de metil-terc-butiléter. Se obtienen 3,4 g de sustancia sólida, la cual se compone principalmente del producto.

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 319 [M+H]⁺

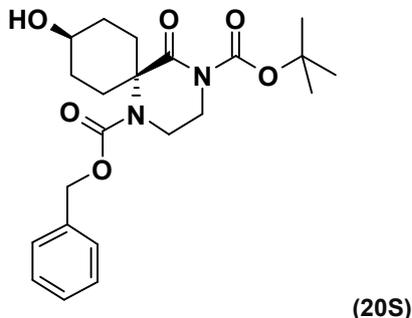
Etapa X del procedimiento

- 30 A 20 g de éster bencílico del ácido 5,9-dioxo-1,4-diaza-espiro[5.5]undecano-1-carboxílico en 100 ml de tetrahidrofurano, 100 ml de etanol, 80 ml de agua y 20 ml de lejía de sosa 0,1 N se añaden 7,2 g de borohidruro de sodio. Al cabo de 16,5 h de agitación a TA y 1h a 60°C se añaden gota a gota, bajo refrigeración con hielo, 80 ml de ácido clorhídrico 2M y 200 ml de agua. Al cabo de 2 h, el precipitado se filtra con succión y se lava con 200 ml de agua. Después del secado del precipitado y de la purificación cromatográfica en gel de sílice se aíslan 8 g de producto.

- 35 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 319 [M+H]⁺

Ejemplo 21

Éster 1-bencílico, éster 4-terc-butílico del ácido (trans)-9-hidroxi-5-oxo-1,4-diaza-espiro[5.5]undecano-1,4-dicarboxílico



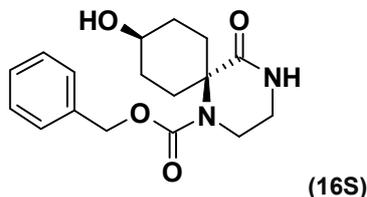
5 Etapa Y del procedimiento

Una mezcla de 200 mg de éster bencílico del ácido (trans)-9-hidroxi-5-oxo-1,4-diaza-espiro[5.5]undecano-1-carboxílico, 87 mg de carbonato de potasio, 274 mg de dicarbonato de di-terc-butilo y 76 mg de 4-(dimetilamino)-piridina en 5 ml de acetonitrilo se agitan durante 2 h a TA. La mezcla se purifica por HPLC preparativa y se obtienen 100 mg de producto.

10 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 419 [M+H]⁺

Ejemplo 22

Éster bencílico del ácido (cis)-9-hidroxi-5-oxo-1,4-diaza-espiro[5.5]undecano-1-carboxílico



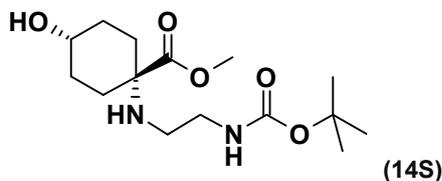
Etapa Z del procedimiento

- 15 A una solución de 75 g de hidrocloreto de 1,4-diaza-espiro[5.5]undecan-5,9-diona en 350 ml de lejía de sosa 1M se añaden en porciones a TA 14,3 g de borohidruro de sodio. Al cabo de 35 min se añaden gota a gota, bajo refrigeración, en el espacio de 30 min, 60 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se añaden 390 g de carbonato de potasio. Después de la adición de 300 ml de tetrahidrofurano y 67 ml de éster bencílico de ácido clorofórmico se calienta la tanda hasta 48°C durante 1,5 h. Se añaden 900 ml de metil-terc-butiléter y después de enfriar a 22°C se añaden 1,6 l de agua. Al cabo de 1 h de agitación, la suspensión se filtra con succión y la torta de filtración se lava con 500 ml de agua y 1 l de metil-terc-butiléter. Después de secar la torta de filtración se obtienen 77 g de producto, el cual se compone principalmente del isómero cis.
- 20

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 319 [M+H]⁺

Ejemplo 23

25 Éster metílico del ácido (cis)-1-(2-terc-butoxicarbonilamino-etilamino)-4-hidroxi-ciclohexanocarboxílico



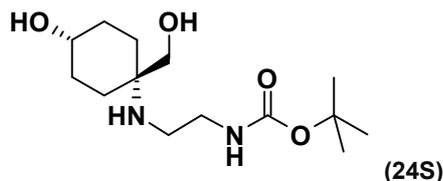
Etapa ZZ del procedimiento

A una solución de 500 mg de éster terc-butílico del ácido 5,9-dioxo-1,4-diaza-espiro[5.5]undecano-4-carboxílico en 5 ml de metanol se añaden 16,7 mg de borohidruro de sodio. Al cabo de 4 h la tanga se concentra por evaporación y se sigue evaporando con tetrahidrofurano. El residuo contiene el producto.

- 5 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 317 [M+H]⁺

Ejemplo 24

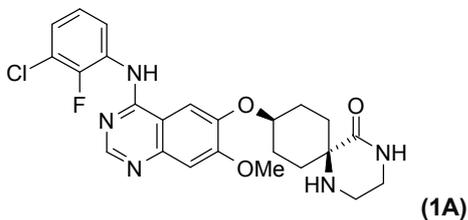
Éster terc-butílico del ácido (cis)-[2-(4-hidroxi-1-hidroximetil-ciclohexilamino)-etil]-carbámico

**Etapa ZZZ del procedimiento**

- 10 A una mezcla de 1 g de éster terc-butílico del ácido 5,9-dioxo-1,4-diaza-espiro[5.5]undecano-4-carboxílico en 10 ml de solución de carbonato de potasio 1 M se añaden bajo agitación 161 mg de borohidruro de sodio. Al cabo de 14,5 h a 50°C se añaden 10 ml de acetato de etilo y después de la separación de fases se concentra la fase orgánica. Después de la purificación cromatográfica del residuo en gel de sílice se aíslan 580 mg de una mezcla que contiene el producto.
- 15 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 289 [M+H]⁺

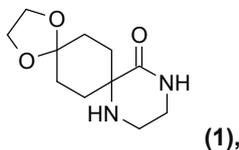
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación estereoselectiva del compuesto de la fórmula (1A)

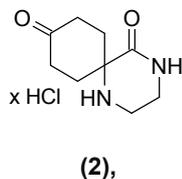


- 5 eventualmente en forma de sus tautómeros, así como eventualmente de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas,
 caracterizado porque el procedimiento abarca las etapas de reacción (A), (B), (V), (X), (R), (S) y (T), significando

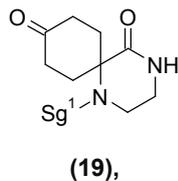
- (A) la reacción de 1,4-ciclohexanodion-mono-etilencetal para dar un compuesto de la fórmula (1)



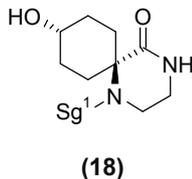
- 10 (B) la reacción de un compuesto de la fórmula (1) para dar el compuesto de la fórmula (2)



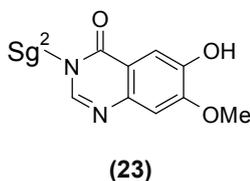
- 15 (V) la reacción de un compuesto de la fórmula (2) con un reactivo protector de grupos para dar el compuesto de la fórmula (19)



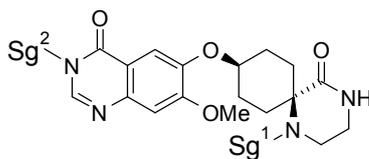
- (X) la reacción de un compuesto de la fórmula (19) para dar el compuesto de la fórmula (18)



- 20 (R) la reacción de un compuesto de la fórmula (18) con un compuesto de la fórmula (23)

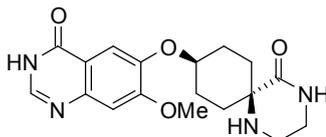


para dar un compuesto de la fórmula (21)



(21),

(S) la separación de los grupos protectores del compuesto de la fórmula (21) para dar un compuesto de la fórmula (22)



(22),

5

y

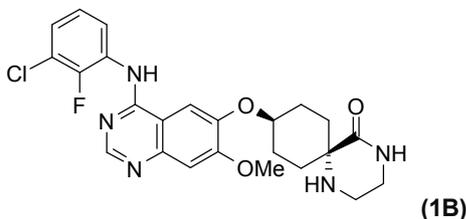
(T) la cloración del compuesto de la fórmula (22) y subsiguiente reacción con 3-cloro-2-fluoroanilina en donde las etapas (A) a (T) tienen lugar consecutivamente en el orden mencionado, y

10 pudiendo significar el grupo protector Sg¹ un radical seleccionado del grupo constituido por bencilo eventualmente sustituido, Cbz y acetilo eventualmente sustituido,

pudiendo significar el grupo protector Sg² bencilo eventualmente sustituido.

2. Procedimiento para la preparación estereoselectiva de un compuesto de la fórmula (18), caracterizado porque el procedimiento se compone de las etapas de procedimiento (A), (B), (V) y (X) según la reivindicación 1.

15 3. Procedimiento para la preparación estereoselectiva del compuesto de la fórmula (1B)

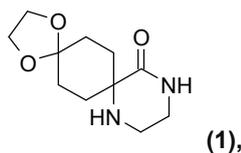


(1B)

eventualmente en forma de sus tautómeros, así como eventualmente de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas,

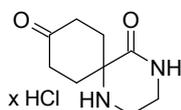
20 caracterizado porque el procedimiento abarca las etapas de reacción (A), (B), (Z), (H), (P), (Q), (M), (N) y (O), significando

(A) la reacción de 1,4-ciclohexanodion-mono-etilencetal para dar un compuesto de la fórmula (1)



(1),

(B) la reacción de un compuesto de la fórmula (1) para dar el compuesto de la fórmula (2)

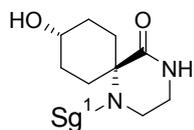


x HCl

25

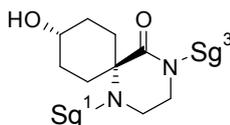
(2),

(Z) la reacción de un compuesto de la fórmula (2) para dar el compuesto de la fórmula (16)



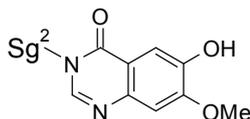
(16),

5 (H) la reacción de un compuesto de la fórmula (16) para dar el compuesto de la fórmula (6)



(6)

(P) la reacción de un compuesto de la fórmula (6) con un compuesto de la fórmula (23)



(23)

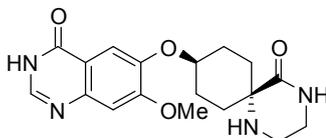
10

para dar un compuesto de la fórmula (7)



(7),

15 (Q + M) la separación de los grupos protectores del compuesto de la fórmula (7) para dar un compuesto de la fórmula (12)



(12),

y

(N + O) la cloración del compuesto de la fórmula (12) y subsiguiente reacción con 3-cloro-2-fluoroanilina,

20 en donde las etapas (A) a (O) tienen lugar consecutivamente en el orden mencionado, y

pudiendo significar el grupo protector Sg¹ un radical seleccionado del grupo constituido por bencilo eventualmente sustituido, Cbz y acetilo eventualmente sustituido,

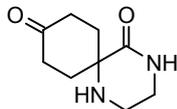
pudiendo significar el grupo protector Sg² bencilo eventualmente sustituido, y

el grupo protector Sg³ se selecciona del grupo Boc y aliloxicarbonilo.

25 4. Procedimiento conforme para la preparación estereoselectiva de un compuesto de la

fórmula **(1B)**, caracterizado porque en el procedimiento según la reivindicación 3 las etapas de procedimiento **[(Z), (H)]** se reemplazan por las etapas de procedimiento **[(C), (D), (E) o (F), y (G)]**, en donde

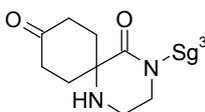
(C) significa la reacción de un compuesto de la fórmula **(2)** para dar el compuesto de la fórmula **(3)**



(3)

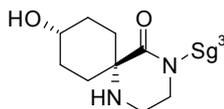
5

(D) significa la reacción de un compuesto de la fórmula **(3)** para dar el compuesto de la fórmula **(4)**



(4),

(E) o (F) significa la reacción de un compuesto de la fórmula **(4)** para dar el compuesto de la fórmula **(5)**

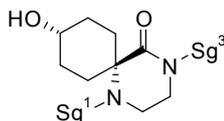


(5),

no aislándose en la etapa **(F)** el compuesto **(5)**,

y

(G) significa la reacción de un compuesto de la fórmula **(5)** para dar el compuesto de la fórmula **(6)**



(6),

en donde las etapas **(C)** a **(G)** tienen lugar consecutivamente en el orden mencionado, y

pudiendo significar el grupo protector Sg^1 un radical seleccionado del grupo constituido por bencilo eventualmente sustituido, Cbz y acetilo eventualmente sustituido,

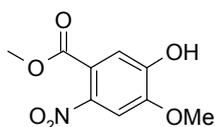
pudiendo significar el grupo protector Sg^3 un radical seleccionado del grupo constituido por Boc y aliloxicarbonilo.

20

5. Procedimiento para la preparación estereoselectiva de un compuesto de la fórmula **(1B)**, caracterizado porque en el procedimiento según la reivindicación 3 las etapas de procedimiento **[(P), (Q), (M)]** se reemplazan por las etapas de procedimiento **[(I), (J), (K), (L)]**, en donde

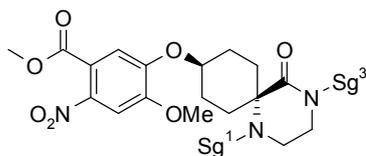
25

(I) significa la reacción de un compuesto de la fórmula **(6)** con un compuesto de la fórmula **(15)**



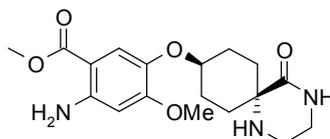
(15)

para dar el compuesto de la fórmula **(9)**



(9),

(J + K) significa la separación de los grupos protectores y la reducción hidrogenolítica de un compuesto de la fórmula (9) para dar el compuesto de la fórmula (11)

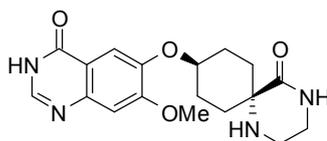


(11),

5

y

(L) significa la reacción de un compuesto de la fórmula (11) para dar el compuesto de la fórmula (12)



(12)

10

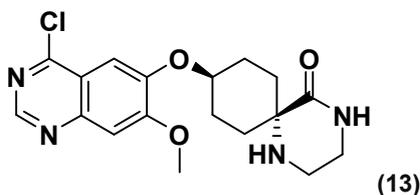
en donde las etapas (I) a (L) tienen lugar consecutivamente en el orden mencionado, y

pudiendo significar el grupo protector Sg^1 un radical seleccionado del grupo constituido por bencilo eventualmente sustituido, Cbz y acetilo eventualmente sustituido,

pudiendo significar el grupo protector Sg^3 un radical seleccionado del grupo constituido por Boc y aliloxicarbonilo.

15 6. Compuesto de la fórmula (22) como se define en la reivindicación 1, así como sus sales fisiológicamente inocuas con ácidos y bases inorgánicos u orgánicos.

7. Compuesto de la fórmula (13)



(13)

así como sus sales fisiológicamente inocuas con ácidos y bases inorgánicos u orgánicos.

20 8. Compuesto de la fórmula (4) como se define en la reivindicación 4, así como sus sales fisiológicamente inocuas con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos.

9. Compuesto de la fórmula (5) como se define en la reivindicación 4, así como sus sales fisiológicamente inocuas con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos.

10. Compuesto de la fórmula (6) como se define en la reivindicación 4.

25 11. Compuesto de la fórmula (12) como se define en la reivindicación 3, así como sus sales fisiológicamente inocuas con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos.