

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 552 322**

51 Int. Cl.:

**C07D 207/26** (2006.01)

**C07D 471/10** (2006.01)

**C07D 498/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.09.2009 E 09792268 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.08.2015 EP 2346823**

54 Título: **Productos intermedios para la síntesis de compuestos de 8-[[1-(3,5-bis-(trifluorometil)fenil)-etoxi]-metil]-8-fenil-1,7-diaza-espiro[4,5]decán-2-ona**

30 Prioridad:

**05.09.2008 US 94474 P**

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

**27.11.2015**

73 Titular/es:

**OPKO HEALTH, INC. (100.0%)  
4400 Biscayne Blvd. Suite 1180  
Miami, FL 33137, US**

72 Inventor/es:

**WU, GEORGE G.;  
WERNE, GERALD;  
FU, XIAOYONG;  
ORR, ROBERT K.;  
CHEN, FRANK XING;  
CUI, JIAN;  
SPRAGUE, VICTORIA M.;  
ZHANG, FUCHENG;  
XIE, JI;  
ZENG, LIANSHENG;  
CASTELLANOS, LOUIS PETER;  
CHEN, YUYIN;  
POIRIER, MARC y  
MERGELSBERG, INGRID**

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

ES 2 552 322 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

Productos intermedios para la síntesis de compuestos de 8-[[1-(3,5-bis-(trifluorometil)fenil)-etoxi]-metil]-8-fenil-1,7-diaza-espiro[4,5]decán-2-ona.

5

**Campo de la invención**

La presente solicitud se refiere a productos intermedios útiles en la preparación de compuestos de 8-[[1-(3,5-bis-(trifluorometil)fenil)-etoxi]-metil]-8-fenil-1,7-diaza-espiro[4,5]decán-2-ona y a los compuestos intermedios preparados de esta manera.

10

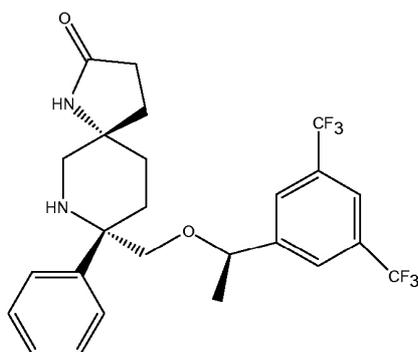
**Antecedentes de la invención**

La identificación de cualquier publicación, patente o solicitud de patente en la presente sección o en cualquier sección de la presente solicitud no debe considerarse una admisión de que dicha publicación constituye la técnica anterior a la presente invención.

15

La preparación de diaza-espirodecán-2-onas, por ejemplo 8-[[1-(3,5-bis-(trifluorometil)fenil)-etoxi]-metil]-8-fenil-1,7-diaza-espiro[4,5]decán-2-ona, por ejemplo (5S,8S)-8-[[1-(3,5-bis-(trifluorometil)fenil)-etoxi]-metil]-8-fenil-1,7-diaza-espiro[4,5]decán-2-ona (el compuesto de fórmula I) ha sido descrito en la patente US nº 7.049.320, publicada el 23 de mayo de 2006.

20



Fórmula I

25

Los compuestos descritos en la patente US nº 7.049.320 se clasifican como compuestos taquicinina y son antagonistas de los receptores del neuropéptido neurocinina-1 (en la presente memoria, antagonistas del receptor de "NK-1"). Se han descrito otros antagonistas de receptor de NK<sub>1</sub> y su síntesis, por ejemplo los descritos en Wu *et al.*, Tetrahedron 56:3043-3051, 2000; Rombouts *et al.*, Tetrahedron Letters 42:7397-7399, 2001, y Rogiers *et al.*, Tetrahedron 57:8971-8981, 2001, y en la solicitud publicada de patente internacional WO 05/100358.

30

También se da a conocer un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula I en la solicitud de patente US nº 2008/003640, presentada el 20 de marzo de 2008.

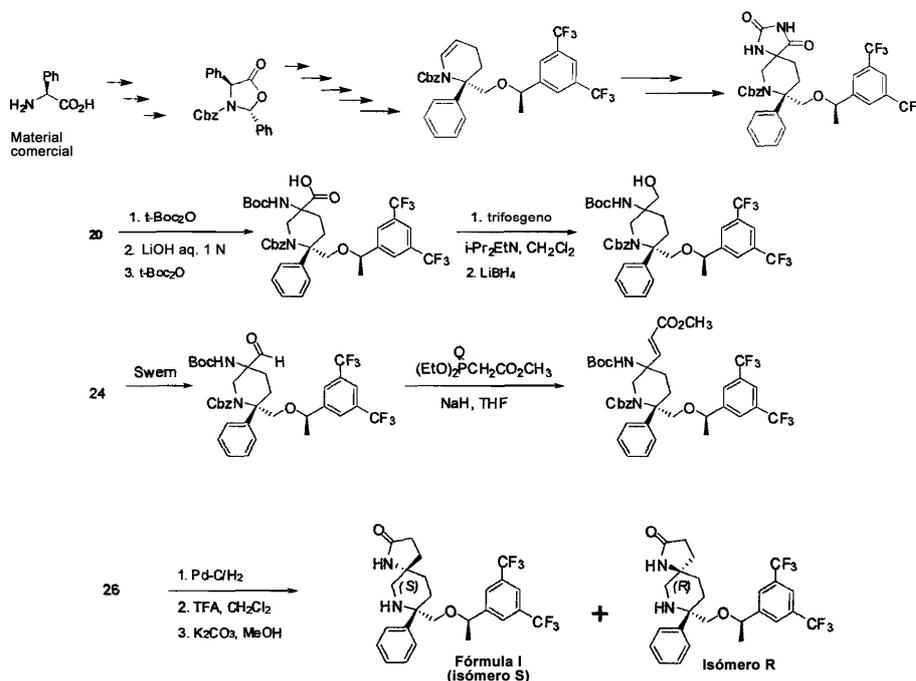
Se ha demostrado que los antagonistas de receptor de "NK-1" son agentes terapéuticos útiles, por ejemplo en el tratamiento del dolor, la inflamación, la migraña, la emesis (vómitos) y la nocicepción. Entre muchos compuestos dados a conocer en la patente US nº 7.049.320 mencionada anteriormente se encuentran varias nuevas diaza-espirodecán-2-onas, incluyendo el compuesto de fórmula I, que resultan útiles en el tratamiento de la náusea y la emesis asociadas a cualquier fuente de emesis, por ejemplo la emesis asociada a la recuperación de la anestesia o los tratamientos quimioterapéuticos (náusea y emesis inducidas por quimioterapia, en la presente memoria NEIQ).

40

El método de síntesis para preparar el compuesto de fórmula I descrito en la patente US nº 7.049.320 sigue generalmente el esquema A en la provisión de compuestos de 8-[[1-(3,5-bis-(trifluorometil)fenil)-etoxi]-metil]-8-fenil-1,7-diaza-espiro[4,5]decán-2-ona.

45

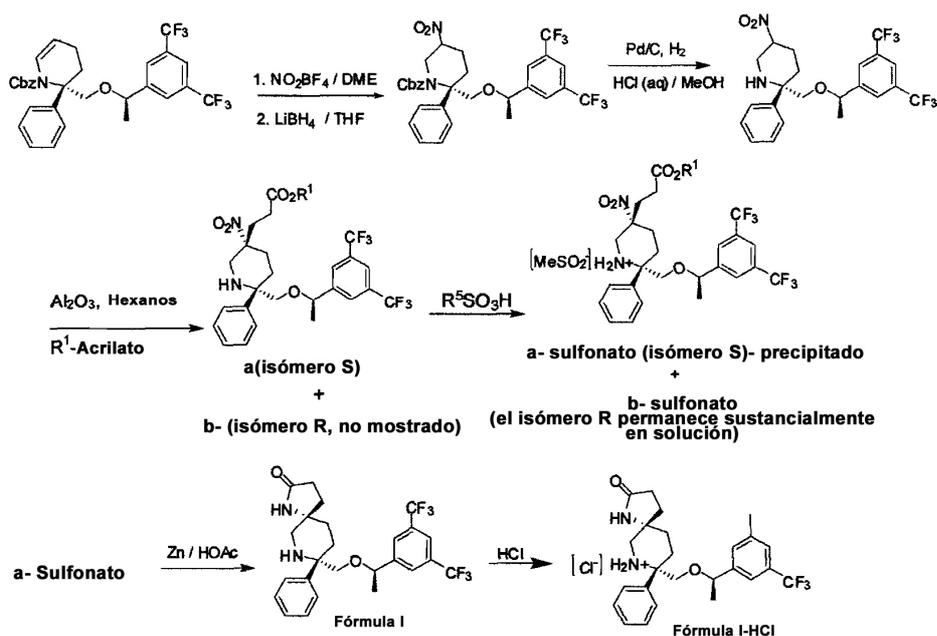
Esquema A



- 5 El procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula I descrito en la patente US nº 7.049.320 se lleva a cabo en 18 etapas individuales a partir de materiales de partida disponibles comercialmente, y en muchas etapas del procedimiento descrito en la patente US nº 7.049.320, deben aislarse compuestos intermedios o aislarse y purificarse antes de la utilización en una etapa posterior, con frecuencia utilizando cromatografía de columna para este fin. En general, el esquema de síntesis descrito en la patente US nº 7.049.320 consume un porcentaje mayor del deseable de compuestos de partida y productos intermedios en la producción de isómeros no deseados.
- 10

El procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula I descrito en la solicitud de patente US nº 2008/003640 sigue generalmente el esquema B:

Esquema B



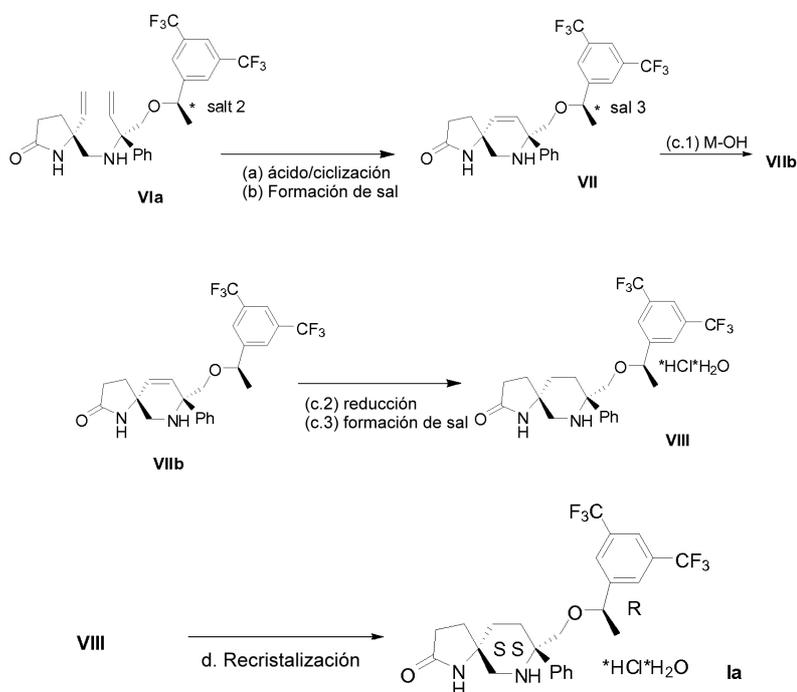
El procedimiento descrito en el esquema B comprende aproximadamente la mitad de etapas que el esquema A y produce el compuesto con mayor rendimiento que el esquema A; sin embargo, ambos esquemas adolecen de una diastereoselectividad pobre.

- 5 De acuerdo con lo anteriormente expuesto, se requiere un procedimiento más convergente y eficiente que presente una diastereoselectividad mejorada.

**Sumario de la invención**

- 10 Se requieren productos intermedios útiles en un esquema de síntesis para la preparación de compuestos 8-[[1-(3,5-bis-(trifluorometil)fenil)-etoxi]-metil]-8-fenil-1,7-diaza-espiro[4,5]decán-2-ona que presente un número reducido de etapas, incremente la diastereoselectividad y proporcione un esquema de reacción que permita escalar de manera práctica hasta un tamaño de lote que resulte adecuado para la preparación a escala comercial.
- 15 Dicho objetivo y otros son proporcionados ventajosamente por la presente invención, que, en un aspecto tal como se ilustra en el esquema 1, da a conocer un procedimiento para preparar monohidrato de hidrocloreto de (5S,8S)-8-[[1-(R)-(3,5-bis-(trifluorometil)fenil)-etoxi]-metil]-8-fenil-1,7-diaza-espiro[4.5]decán-2-ona, el compuesto de fórmula VIII.

**ESQUEMA I**



20

en el que el procedimiento comprende:

- 25 a) proporcionar el compuesto sal de fórmula VIa, [5(R)-[[[1(S)-[[1(R)[3,5-bis(trifluorometil)-fenil]etoxi]-metil]-1-fenil-2-propenil]amino]metil]-5-etenil-2-pirrolidinona] [Sal 2], en el que "Sal 2" representa por lo menos un protón unido a un grupo básico funcional en el compuesto de fórmula VIa, por ejemplo una pareja de electrones de nitrógeno, formando de esta manera un catión amonio y asociado al mismo una fracción anión coordinada, por ejemplo la base conjugada de un ácido, y ciclar el compuesto sal dieno-amina de fórmula VIa utilizando un catalizador de metátesis de cierre de anillo,
- 30 b) convertir el producto ciclado de la etapa (a) en una sal con el fin de obtener el compuesto de fórmula VII [(5R,8S)-8-[1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etoximetil]-8-fenil-1,7-diaza-espiro[4.5]dec-9-en-2-ona] Sal 3, en el que la "Sal 3" representa por lo menos un protón unido a un grupo funcional básico en el compuesto de fórmula VII y asociado al mismo una fracción anión coordinada,
- 35 c) tratar el compuesto sal de fórmula VII proporcionado en la etapa (b) con una base hidróxido de fórmula M-OH, por ejemplo en la que "M" es un metal alcalino o metal alcalino-térreo, con el fin de proporcionar el compuesto base libre correspondiente de fórmula VIIb, reduciendo el compuesto base libre de fórmula VIIb y tratar el producto de reducción con HCl con el fin de obtener el hidrato de hidrocloreto de 1,7-diaza-espiro[4.5]dec-2-ona de fórmula VIII, y
- 40

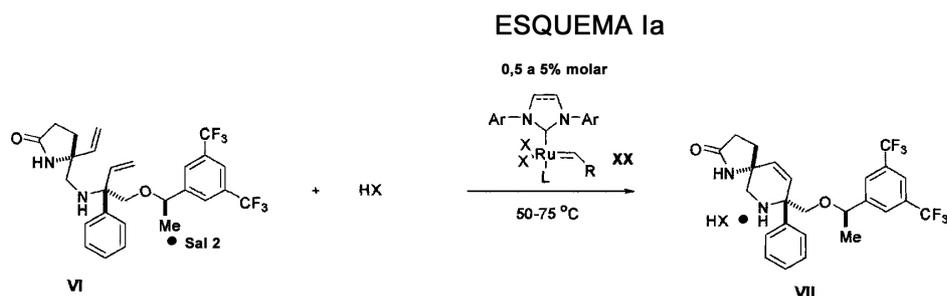
d) opcionalmente recristalizar la sal HCl de fórmula VIII, obteniendo de esta manera el compuesto de fórmula Ia.

En algunas formas de realización de esquema I, resulta preferido llevar a cabo la reducción en la etapa "c" en el compuesto sal de fórmula VII sin liberar la forma base libre del mismo y recuperar el producto sal reducido producido de esta manera en lugar de precipitar la sal del producto de reducción base libre.

En algunas formas de realización, preferentemente la etapa (a) del esquema I se lleva a cabo en presencia de una cantidad suficiente de ácido añadido para reducir la carga (cantidad de catalizador presente) del catalizador de metátesis de cierre de anillo utilizado.

En algunas formas de realización del esquema I utilizando ácido añadido en la etapa (a), resulta preferido utilizar un ácido que presente un pKa que sea aproximadamente igual o inferior al del compuesto dieno de fórmula VI que se está ciclizando en la reacción, por ejemplo un ácido que presenta un pKa igual o inferior a 6,5. En algunas formas de realización del esquema I que utilizan ácido añadido en la etapa (a), resulta preferido que el ácido sea: (i) un ácido mineral, por ejemplo HCl, HBr o ácido sulfúrico, (ii) un ácido mono- o di-orgánico, por ejemplo los ácidos acético, propanoico, maleico, fumárico, trifluoroacético o tartárico, o (iii) un ácido sulfónico, por ejemplo un ácido alquil-sulfónico o ácido alquilsulfónico sustituido, por ejemplo ácido metanosulfónico, monohidrato de ácido 4-metilbencenosulfónico o ácido trifluorometanosulfónico o un ácido arilsulfónico aromático, por ejemplo ácido p-toluenosulfónico o un ácido arilsulfónico sustituido. En algunas formas de realización que utilizan un exceso de ácido en la etapa 2, el ácido es preferentemente un ácido arilsulfónico, más preferentemente ácido p-tolilsulfónico. En algunas formas de realización que utilizan un exceso de ácido en la etapa 2, resulta preferido añadir el ácido en una cantidad de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 2,0 equivalentes respecto a la cantidad de sustrato inicialmente presente en la mezcla de reacción.

En algunas formas de realización del esquema I resulta preferido llevar a cabo la reacción de ciclización en la etapa (a) mediante el procedimiento ilustrado en el esquema Ia.



en la que:

la línea de puntos del compuesto de estructura XX representa un doble enlace opcional y "Sal 2" es tal como se ha definido anteriormente;

Ar es una fracción arilo, por ejemplo, fenilo o mesitil-(2,4,6-trimetilfenilo);

L es  $P(R^{2a})_3$ , en el que  $R^{2a}$  se selecciona independientemente y es fenilo, arilo, alcoxfenilo o alquilo;

M es un metal que es rutenio, paladio o iridio;

X es halógeno;

R es H, arilo o heteroarilo; y

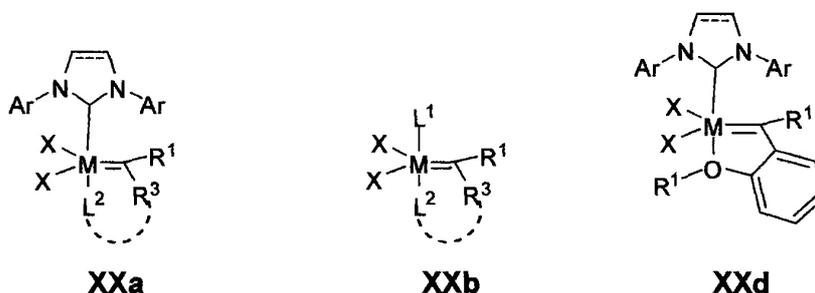
HX es una especie ácida, preferentemente en la que "X" es: halógeno, por ejemplo, cloro, bromo o yodo, o una fracción sulfato, sulfito o sulfonato, por ejemplo mesilato, trifluorometilsulfonato o un arilsulfonato, por ejemplo tosilato, comprendiendo el procedimiento:

(i) poner en contacto una sal amina secundaria de fórmula VI con un ácido de fórmula HX,

(ii) añadir un catalizador de metátesis de cierre de anillo a la mezcla de la etapa (i), preferentemente en una cantidad que es subestequiométrica con respecto a la cantidad del compuesto de fórmula VI utilizado, y

(iii) calentar la mezcla para ciclar el compuesto de fórmula VI.

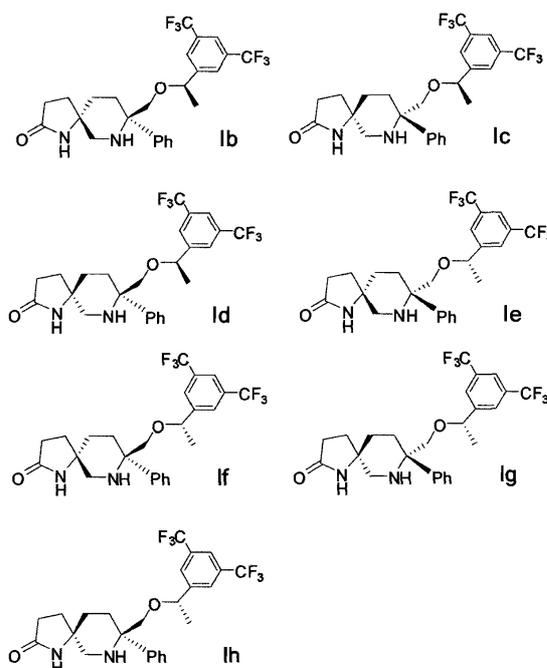
En algunas formas de realización del esquema Ia, el catalizador de metátesis de cierre de anillo utilizado en la reacción preferentemente se selecciona de entre los compuestos de fórmulas XXa, XXb o XXd:



5 en las que el metal (M) preferentemente es un metal de transición con un estado de oxidación formal que proporciona 8 electrones de orbital "d" (un metal de transición de grupo 8, por ejemplo rutenio, paladio o iridio, o un metal de transición de grupo 6, por ejemplo molibdeno), "L<sup>1</sup>" es un ligando de carbono unido mediante sigma con una capacidad sustancial de retrodonación Pi, por ejemplo el ligando imidazol mostrado en los compuestos de fórmula XXa y XXd, y L<sup>2</sup> es un ligando monodentado, por ejemplo un ligando fosfina, por ejemplo (Cy<sub>3</sub>P) o, tal como se indica, L<sup>2</sup> se encuentra opcionalmente unido al sustituyente R<sup>3</sup> del ligando carbeno, y en el caso de que se encuentre opcionalmente unido al ligando carbeno mediante R<sup>3</sup>, ilustrado mediante la línea de puntos semicircular entre L<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, L<sup>2</sup> forma un ligando bidentado, y L<sup>2</sup> es una fracción quelante, por ejemplo una fracción de oxígeno, fósforo o nitrógeno, por ejemplo la fracción de oxígeno en el ligando bidentado alcoxibencilideno mostrado en el catalizador de fórmula XXd, por ejemplo un ligando isopropoxi-bencilideno, R<sup>1</sup> se selecciona independientemente de entre arilo, heteroarilo, alquilo o hidrógeno, R<sup>3</sup> es un alquil-heteroarilo o arilo, por ejemplo una fracción fenilo, o en el caso de que R<sup>3</sup> no se encuentre unido a L<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> puede ser hidrógeno, y (X) es una base conjugada de un ácido fuerte, preferentemente X es una fracción sulfonato, por ejemplo tosilato, o una fracción de halógeno, por ejemplo cloruro.

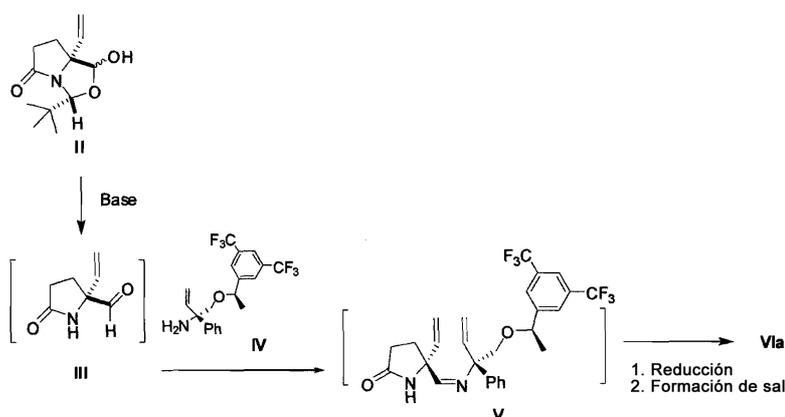
15 Se apreciará que en el esquema I de reacción mostrado anteriormente, aunque el compuesto de fórmula Ia es el enantiómero (S,S,R), puede utilizarse el procedimiento de la invención utilizando materiales de partida de la configuración de estereoisómero apropiada a fin de preparar todos los isómeros del compuesto de fórmula I, es decir:

25



30 En algunas formas de realización de la invención resulta preferido proporcionar el compuesto de fórmula VIa utilizado en el esquema I mediante el procedimiento del esquema Iaa,

## ESQUEMA 1aa

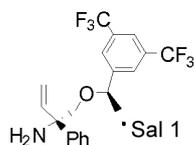


en el que el procedimiento comprende:

- 5 a) proporcionar la pirazolo-5-ona de fórmula III,
- b) proporcionar el compuesto base libre de fórmula IV, [(1S)-1-(((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi)metil)-1-fenilprop-2-enil]amina y hacerlo reaccionar con el compuesto de fórmula III proporcionado en la etapa (a), proporcionando la dienimina de fórmula V, [((5R)-5((Z)-{[(1S)-1-(((1R)-1-[3,5bis(trifluorometil)-fenil]etoxi)metil)-1-fenilprop-2-en-1-il]imino)metil]-5-vinilpirrolidín-2-ona)],
- 10 c) reducir el compuesto dienimina de fórmula V preparado en la etapa (b) con el fin de obtener el compuesto dienamina correspondiente, convirtiéndolo en el compuesto sal correspondiente de fórmula VI, [5(R)-[[[(1S)-[[[1(R)-[3,5-bis(trifluorometil)-fenil]etoxi]-metil]-1-fenil-2-propenil]amino]metil]-5-etenil-2-pirrolidinona] [Sal 2], en la que "Sal 2" representa por lo menos un protón unido a un grupo básico funcional en el compuesto de fórmula VI, por ejemplo la pareja de electrones en un átomo de nitrógeno en el compuesto y asociado al mismo una fracción anión coordinada.
- 15

En algunas formas de realización de la presente invención resulta preferido proporcionar el compuesto pirazolo-5-ona de fórmula III en la etapa (a) del esquema 1aa mediante el tratamiento del compuesto de fórmula II, (3R)-(1,1-dimetiletil)-7aR-eteniltetrahydro-1(R/S)-hidroxi-3H,5H-pirrololo[1,2-c]oxazol-5-ona, con una base apropiada, por ejemplo trietilamina. En algunas formas de realización de la presente invención resulta preferido proporcionar el compuesto base libre de fórmula IV en la etapa (b) del esquema 1aa mediante tratamiento del compuesto sal correspondiente de fórmula IVa con una base soluble en agua, por ejemplo hidróxido sódico,

20



Fórmula IVa

en la que Sal 1 representa por lo menos un protón unido a un grupo funcional básico, por ejemplo el sustituyente amina, en los compuestos de fórmula IVa y asociados al mismo una fracción anión coordinada. Son ácidos adecuados para preparar los compuestos sales de fórmula IVa, por ejemplo: ácidos orgánicos, por ejemplo ácido maleico, ácido succínico o ácido málico, y ácidos inorgánicos, por ejemplo HCl, HBr y HI.

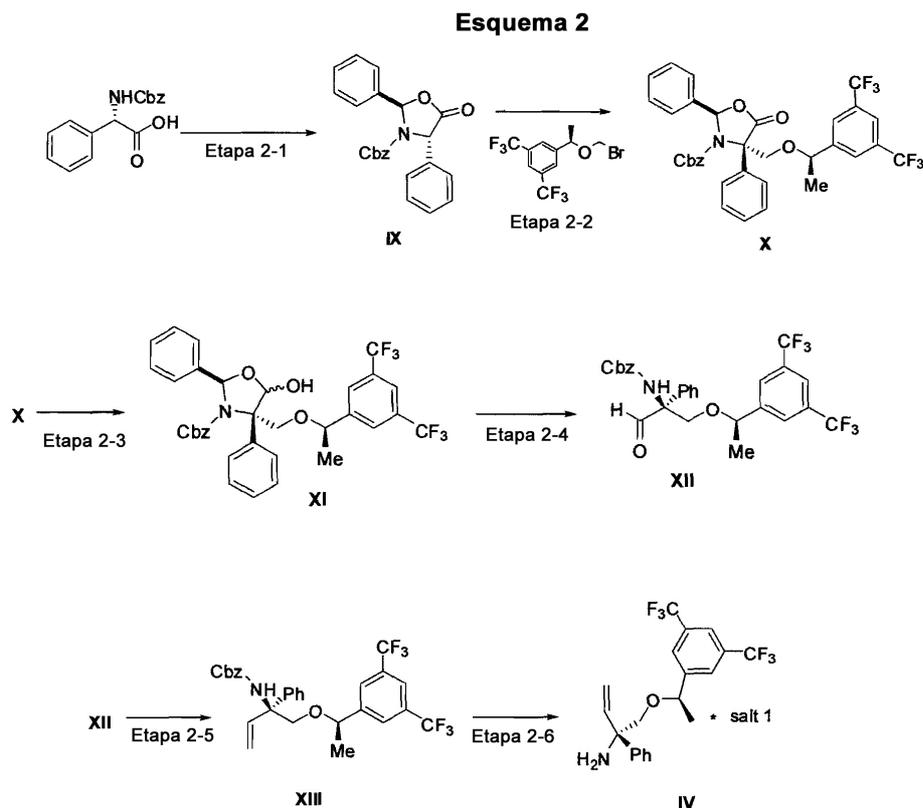
30

En algunas formas de realización, en la etapa 2, preferentemente, el catalizador de metátesis de cierre de anillo es un catalizador de metátesis de cierre de anillo de fórmula XX, descrito en el esquema 4 (posteriormente).

35

En algunas formas de realización de la presente invención resulta preferido preparar el producto intermedio de fórmula IV utilizando el procedimiento ilustrado en el esquema 2, etapas 2-3 y posteriores. En algunas formas de realización resulta preferido proporcionar el producto intermedio de Estructura X para la utilización en la preparación del compuesto de fórmula IV tal como se muestra en el esquema II, etapas 2-1 y 2-2.

40



en el que el procedimiento comprende:

5 Etapa 2-1:

ciclicar el derivado 2-fenilglicina mostrado como  $\text{PhCH}(\text{OCH}_3)_2$  con el fin de obtener la oxazolidinona de fórmula IX, en la que Cbz es un grupo protector de carboxibencil-amina;

10 Etapa 2-2:

combinar el compuesto de fórmula IX con éter [3,5-bis(trifluorometil)fenil]-etoxi-bromometílico con el fin de obtener la lactona de fórmula X;

15 Etapa 2-3:

reducir la lactona de fórmula X al lactol de fórmula XI;

20 Etapa 2-4:

abrir el anillo del lactol de fórmula XI con el fin de obtener el aldehído de fórmula XII;

Etapa 2-5:

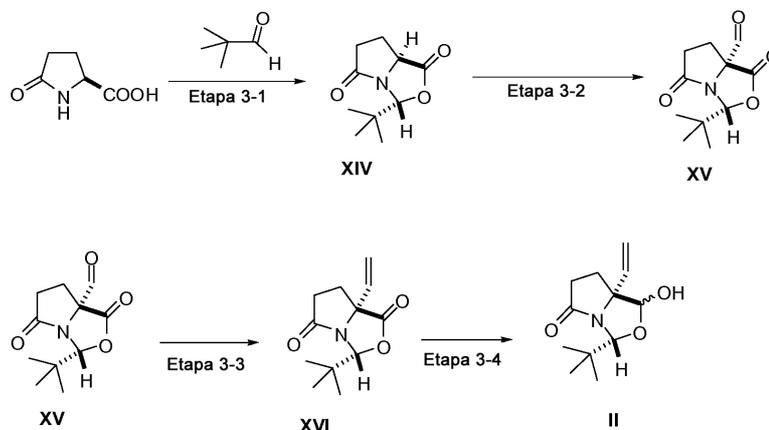
25 convertir el aldehído de fórmula XII en la alquenilamina de fórmula XIII, y

Etapa 2-6:

30 desproteger la alquenilamina de fórmula XIII y convertir la base libre correspondiente obtenida de esta manera en la sal de fórmula IV.

En algunas formas de realización de la invención resulta preferido preparar el producto intermedio de fórmula II según el procedimiento ilustrado en el esquema 3.

**Esquema 3**



en el que el procedimiento comprende:

5 Etapa 3-1:

tratar ácido piroglutámico con trimetilacetaldeído y ácido metanosulfónico con el fin de obtener (3R,6S)-3-terc-butilhidro-1H-pirrolol[1,2-c][1,3]oxazol-1,5(6H)-diona de fórmula XIV;

10 Etapa 3-2:

hacer reaccionar la pirrolol[1,2-c][1,3]oxazol-1,5(6H)-diona de fórmula XIV con formato de metilo con el fin de obtener el pirrolol[1,2-c]oxazol-7a-carbaldeído de fórmula XV;

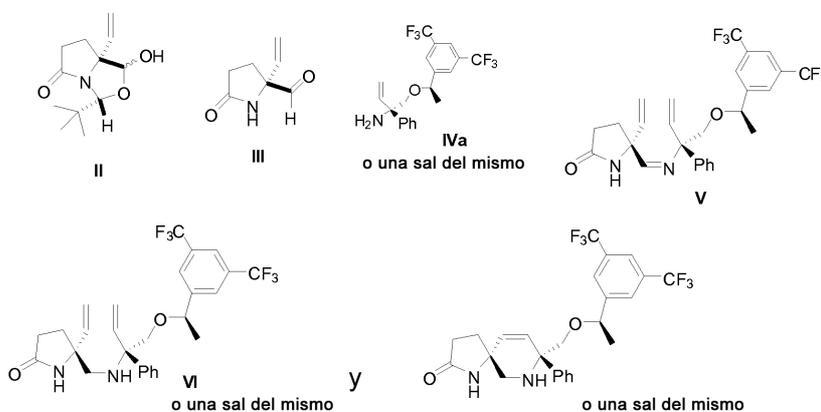
15 Etapa 3-3:

convertir el carbaldeído de fórmula XV en la 7a-vinil-dihidro-pirrolol[1,2-c][1,3]oxazol-1,5-diona de fórmula XVI, y

20 Etapa 3-4:

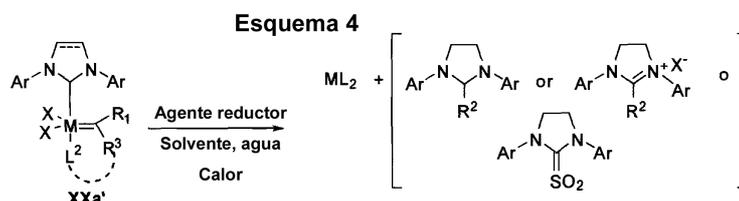
reducir la diona de fórmula XVI con el fin de obtener la (3R)-1,1-dimetil-7a(R)-etenil-tetrahidro-1(R/S)-hidroxi-3H,5H-pirrolol[1,2-c]oxazol-5-ona de fórmula II.

25 La presente invención se refiere a los nuevos productos intermedios siguientes, utilizados o preparados en los procedimientos representados en los esquemas 1 a 3:



30 El esquema 4 ilustra un procedimiento químico para eliminar el catalizador de metátesis de la mezcla de reacción tras completar el cierre de anillos. En algunas formas de realización de la presente invención resulta preferido utilizar el procedimiento químico ilustrado en el esquema 4 al final de la etapa de reacción 2 mostrada en el esquema 1 para eliminar el metal asociado al catalizador de metátesis utilizado en la reacción de ciclización. De acuerdo con lo anterior, el esquema 4 ilustra la eliminación de un catalizador de metátesis de fórmula XXa', preferentemente el

complejo de fórmula XXa' es un complejo N-heterocíclico de carbino-metal, pero se apreciará que el procedimiento puede utilizarse para eliminar químicamente cualquier catalizador de metátesis metal de la mezcla de reacción.



5

en el que:

las líneas de puntos representan enlaces opcionales;

10

Ar es fenilo, 2,4,6-trimetilfenilo o 2,6-dimetilfenilo,

M es preferentemente un metal de transición con un estado de oxidación formal que proporciona 8 electrones de orbital "d" (un metal de transición de grupo 8, por ejemplo rutenio, paladio o iridio) o un metal de transición de grupo 6, por ejemplo molibdeno;

15

L<sup>2</sup> es un ligando fosfina, por ejemplo P(R)<sub>3</sub>, en el que "R" es fenil-arilo, o alquilo, por ejemplo (Cy)<sub>3</sub>P, u opcionalmente L<sup>2</sup> se encuentra unido al sustituyente carbene mediante R<sup>3</sup>, indicado por la línea de puntos semicircular entre L<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, formando un ligando bidentado, en el que L<sup>2</sup> es una fracción quelante, por ejemplo una fracción de oxígeno, fósforo o nitrógeno, por ejemplo la fracción de oxígeno en el ligando bidentado de isopropoxi-bencilideno mostrado en el catalizador de fórmula XXd (en la presente memoria),

20

R<sup>1</sup> se selecciona independientemente de entre arilo, alquilo o hidrógeno,

R<sup>2</sup> es H, OH o =O,

25

R<sup>3</sup> es una fracción arilo, alquilo o fenilo, o H en el caso de que L<sup>2</sup> no se encuentre unido a R<sup>3</sup>, y

(X) es una base conjugada de un ácido fuerte, por ejemplo un halógeno, un anión sulfato, sulfito o sulfonato, preferentemente "X" es un anión sulfonato, por ejemplo tosilato, o una fracción halógeno que es cloruro o bromuro,

30

comprendiendo el procedimiento:

(i) calentar una mezcla de una solución acuosa de un agente reductor, preferentemente un agente reductor que es metabisulfito sódico (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>), sulfito sódico (Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>), bisulfito sódico (NaSO<sub>3</sub>H), ácido hipofosforoso (ácido fosfínico, H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub>), formato sódico (NaOCHO) o sal sódico de ácido fosforoso (NaH<sub>2</sub>PO<sub>3</sub>) o mezclas de dos o más, en presencia de una solución que comprende un solvente orgánico inmiscible en agua y por lo menos un complejo N-heterocíclico de carbino-metal de fórmula [XX], [XXa], [XXb] o [XXd], y

35

(ii) separar el complejo metálico de fórmula ML<sub>2</sub> de la capa orgánica tras la etapa de calentamiento (i), mediante: (a) filtración, en el caso de que el complejo metálico sea insoluble, o (b) en el caso de que el complejo metálico sea soluble, incorporación del complejo metálico en la capa acuosa y separación de las capas orgánica y acuosa.

40

En algunas formas de realización resulta preferido llevar a cabo el procedimiento del esquema 4 en presencia de un catalizador de transferencia de fases, por ejemplo una sal de amonio cuaternario, por ejemplo una sal de amonio cuaternario de fórmula [(R<sup>a3</sup>)<sub>4</sub>N]<sup>+</sup>X<sup>-</sup>, en la que R<sup>a3</sup> es alquilo, por ejemplo n-butilo, y X es un haluro, sulfonato o nitrato.

45

En algunas formas de realización resulta preferido utilizar como reactivo reductor: (i) uno o más compuestos de sal inorgánica, por ejemplo Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> o NaH<sub>2</sub>PO<sub>3</sub>; (ii) un ácido fosforoso, por ejemplo H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub>; (iii) uno o más compuestos hidruro de metal, por ejemplo hidruro sódico, borohidruro sódico o hidruro de litio-aluminio; (iv) una reducción realizada con hidrógeno y un catalizador, por ejemplo paladio sobre carbono; (v) un reactivo reductor orgánico, por ejemplo los ácidos ascórbico y oxálico; (vi) peróxido de hidrógeno; o (vii) uno o más reactivos reductores metálicos, por ejemplo cobre, cinc, hierro o magnesio. Se apreciará que, aunque el esquema 4 se ilustra con el catalizador de metátesis de fórmula XXa, el procedimiento rendirá resultados y ventajas similares en el caso de que se utilicen en presencia de cualquier catalizador de metátesis.

55

Otros aspectos y ventajas de la invención resultarán evidentes a partir de la descripción detallada a continuación.

**Descripción detallada de la invención**

Entre los procedimientos anteriores de preparación del compuesto de fórmula I se incluyen la preparación de la fracción piperidinilo, seguido de reacciones para añadir el anillo espiro-pirrolidinilo, mientras que el procedimiento reivindicado en la presente invención cicliza una 3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]metil]-1-fenil-2-propenil]amino]metil]-5-etenil-2-pirrolidinona. En comparación con procedimientos anteriores, el procedimiento dado a conocer en la presente invención para preparar el compuesto de fórmula I es convergente y más corto, permite una selectividad enantiomérica y diastereomérica mejoradas, proporciona el compuesto a mayor rendimiento y su utilización resulta más sencilla y más eficaz respecto a costes.

Entre los términos utilizados en los esquemas generales en la presente memoria, en los ejemplos y en toda la memoria, se incluyen las abreviaturas siguientes, conjuntamente con su significado, a menos que se definan de otra manera en el punto de utilización en adelante en la presente memoria: Me (metilo), Bu (butilo), t-Bu (butilo terciario), Cbz (carboxibencilo), Et (etilo), Ac (acetilo), t-Boc o t-BOC (t-butoxicarbonilo), DMF (dimetilformamida), THF (tetrahidrofurano), DIPEA (diisopropiletilamina), TA (temperatura ambiente, generalmente 25°C), TFA (ácido trifluoroacético), TEA (triethylamina), NMP (1-metil-2-pirrolidinona), MTBE o TBME (éter *terc*-butil-metílico), Me (metilo), Mes, en el caso de que se utilice como sustituyente estructural (mesitilo, que es la fracción 2,4,6-trimetilfenilo), Ph (fenilo), NaHMDS (hexametildisilazano sódico), DMI (1,3-dimetil-2-imidazolidinona), AcOH (ácido acético), LHMSD (bis(trimetilsilil)amida de litio), TMSCl (clorotrimetilsilano o cloruro de trimetilsililo), TFAA (anhídrido trifluoroacético) e IPA (isopropanol).

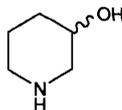
Tal como se utiliza en la presente memoria, se entiende que los términos siguientes, a menos que se indique lo contrario, presentan los significados siguientes:

El término "alquilo" se refiere a un hidrocarburo alifático de cadena lineal o ramificada que presenta 1 a 6 átomos de carbono.

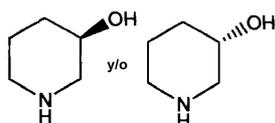
El término "halógeno" se refiere a una fracción halógeno, por ejemplo flúor, cloro, bromo o yodo.

PTC, un catalizador de transferencia de fase, es un agente que facilita la transferencia de una fracción reactiva o producto de reacción de una fase a otra fase en una mezcla de reacción.

Una línea ondulada  en una estructura y que une un grupo funcional a la estructura en la posición de un enlace indica de manera general una mezcla de los posibles isómeros o cualquiera de los mismos, por ejemplo que



contiene una estereoquímica (R) y (S). Por ejemplo,



se refiere a que contiene uno o ambos de entre

Tal como es bien conocido en la técnica, un enlace desde un átomo particular en el que no se ilustra ninguna fracción en el extremo terminal del enlace indica un grupo metilo unido mediante dicho enlace al átomo, a menos que se indique lo contrario. Por ejemplo:



Sin embargo, en ocasiones en los ejemplos en la presente memoria, la fracción CH<sub>3</sub> se encuentra explícitamente incluida en una estructura. Tal como se utiliza en la presente memoria, la utilización de cualquiera de las convenciones para ilustrar grupos metilo pretende ser equivalente y las convenciones se utilizan en la presente memoria intercambiabilmente por conveniencia sin pretender alterar el significado entendido convencionalmente para cualquiera de las representaciones.

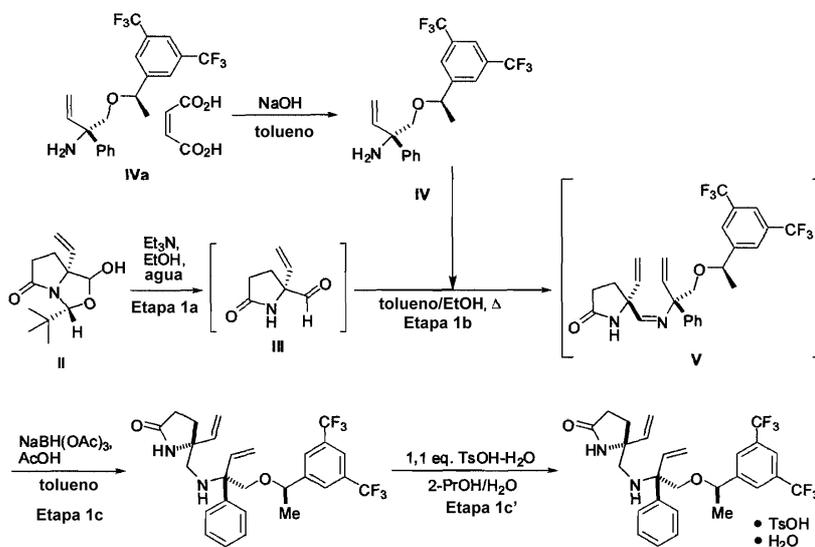
El término "aislado" o "en forma aislada" referido a un compuesto se refiere al estado físico de dicho compuesto tras ser aislado mediante un procedimiento. El término "purificado" o "en forma purificada" referido a un compuesto se refiere al estado físico de dicho compuesto tras obtenerlo mediante un procedimiento o procedimientos de

purificación descritos en la presente memoria o bien conocidos por el experto en la materia, en pureza suficiente para poder ser caracterizado mediante técnicas analíticas estándares descritas en la presente memoria o bien conocidas por el experto en la materia.

5 En los esquemas de reacción que ilustran la presente invención, los paréntesis en torno a una estructura indican que el compuesto no se purifica o aísla necesariamente en ese estadio, sino que preferentemente se utiliza directamente en la etapa siguiente. Además, diversas etapas en los esquemas de reacción generales no especifican procedimientos de separación o purificación para aislar los productos deseados, sino que el experto en la materia apreciará que se utilizan procedimientos bien conocidos.

10 Los parámetros típicos para el procedimiento descrito en el esquema 1 se exponen a continuación.

Haciendo referencia al esquema I, anteriormente, en algunas formas de realización la etapa 1 típicamente se lleva a cabo siguiendo el esquema de reacción siguiente:



15 En algunas formas de realización resulta preferido proporcionar el compuesto de fórmula III llevando a cabo la etapa 1a, en la que el compuesto de fórmula II se convierte en el compuesto de fórmula III mediante el tratamiento con una base, por ejemplo una alquilamina inferior, por ejemplo una amina terciaria, por ejemplo trietilamina, diisopropiletilamina o tributilamina, en un solvente que es miscible con agua, por ejemplo un alcohol inferior (es decir, que presenta entre aproximadamente 1 y aproximadamente 6 átomos), por ejemplo etanol, metanol, isopropanol, butanol o mezclas de los mismos, a una temperatura de entre aproximadamente  $0^\circ\text{C}$  y aproximadamente  $80^\circ\text{C}$ , preferentemente de entre aproximadamente  $10^\circ\text{C}$  y aproximadamente  $60^\circ\text{C}$ , más preferentemente de entre aproximadamente  $20^\circ\text{C}$  y aproximadamente  $30^\circ\text{C}$ , y durante un periodo de entre aproximadamente 3 horas y aproximadamente 10 horas.

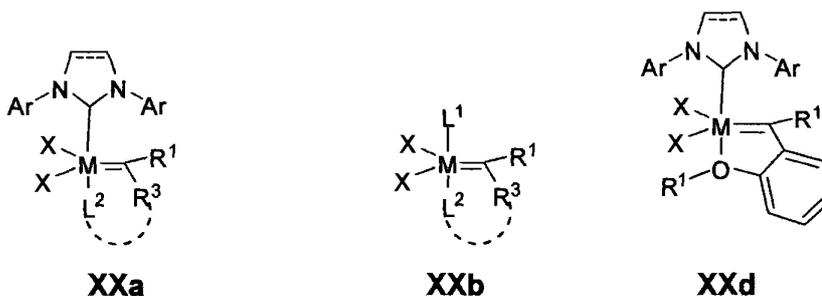
20 En la etapa 1b, el compuesto de fórmula III, por ejemplo, como la mezcla de la etapa 1a, se añade a una solución de la base libre de fórmula IV y se calienta para hacer reaccionar los dos. Tras la adición, la mezcla se calienta bajo reflujo y el agua generada en la reacción se elimina mediante destilación azeotrópica para impulsar la reacción. En algunas formas de realización, la base libre de fórmula IV se prepara a partir de una sal de fórmula IVa mediante el tratamiento de la sal de fórmula IVa con una base soluble en agua, por ejemplo  $\text{NaOH}$  disuelto en un solvente de baja polaridad, por ejemplo tolueno o un solvente no polar, por ejemplo xilenos, o mezclas de los dos.

35 En algunas formas de realización, en la etapa 1c, resulta preferido reducir el producto de la etapa 1b con una fuente de hidruro, por ejemplo reactivos reductores de hidruro de metal, por ejemplo borohidruro sódico, cianoborohidruro sódico o triacetoxiborohidruro sódico, en presencia de un ácido, por ejemplo ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico o ácido trifluorometanosulfónico y mezclas de los mismos con el fin de obtener la base libre de fórmula VI. En algunas formas de realización resulta preferido llevar a cabo la reacción en tolueno, acetonitrilo, 1,2-dicloroetano, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetato de isopropilo o mezclas de dos o más de los mismos. En algunas formas de realización resulta preferido llevar a cabo la reacción a una temperatura de entre aproximadamente  $0^\circ\text{C}$  y aproximadamente  $80^\circ\text{C}$ , preferentemente de entre aproximadamente  $10^\circ\text{C}$  y aproximadamente  $60^\circ\text{C}$ , más preferentemente de entre aproximadamente  $15^\circ\text{C}$  y aproximadamente  $25^\circ\text{C}$ . En algunas formas de realización resulta preferido llevar a cabo la reacción durante un periodo de entre aproximadamente 2 horas y aproximadamente 10 horas. Tras obtener una base libre de fórmula VI, se convierte (etapa 1c') en un compuesto salino de fórmula VIa mediante tratamiento con un reactivo ácido, por ejemplo ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido trifluoroacético,  $\text{HCl}$ ,  $\text{HBr}$  o ácido sulfúrico. En algunas formas de realización resulta preferente llevar a cabo la conversión en un compuesto salino de

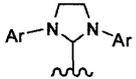
fórmula VIa en un solvente miscible en agua, por ejemplo alcohol alquílico que presenta entre aproximadamente 1 y aproximadamente 6 átomos de carbono, por ejemplo metanol, etanol, propanol, isopropanol o butanol y sus isómeros, o una mezcla de dos o más de los mismos, y después aislar el producto salino.

- 5 En la etapa 2, el compuesto sal de fórmula VIa se convierte en una base libre, que a continuación se cicliza con un catalizador de metátesis de cierre de anillo y el producto resultante se convierte nuevamente en una sal y se aísla.

Los catalizadores de metátesis de cierre de anillo preferentemente son los que contienen un metal con un ligando carbeno, por ejemplo el catalizador de fórmula XX:

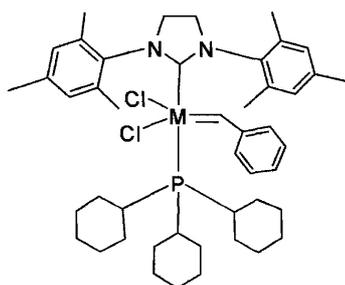


10 en la que el metal (M) es preferentemente un metal de transición con un estado de oxidación formal que proporciona 8 electrones de orbital "d" (un metal de transición de grupo 8, por ejemplo rutenio, paladio o iridio) o un metal de transición de grupo 6, por ejemplo molibdeno; (X) es una base conjugada de un ácido fuerte, preferentemente X es:  
 15 una fracción sulfonato, por ejemplo tosilato, o una fracción halógeno, por ejemplo cloro; (L<sup>1</sup>) es un ligando de carbono unido mediante sigma con una capacidad sustancial de retrodonación Pi, por ejemplo tal como se muestra

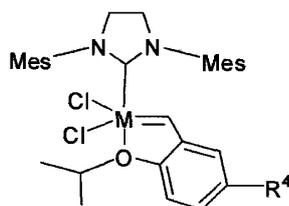
en el catalizador de fórmula XXa, un ligando imidazolidina  (en el que Ar es una fracción arilo, por ejemplo una fracción bencilo, fenilo o mesitilo (2,4,6-trimetilfenilo), L<sup>2</sup> es un ligando fosfina, por ejemplo (Cy<sub>3</sub>P), o, tal como se indica, L<sup>2</sup> se encuentra unido opcionalmente a R<sup>3</sup>, ilustrado mediante la línea de puntos semicircular entre L<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>; en el caso de que L<sup>2</sup> se una a la fracción carbeno mediante R<sup>3</sup>, forma un ligando bidentado, y L<sup>2</sup> es una fracción quelante, por ejemplo una fracción de oxígeno, fósforo o nitrógeno, por ejemplo la fracción de oxígeno en el ligando bidentado isopropoxi-bencilideno mostrado en el catalizador de fórmula XXd, R<sup>1</sup> se selecciona independientemente de entre arilo, alquilo o hidrógeno, y R<sup>3</sup> es una fracción alquilo o fenilo, o en el caso de que R<sup>3</sup> no se encuentre unido a L<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> puede ser hidrógeno.

25 Los catalizadores de metátesis de cierre de anillo adecuados se encuentran disponibles comercialmente, por ejemplo: (i) los catalizadores descritos como "catalizador de Grubbs de primera generación" en la patente US nº 6.215.019 y los descritos como "catalizadores de Grubbs de segunda generación" en la solicitud publicada de patente PCT WO 99/5134 y WO 00/71554, y los catalizadores descritos como "catalizadores de Hoveyda-Grubbs de primera y segunda generación" en la solicitud publicada de patente PCT nº PCT/US01/24955, ambos disponibles de Materia; (ii) el catalizador de Zhan, descrito en la solicitud publicada de patente internacional WO 2007/003135), disponible de Zannan Pharma, e (iii) el catalizador de Grela, descrito en la solicitud publicada de patente internacional WO 2004/035596, disponible de Boehringer-Ingelheim. En algunas formas de realización de la presente invención resulta preferido utilizar un catalizador que presenta: (i) un ligando isopropoxibencilideno quelante, e (ii) un ligando carbeno N-heterocíclico sustituido con bismetileno, por ejemplo el catalizador de Hoveyda-Grubbs de segunda generación.

En algunas formas de realización resulta preferido utilizar un catalizador de fórmula:



40 En algunas formas de realización resulta preferido utilizar un catalizador de fórmula:



5 en la que R<sup>4</sup> es "H-", una fracción nitro (-NO<sub>2</sub>) o una fracción sulfonamida (-SO<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>), en la que R<sup>5</sup> es una fracción alquilo de 10 átomos de carbono o menos).

Haciendo referencia al esquema 1, etapa 2, en algunas formas de realización resulta preferido utilizar una mezcla de reacción de carga del catalizador de metátesis de cierre de anillo (carga de catalizador) en una cantidad de entre aproximadamente 100% molar y aproximadamente 0,1% molar, más preferentemente el catalizador se utiliza en una cantidad de entre aproximadamente 20% molar y 0,1% molar, y más preferentemente de entre aproximadamente 10% molar y aproximadamente 0,5% molar, respecto a la cantidad del compuesto de fórmula V inicialmente presente en la mezcla de reacción. Tal como se ha indicado anteriormente, la adición de ácido a la mezcla de reacción en la etapa 2, por ejemplo monohidrato de ácido 4-metilbencenosulfónico o ácido toluenosulfónico, puede reducir la carga de catalizador en la mezcla de reacción necesaria para conseguir una conversión completa, o prácticamente completa, del sustrato bajo condiciones de reacción dadas. La Tabla I, a continuación, ilustra los resultados obtenidos mediante la adición de diversas cantidades de ácido p-toluenosulfónico a la mezcla de reacción y la observación de la cantidad de conversión de sustrato como función de la carga de catalizador con y sin ácido añadido. En algunas formas de realización en las que se añade ácido para reducir la carga de catalizador resulta preferido añadir ácido en una cantidad de entre aproximadamente 0,01 equivalentes (eq.) y aproximadamente 2 equivalentes (eq.) respecto a la cantidad de sustrato inicialmente presente en la mezcla de reacción, más preferentemente se añade ácido en una cantidad de entre aproximadamente 0,1 eq. y aproximadamente 1,8 eq., y más preferentemente se añade ácido en una cantidad de entre aproximadamente 0,2 eq. y aproximadamente 1,5 eq. respecto a la cantidad de sustrato inicialmente presente en la mezcla de reacción.

25 Sin deseo de limitarse a ninguna teoría en particular, se cree que los mejores resultados respecto a la utilización de ácido añadido en la etapa 2 para la reducción de la carga de catalizador se consiguen mediante la adición a la mezcla de reacción de un ácido que presente un pKa ≤ 6,5, que es el pKa calculado del producto intermedio IV. Se cree que diversos tipos de ácido resultan útiles para reducir la carga de catalizador necesaria para conseguir una conversión elevada del sustrato, por ejemplo, aunque sin limitarse a ellos: (i) ácido mineral, por ejemplo HCl, HBr, HI, ácido fosfórico o ácido sulfúrico o mezclas de los mismos, y (ii) ácido orgánico, por ejemplo ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido p-nitrobencenosulfónico, ácido bencenosulfónico sustituido con halógeno, o ácido sulfónico heteroaromático, o mezclas de los mismos.

35 Tabla I: conversión vs. carga de catalizador vs. TsOH cargado

Carga de catalizador (% molar)	TsOH adicional añadido (% molar)	Conversión en la reacción (% de VII/VI)
5	0	85-90
5,5-7	0	90-100
>7	0	100
1	20	57
5	20	100
3	60	100
5	60	100
5	100	100
2	100	93-100
1	100	88
1,5	150	98-100
1	150	98
0,5	150	76
1	200	44

Haciendo referencia a la Tabla I, se llevaron a cabo las reacciones de ciclización según la etapa 2 del esquema 1 (anteriormente) utilizando entre 0 y aproximadamente 2 equivalentes (eq.) molares de ácido añadido respecto a la cantidad de sustrato que debía ciclizarse. Estos datos demuestran que la adición de ácido a la mezcla de reacción en la etapa 2 puede reducir en un factor superior a 4,5 la carga de catalizador necesaria en la mezcla de reacción para conseguir un porcentaje elevado de conversión del sustrato. De acuerdo con lo anteriormente expuesto, en los casos en que se requerían cargas de 7% molar o más para conseguir una conversión de sustrato de prácticamente

100% sin ácido añadido, pudieron alcanzarse conversiones que se aproximaban a 100% del sustrato utilizando una carga de catalizador de 1,0% molar conjuntamente con 150% molar de ácido adicional en la mezcla de reacción.

5 En algunas formas de realización resulta preferido llevar a cabo la reacción de cierre de anillo de la etapa 2 en un medio de reacción desgasificado (por ejemplo utilizando  $N_2$ ) anhidro que comprende un solvente de polaridad intermedia no coordinante, por ejemplo tolueno, trifluorotolueno, clorobenceno, benceno, xileno(s), cloroformo, diclorometano o dicloroetano. En general, la reacción se lleva a cabo a presión atmosférica o a una presión ligeramente elevada respecto a la presión atmosférica. En algunas formas de realización resulta preferido llevar a cabo la reacción de metátesis de cierre de anillo mediante disolución del catalizador en un solvente que es igual o  
10 similar al solvente de reacción y añadir la solución de catalizador lentamente durante un periodo de aproximadamente 30 minutos, manteniendo simultáneamente la temperatura de la mezcla de reacción dentro de un intervalo de temperaturas de entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 100°C, preferentemente de entre aproximadamente 30°C y 90°C, y más preferentemente de entre aproximadamente 60°C y aproximadamente 80°C.

15 En algunas formas de realización, al final de la reacción de ciclización resulta preferido eliminar el metal del catalizador utilizando el procedimiento descrito en el esquema 4, es decir, el producto del procedimiento de cierre de anillo se trata con una solución acuosa de un reactivo reductor y la especie metálica resultante se extrae en la capa acuosa. Entre los reactivos reductores adecuados se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, reactivos inorgánicos, por ejemplo bisulfito sódico, metabisulfito sódico, tiosulfito sódico, formato sódico, borohidruro sódico y derivados de  
20 los mismos.

En algunas formas de realización que utilizan el procedimiento del esquema 4 para eliminar el metal del catalizador de metátesis, resulta preferido utilizar además en la mezcla de reacción un catalizador de transferencia de fase (CTF) en una cantidad de entre aproximadamente 0,05% molar de CTF respecto a la cantidad de agente reductor  
25 utilizada y aproximadamente 200% molar de CTF respecto a la cantidad de reactivo reductor utilizada, preferentemente se utiliza CTF en una cantidad que es de entre aproximadamente 0,1% molar y aproximadamente 100% molar respecto a la cantidad de reactivo reductor utilizada. Entre los catalizadores de transferencia de fase adecuados para la utilización en el procedimiento se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, sales de amonio cuaternario de fórmula ( $R^*_4N^+X^-$ ), en la que "R\*" es un grupo alquilo, tal como se define en la presente memoria, y "X" es un anión, preferentemente "X" es  $Cl^-$ ,  $Br^-$ ,  $I^-$ ,  $F^-$  o  $NO_3^-$ . Los inventores inesperadamente han descubierto que al llevar a cabo el procedimiento en presencia de un catalizador de transferencia de fase adecuado, el CTF permite que la reacción transcurra hasta completarse, a una temperatura más baja, por ejemplo de tan sólo 25°C, en un periodo de tiempo más corto, por ejemplo en menos de 1 hora, o según el régimen de temperaturas seleccionado, tanto el periodo de reacción como la temperatura de la reacción pueden reducirse más allá de lo necesario para  
35 conseguir una reducción completa en ausencia de un catalizador de transferencia de fase.

En algunas formas de realización resulta preferido convertir el producto ciclizado del que se ha eliminado el catalizador en una sal, mediante el tratamiento de la mezcla de reacción que contiene el producto ciclizado con un reactivo que comprende: (i) un ácido mineral, por ejemplo HCl, HBr, HI,  $H_3PO_4$  o  $H_2SO_4$ , (ii) un ácido orgánico o un  
40 ácido orgánico sustituido, por ejemplo ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico o ácido trifluoroacético, (iii) un ácido sulfónico o un ácido sulfónico sustituido, por ejemplo ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico o ácido p-nitrobencenosulfónico. En algunas formas de realización resulta preferente preparar la sal HCl del compuesto de fórmula VI.

45 Haciendo referencia al esquema 1, en la etapa 3, la sal de fórmula VII se convierte en la forma base libre. En algunas formas de realización resulta preferido llevar a cabo la conversión mediante el tratamiento del compuesto de fórmula VII con una base, por ejemplo NaOH, KOH, NaOR (en la que "R" es un grupo alquilo que contiene entre aproximadamente 1 y aproximadamente 12 átomos de carbono). En algunas formas de realización, la conversión del compuesto de fórmula VII en la etapa 3 se lleva a cabo en un solvente de reacción que comprende un solvente orgánico de baja polaridad, por ejemplo tolueno, xileno, éteres (por ejemplo éter dietílico y éter metil-t-butílico), con el fin de obtener la base libre de VII, y posteriormente reducir la base libre en compuesto de fórmula VIII mediante  
50 hidrogenación, por ejemplo mediante tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, por ejemplo paladio sobre carbono, platino sobre carbono, óxido de paladio, rutenio o catalizador de Wilkinson, o mezclas de los mismos. En algunas formas de realización resulta preferido llevar a cabo la etapa 3 en un solvente orgánico de baja polaridad, por ejemplo tolueno oxileno, o en un solvente orgánico polar, por ejemplo alcoholes (alquilos C1 a C12 lineales o ramificados), o éteres, o en agua, o en mezclas de dos o más de los mismos. En algunas formas de realización, después de completar la reducción mediante hidrogenación, se elimina el catalizador utilizado en la etapa 3 de la mezcla de reacción, por ejemplo mediante filtración, y el compuesto producto en la mezcla de reacción seguidamente se trata con un ácido para generar la sal correspondiente, por ejemplo en formas  
55 de realización en las que el compuesto producto se trata con HCl en esta etapa, se obtiene el compuesto de fórmula VIII (esquema I) en forma de hidrato de hidrocloreuro.

Se ha descubierto inesperadamente que, alternativamente, en referencia al esquema 1, anteriormente, el compuesto sal tetrahidropiridina de fórmula VII puede reducirse directamente para rendir el compuesto sal amina correspondiente. En el caso de que el compuesto de fórmula VII sea una sal hidrocloreuro, la reducción del compuesto sal de fórmula VII proporciona el compuesto hidrato de hidrocloreuro de fórmula VIII directamente sin  
65

necesidad de generar la forma intermedia base libre de la tetrahidropiridina, el compuesto de fórmula VIIb. En algunas formas de realización en las que se utiliza la reducción directa del compuesto sal tetrahidropiridina de fórmula VII, preferentemente después de completar la reacción de reducción, se elimina de la mezcla de reacción el catalizador utilizado en la reducción, por medios mecánicos, por ejemplo mediante filtración, y la sal amina resultante se recupera del filtrado.

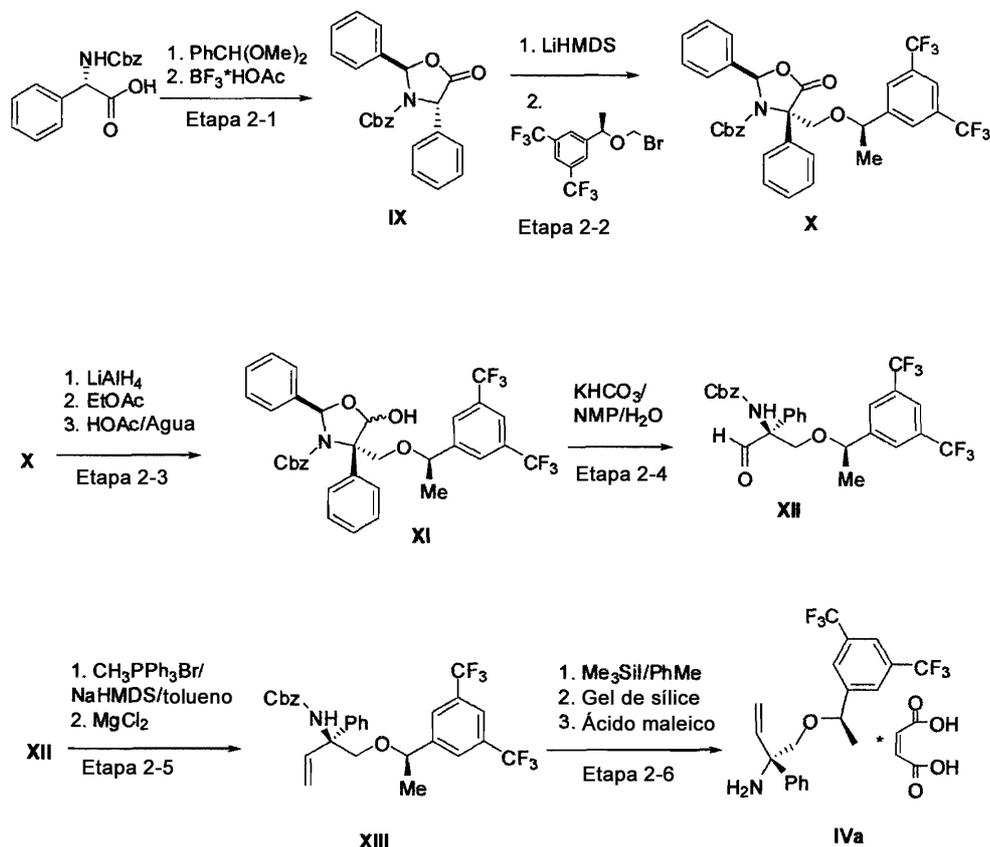
Para llevar a cabo la reducción de un compuesto sal de fórmula VII directamente sin proporcionar en primer lugar la forma base libre de la tetrahidropiridina, se ha descubierto inesperadamente que la reacción preferentemente se lleva a cabo en un solvente que es: (i) un solvente orgánico de baja polaridad, por ejemplo tolueno o xileno o una mezcla de los mismos, (ii) un solvente orgánico polar, por ejemplo alcoholes que comprende entre aproximadamente 1 átomo de carbono y aproximadamente 12 átomos de carbono, o una mezcla de dos o más de los mismos, (iii) éteres orgánicos que comprenden entre aproximadamente 2 y aproximadamente 12 átomos de carbono o una mezcla de dos o más de los mismos, y (iv) agua, o mezclas de dos o más cualesquiera de los mismos.

Entre los métodos adecuados para reducir la forma sal del compuesto tetrahidropiridina en la ciclohexilamina correspondiente se incluyen el tratamiento del compuesto de fórmula VII con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación. Entre los catalizadores de hidrogenación adecuados se incluyen, por ejemplo, paladio sobre carbono, óxido de paladio, platino sobre carbono, rutenio y catalizador de Wilkinson o mezclas de dos o más de los mismos.

En algunas formas de realización, siguiendo la etapa 3 del esquema 1, resulta preferido llevar a cabo la etapa 4, recristalizar el producto de la etapa 3 a partir de una solución de alcohol/agua, proporcionando de esta manera una forma cristalina deseable del compuesto de fórmula Ia. Entre los solventes alcohol adecuados que resultan útiles para llevar a cabo la etapa 4 se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, alcoholes que presentan entre aproximadamente 1 y aproximadamente 12 átomos de carbono, o una mezcla de dos o más de los mismos. Alternativamente a la recristalización, el compuesto de fórmula VIII puede suspenderse en tolueno, extraerse la suspensión con NaOH acuoso y después tratarse con HCl para precipitar el compuesto de fórmula Ia.

Tal como se ha indicado anteriormente, en algunas formas de realización de la presente invención resulta preferido preparar el producto intermedio de fórmula IV utilizando el procedimiento ilustrado en el esquema 2. En algunas formas de realización que utilizan el procedimiento del esquema 2 para proporcionar el compuesto de fórmula IV resulta preferido utilizar las condiciones y parámetros ilustrados a continuación, en el esquema 2ab, al llevar a cabo el esquema 2.

### ESQUEMA 2ab



En el procedimiento del esquema 2ab, se describen las etapas 2-1 a 2-3 en la patente US nº 7.049.320 mencionada anteriormente; los ejemplos, columnas 43 a 44, los compuestos 1 a 3, y la eliminación del óxido de trifenilfosfina que resulta de llevar a cabo la etapa 2-5.1 mostrada en el esquema 2ab se describen en las páginas 4 y 5 de la solicitud publicada de patente europea nº EP 0 850 902.

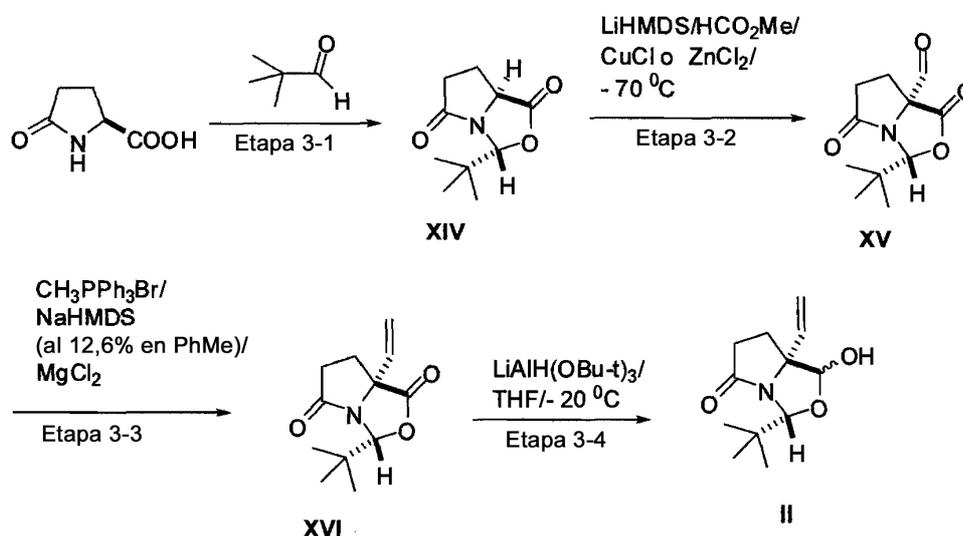
En algunas formas de realización resulta preferido llevar a cabo la etapa 2-4 del esquema 2ab utilizando una base, por ejemplo  $\text{KHCO}_3$  o  $\text{NaHCO}_3$  en un solvente, por ejemplo NMP, agua o una mezcla de acetonitrilo y agua, o una mezcla de acetona y agua. En algunas formas de realización resulta preferido agitar la mezcla de reacción, manteniendo simultáneamente la mezcla de reacción a una temperatura de entre aproximadamente  $0^\circ\text{C}$  y aproximadamente  $60^\circ\text{C}$ , preferentemente entre aproximadamente  $5^\circ\text{C}$  y aproximadamente  $50^\circ\text{C}$ , más preferentemente entre  $15^\circ\text{C}$  y aproximadamente  $25^\circ\text{C}$ , y tras un periodo de agitación, calentar la mezcla de reacción hasta una temperatura inferior a aproximadamente  $90^\circ\text{C}$ , preferentemente a una temperatura inferior a aproximadamente  $70^\circ\text{C}$ , más preferentemente de entre aproximadamente  $45^\circ\text{C}$  y aproximadamente  $55^\circ\text{C}$ , seguido del enfriamiento de la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente (típicamente aproximadamente  $25^\circ\text{C}$ ), y extraer la mezcla de reacción a temperatura ambiente con un solvente orgánico, por ejemplo éter metil-t-butílico (MTBE), acetato de etilo, acetato de isopropilo, tolueno, xileno o una mezcla de dos o más de los mismos.

Haciendo referencia adicional al esquema 2ab, la etapa 2-5 se lleva a cabo mediante la adición del producto de la etapa 2-4 a una mezcla de  $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{X}$  ( $\text{X}=\text{Cl}$ ,  $\text{Br}$  o  $\text{I}$ ) y hexametildisilazano de sodio o litio o diisopropilamida de litio, alcóxido de sodio o potasio, en un solvente orgánico, por ejemplo tolueno, THF o MTBE, a una temperatura de entre  $-20^\circ\text{C}$  y  $60^\circ\text{C}$ , preferentemente de entre  $5^\circ\text{C}$  y  $40^\circ\text{C}$ , más preferentemente de entre  $10^\circ\text{C}$  y  $25^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se calienta hasta la temperatura ambiente y se agita, y después se enfría hasta una temperatura de entre  $-30^\circ\text{C}$  y  $40^\circ\text{C}$ , preferentemente de entre  $-20^\circ\text{C}$  y  $30^\circ\text{C}$ , más preferentemente de entre  $-10^\circ\text{C}$  y  $20^\circ\text{C}$ , y se desactiva con ácido acético diluido y se lava con solución de bicarbonato sódico. El producto se trata con  $\text{MgCl}_2$  y se agita a temperatura ambiente y después se trata con gel de sílice. La filtración del sólido proporciona el compuesto de fórmula XIII.

En la etapa 2-6, el producto en bruto de fórmula XIII se trata con TMSI (yodotrimetilsilano) y se desactiva con un alcohol que presenta entre aproximadamente 1 y aproximadamente 12 átomos de carbono, proporcionando de esta manera (en referencia al esquema 1, etapa 1b), la base libre de fórmula IV. Tal como se ilustra en la etapa 2-6 del esquema 2ab, la base libre de fórmula IV proporcionada se trata con un ácido, por ejemplo ácido maleico, ácido clorhídrico y ácido bromhídrico, formando la sal correspondiente, preferentemente se utiliza ácido maleico, proporcionando de esta manera el compuesto sal maleato correspondiente de fórmula IVa. En algunas formas de realización resulta preferido cristalizar la sal proporcionada de esta manera a partir de tolueno y un antisolvente, por ejemplo hexano, heptano u octano, proporcionando una forma cristalina de la sal.

Tal como se ha indicado anteriormente, en algunas formas de realización de la presente invención resulta preferido preparar el producto intermedio de fórmula II utilizando el procedimiento ilustrado en el esquema 3. En algunas formas de realización que utilizan el procedimiento del esquema 3 para proporcionar el compuesto de fórmula II resulta preferido utilizar las condiciones y parámetros ilustrados a continuación, en el esquema 3ab, al llevar a cabo el esquema 3.

### ESQUEMA 3ab



En referencia al esquema 3ab, en algunas formas de realización resulta preferente llevar a cabo la etapa 3-1 utilizando uno de los siguientes métodos:

- 5 a) reflujo de ácido piroglutámico con éter dietilenglicol-dimetílico, trimetilacetaldehído y un ácido fuerte, por ejemplo ácido metanosulfónico, o
- b) calentar el ácido piroglutámico con trimetilacetaldehído y un ácido fuerte, por ejemplo ácido metanosulfónico,  
10 o
- c) reflujo de ácido piroglutámico con hexametildisilazano, haciendo reaccionar después el producto con trimetilacetaldehído y ácido metanosulfónico, o
- d) calentar ácido piroglutámico y trietilamina con clorotrimetilsilano y después hacer reaccionar el producto con  
15 trimetilacetaldehído y un ácido fuerte, por ejemplo ácido metanosulfónico, o
- e) añadir anhídrido trifluoroacético a una mezcla de ácido piroglutámico, trimetilacetaldehído y un ácido fuerte y mantener la temperatura entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 100°C hasta completarse la  
20 reacción.

En el método (a), el compuesto de fórmula XIV se prepara mediante reflujo de ácido piroglutámico en solvente éter dietilenglicol-dimetílico, en presencia de trimetilacetaldehído y un ácido fuerte. En algunas formas de realización resulta preferido que el ácido fuerte sea ácido trifluoroacético, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico o ácido nitrobencenosulfónico. En algunas formas de realización del método (a) se lleva a cabo el reflujo con ácido piroglutámico en presencia de un cosolvente, por ejemplo tolueno, xileno, ciclohexano, THF o una mezcla de dos o más de los mismos, a temperatura de reflujo utilizando un aparato de eliminación de agua de Dean-Stark en el aparato de reflujo hasta completar la reacción.

En el método (b), una mezcla de ácido piroglutámico con trimetilacetaldehído y un ácido fuerte, sin el solvente éter dietilenglicol-dimetílico utilizado en el método (a) se calienta en un aparato que permita la eliminación del agua, por ejemplo un aparato de eliminación de agua de Dean-Stark. En el método (b), tal como en el método (a), en algunas formas de realización resulta preferido seleccionar como ácido fuerte, ácido trifluoroacético, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico o ácido p-nitrobencenosulfónico. En algunas formas de realización la mezcla se calienta bajo reflujo, típicamente entre aproximadamente 100°C y aproximadamente 120°C, eliminando mediante destilación azeotrópica el agua a través de la trampa, y se continúa realizando la destilación hasta completar la eliminación del agua. En un equipo a escala de laboratorio lo anterior típicamente se lleva a cabo en aproximadamente 14,5 horas.

En el método (c), se calienta bajo reflujo ácido piroglutámico y hexametildisilazano en un solvente que preferentemente es dioxano, diglima, tolueno o N-metilpirrolidona (NMP) durante un periodo de entre aproximadamente 6 horas y aproximadamente 12 horas. Se añaden al producto trimetilacetaldehído y un ácido fuerte, por ejemplo ácido trifluoroacético, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico o ácido p-nitrobencenosulfónico, y la mezcla resultante se calienta a 90°C durante un periodo de entre aproximadamente 4 horas y aproximadamente 12 horas.

En el método (d), se añade clorotrimetilsilano a una mezcla de ácido piroglutámico y trietilamina en tolueno, manteniendo simultáneamente una temperatura inferior a 30°C y después se calienta la mezcla bajo reflujo hasta completar la sililación. El compuesto protegido con trimetilsililo resultante se añade a un solvente, por ejemplo N-metil-2-pirrolidona, o acetonitrilo, y se trata con trimetilacetaldehído y un ácido fuerte, por ejemplo ácido trifluoroacético, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico o ácido p-nitrobencenosulfónico, manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción en un intervalo de temperaturas de entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 100°C, preferentemente de entre aproximadamente 60°C y aproximadamente 90°C, más preferentemente de entre aproximadamente 70°C y aproximadamente 85°C, hasta completar la reacción, típicamente un periodo de entre aproximadamente 18 horas y aproximadamente 24 horas.

En el método (e), se prepara una mezcla de ácido piroglutámico, trimetilacetaldehído y un ácido fuerte y se añade a la misma anhídrido trifluoroacético. En algunas formas de realización el ácido fuerte se selecciona de entre ácido orgánico, por ejemplo ácido trifluoroacético; ácido mineral, por ejemplo ácido fosfórico o ácido sulfúrico; ácido sulfónico, por ejemplo ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico o ácido p-nitrobencenosulfónico. En algunas formas de realización resulta preferido llevar a cabo la reacción en un solvente orgánico, por ejemplo tolueno o N-metilpirrolidona. En algunas formas de realización resulta preferido mantener la mezcla de reacción a una temperatura de entre aproximadamente 70°C y aproximadamente 95°C, más preferentemente la temperatura se mantiene entre aproximadamente 80°C y aproximadamente 95°C. En

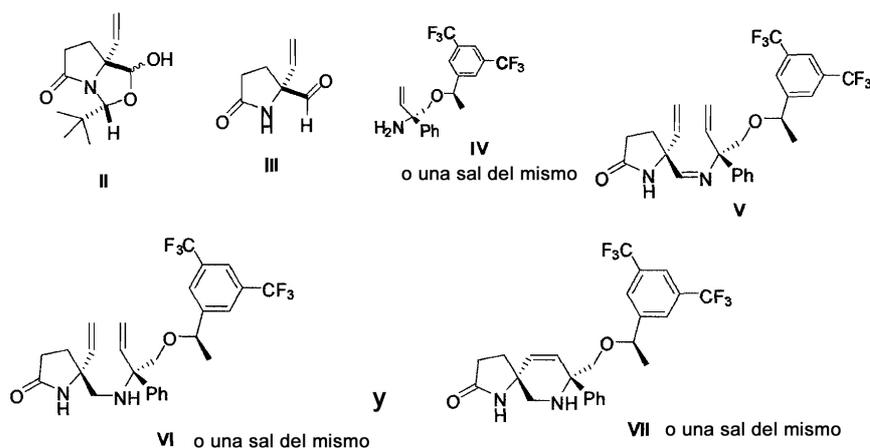
general la mezcla de reacción se mantiene en el intervalo de temperaturas deseado hasta completar la reacción, típicamente entre aproximadamente 5 y aproximadamente 10 horas.

En la etapa 3-2, el compuesto de fórmula XIV se mezcla con: (i) un solvente que preferentemente es 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI) o tetrahidrofurano, (ii) formato de metilo o formato de etilo, y (iii) opcionalmente un ácido de Lewis, por ejemplo CuCl o ZnCl<sub>2</sub>. En el caso de que se utilice un ácido de Lewis, típicamente el ácido de Lewis se añade en cantidades de hasta aproximadamente 1 eq. respecto a la cantidad del compuesto de fórmula XIV utilizado. En algunas formas de realización se utiliza un ácido de Lewis en esta etapa a fin de incrementar el rendimiento y simplificar el tratamiento final de la mezcla de reacción. Tras la adición de los constituyentes, la mezcla de reacción se enfría hasta una temperatura de entre aproximadamente [-100]°C y aproximadamente [-55]°C, manteniendo a continuación la temperatura de la mezcla de reacción, y se añade a la mezcla de reacción bis(trimetilsilil)amida de litio (LiHMDS) seguido de clorotrimetilsilano (TMSCl). Tras completar la adición, la mezcla de reacción se calienta hasta una temperatura de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente [+10]°C y se combina con una alícuota de una solución de ácido cítrico o ácido acético. El producto intermedio resultante se trata con ácido trifluoroacético con el fin de obtener el pirrolo[1,2-c]oxazol-7a-carbaldehído de fórmula XV.

En la etapa 3-3, el carbaldehído de fórmula XV se convierte en la 7a-vinil-dihidro-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-1,5-diona de fórmula XVI mediante una reacción de Wittig, por ejemplo mediante tratamiento de la misma con haluro de metiltrifenilfosfonio (haluro=Cl, B o I) y hexametildisilazano de sodio o lito o diisopropilamida de litio, alcóxido de sodio o potasio en un solvente orgánico, preferentemente tolueno, THF o MTBE, en un intervalo de temperaturas de entre aproximadamente [-20]°C y aproximadamente [+60]°C, preferentemente de entre aproximadamente [-10]°C y aproximadamente [+30]°C, más preferentemente de entre aproximadamente [+5]°C y aproximadamente [+15]°C, después la mezcla de reacción se desactivó mediante la adición de NaCl y ácido acético. El producto se trató con MgCl<sub>2</sub> y el complejo de MgCl<sub>2</sub>-óxido de trifenilfosfina formado de esta manera se separó de la mezcla de reacción mediante filtración. El producto restante en la mezcla de reacción se cristalizó a partir de tolueno y heptano, proporcionando el compuesto de fórmula XVI.

En la etapa 3-4, se disuelve el compuesto de fórmula XVI en un solvente éter, que preferentemente es tetrahidrofurano o MTBE, o en un solvente orgánico de baja polaridad, por ejemplo tolueno. La mezcla de reacción se mantiene a una temperatura de entre aproximadamente [-40]°C y aproximadamente 0°C, preferentemente a una temperatura de entre aproximadamente [-30]°C y aproximadamente [-5]°C, más preferentemente a una temperatura de entre aproximadamente [-25]°C y aproximadamente [-15]°C, y después la mezcla de reacción se trata con hidruro de litio-tri(t-butoxi)aluminio, hidruro de litio-aluminio o hidruro de litio-diisobutil-aluminio y la temperatura se incrementa hasta una temperatura de entre aproximadamente [-10]°C y aproximadamente [+10]°C durante un periodo de entre aproximadamente 10 horas y aproximadamente 16 horas y se mantiene hasta completar la reacción. Tras completar la reacción, la mezcla de reacción se desactiva con un solvente acetato, que preferentemente es acetato de etilo, acetato de metilo o acetato de isopropilo, y después se pone en contacto consecutivamente con alícuotas de un ácido, preferentemente ácido acético glacial o ácido trifluoroacético y después una alícuota de decahidrato de sulfato sódico, obteniendo el compuesto de fórmula II.

Para los compuestos intermedios reivindicados *per se*, es decir:



En algunas formas de realización resulta preferido aislar el compuesto IV en forma de una sal maleato, incluyendo hidratos de la misma, o en forma de una sal hidrocioruro, incluyendo los hidratos de la misma. En algunas formas de realización los compuestos de fórmulas VI y VII preferentemente se aíslan en forma de una sal hidrocioruro o una sal de ácido 4-metil-bencenosulfónico, más preferentemente el hidrato de una sal de ácido 4-metil-bencenosulfónico.

Tal como se ha indicado anteriormente, en la conclusión de la etapa 2 del esquema 1, el procedimiento ilustrado en el esquema 4, anteriormente, puede utilizarse para eliminar metal de la mezcla de reacción de una reacción de

metátesis de cierre de anillo, permitiendo el reciclado del metal y proporcionando un compuesto intermedio del producto sustancialmente libre de contaminación de catalizador de metátesis.

5 En referencia al esquema 4, ilustrado anteriormente en la presente memoria, se ha descubierto inesperadamente que el catalizador de metátesis puede eliminarse de la mezcla de reacción al completar la reacción de cierre de anillos, mediante el tratamiento de la mezcla de reacción que contiene el catalizador de metátesis con un agente reductor que reacciona con el catalizador de metátesis. El procedimiento descrito en el esquema 4 comprende reducir el catalizador en la mezcla de reacción que comprende un solvente inmiscible en agua mediante la puesta en contacto de la mezcla de reacción con una solución acuosa que contiene un reactivo reductor, en la que, el producto de reacción del catalizador de metátesis o bien es soluble en la capa acuosa y, de esta manera se separa físicamente de la capa orgánica utilizando la inmiscibilidad de las dos capas, por ejemplo mediante separación o decantación, o bien es insoluble en la capa orgánica o acuosa, y de esta manera se separa físicamente de la mezcla de reacción mediante filtración.

15 Para llevar a cabo la reacción de reducción de metátesis descrita en el esquema 4, anteriormente, entre los reactivos reductores adecuados se incluyen: (i) uno o más compuestos sales inorgánicas, que son  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ ,  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ ,  $\text{NaSO}_3\text{H}$ ,  $\text{NaOC(O)H}$  o  $\text{NaH}_2\text{PO}_3$ , (ii) un ácido fosforoso, por ejemplo  $\text{H}_3\text{PO}_2$ , (iii) uno o más compuestos hidruros de metal, por ejemplo hidruro sódico, borohidruro sódico o hidruro de litio-aluminio, (iv) hidrógeno en presencia de un catalizador de reducción, por ejemplo paladio sobre carbono, (v) un reactivo reductor orgánico, por ejemplo los ácidos ascórbico y oxálico, (vi) peróxido de hidrógeno, o (vii) uno o más metales capaces de llevar a cabo una reacción de reducción, por ejemplo cobre, cinc, hierro o magnesio.

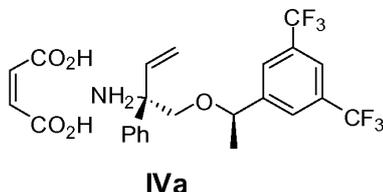
25 En algunas formas de realización resulta preferido incluir en la reacción un compuesto sal inorgánica que puede funcionar en la reacción como catalizador de transferencia de fase (CTF), por ejemplo una sal de amonio cuaternario, por ejemplo  $(\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3)_4\text{N}^+\text{X}^-$ , en la que X es preferentemente un anión cloruro, bromuro, yoduro, fluoruro, bisulfato ( $\text{HSO}_4^-$ ), sulfato ( $\text{SO}_4^{2-}$ ) o nitrato. Se ha descubierto inesperadamente que la inclusión de un CTF posibilita que la reacción se lleve a cabo a una temperatura de tan sólo aproximadamente  $20^\circ\text{C}$ , mientras que sin un CTF la reacción requería una temperatura de aproximadamente  $40^\circ\text{C}$  para producirse. Además, la presencia de un CTF en la reacción puede reducir significativamente el tiempo necesario para completar la reacción a una temperatura particular, por ejemplo reduciendo a un periodo de aproximadamente 6 minutos el tiempo de reacción necesario a una temperatura particular que era de aproximadamente 1 hora.

35 De acuerdo con lo anteriormente expuesto, en algunas formas de realización que utilizan el procedimiento de reacción del esquema 4 para eliminar el catalizador de metátesis utilizado para el cierre de anillos en la síntesis, resulta preferido utilizar, como solvente inmiscible en agua comprendido en la mezcla de reacción, tolueno, trifluorotolueno, clorobenceno, benceno, xileno(s), diclorometano o dicloroetano o mezclas de dos o más de los mismos. En algunas formas de realización que utilizan el procedimiento de reacción del esquema 4 para eliminar el catalizador de metátesis utilizado para el cierre de anillos en la síntesis, resulta preferido llevar a cabo la reacción de reducción a una temperatura de entre aproximadamente  $20^\circ\text{C}$  y aproximadamente  $100^\circ\text{C}$ . En algunas formas de realización que utilizan el procedimiento de reacción del esquema 4 para eliminar el catalizador de metátesis utilizado para el cierre de anillos en la síntesis, resulta preferido llevar a cabo la reacción durante un periodo de entre aproximadamente 0,1 horas y aproximadamente 24 horas. Generalmente, al utilizar este método para eliminar el catalizador de metátesis, se continúa la reacción hasta que se ha reducido la totalidad del catalizador de metátesis. Al final de la reacción de reducción, el metal reducido, típicamente en forma de un complejo  $\text{ML}_2$ , o bien es soluble, y por lo tanto durante el curso de la reacción se extrae en la solución acuosa que comprende el reactivo reductor, o bien es insoluble en las capas orgánicas o acuosas, y por lo tanto precipita de la mezcla orgánica y acuosa.

45 En algunas formas de realización que utilizan el procedimiento de reacción del esquema 4 para eliminar el catalizador de metátesis utilizado para el cierre de anillos en la síntesis, en la que "M" del catalizador de metátesis, por ejemplo, el catalizador de metátesis de fórmula  $\text{XXa}$ , es rutenio, resulta preferido utilizar  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ ,  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  o Pd sobre carbono en presencia de hidrógeno como el agente reductor. En algunas formas de realización que utilizan el procedimiento de reacción del esquema 4 para eliminar el catalizador de metátesis utilizado para el cierre de anillos en la síntesis, en la que "M" del catalizador de metátesis, por ejemplo el catalizador de metátesis de fórmula  $\text{XXa}$ , es rutenio, resulta preferido incluir además un CTF tal como se ha indicado anteriormente, más preferentemente en procedimientos en los que "M" del catalizador de metátesis es el rutenio, resulta preferido utilizar  $[(\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3)_4\text{N}^+(\text{HSO}_4^-)]$  o  $[(\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3)_4\text{N}^+]_2(\text{SO}_4^{2-})$  como el catalizador de transferencia de fase.

55 Se apreciará que el nuevo método presentado anteriormente para separar un catalizador de metátesis respecto de la mezcla de reacción al final de la reacción puede utilizarse para eliminar limpiamente un catalizador de metátesis metálico de otras reacciones que utilizan dichos catalizadores con la condición de que el producto de reacción que contiene el metal sea insoluble en el producto de reacción de fase mixta obtenido tras la reducción o es soluble en la fase acuosa del producto de reacción de fase mixta.

60 A continuación se proporcionan ejemplos que ilustran los procedimientos dados a conocer en la presente memoria. A menos que se indique lo contrario, todos los reactivos son artículos comerciales, de grado de laboratorio y se utilizaron sin modificación.

**Ejemplo 1**

5

Preparación de [(1S)-1-(((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi)metil)-1-fenilprop-2-enil]amina, monomaleato

Etapa 1:

10 A una solución del compuesto de fórmula XI (preparado tal como se describe en el documento WO 2003/054840) (100,0 g, 154,9 mmoles) en NMP (200 ml) a TA se le añadió secuencialmente  $\text{KHCO}_3$  (4,6 g, 45,9 mmoles) y agua (3 ml, 166,7 mmoles). La mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 16 h a 20°C. A continuación, se elevó la temperatura a 50°C y la reacción se agitó durante 2 h adicionales. Tras enfriar la reacción nuevamente a TA, se añadieron 200 ml de agua. La solución resultante se extrajo con TBME (2x200 ml). Las capas orgánicas agrupadas

15 se lavaron secuencialmente con una solución de  $\text{NaHSO}_3$  al 14% y AcOH al 7% en agua (2x100 ml), una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y solución hipersalina. Se secó la capa orgánica ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró al vacío. El compuesto en bruto de fórmula XII se llevó a la etapa siguiente sin purificación adicional.

20 RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 600 MHz)  $\delta$  9,53 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,34 (m, 10H), 5,09 (dd, 2H), 4,72 (dd, 1H), 4,03 (d, 1H), 3,90 (d, 1H), 1,34 (d, 3H).

Etapa 2:

25 A una suspensión de  $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{Br}$  (78,0 g, 217,0 mmoles) en tolueno (200 ml) se le añadió NaHMDS (al 13% en tolueno, 306 g, 217 mmoles) lentamente a -15°C. Tras mezclar en suspensión la mezcla resultante durante 1 h, se añadió lentamente el producto en bruto de la etapa 1. A continuación, la reacción se calentó hasta la TA y se agitó durante una hora adicional. Tras enfriar a 0°C, la reacción se desactivó con solución al 6% de AcOH-agua (400 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . A continuación, la capa orgánica se trató con  $\text{MgCl}_2$  (25 g, 263 mmoles) y se agitó durante 3 h a TA. Tras la filtración, la capa orgánica se trató con gel de sílice (100 g) y se agitó durante 30 min. Tras la filtración, el sólido se lavó con tolueno (2x100 ml). Se recogieron los filtrados y se concentraron al vacío, proporcionando el producto en bruto de fórmula XIII en tolueno, que se llevó a la etapa siguiente sin purificación adicional.

35 RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,59 (1H, s), 7,38 (2H, s), 7,10-7,22 (10H, m), 6,15-6,22 (1H, dd), 5,50 (1H, s), 5,17 (1H, d), 5,02 (1H, d), 4,91 (2H, dd), 4,33 (1H, q), 3,65 (1H, ancho), 3,48 (1H, ancho), 1,26 (3H, d).

Etapa 3:

40 A la solución del producto de la etapa 2 en tolueno (300 ml) se le añadió yoduro de trimetilsililo (21 ml, 152,4 mmoles) lentamente. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 3 h. A continuación, la reacción se desactivó con MeOH (12,4 ml, 305 mmoles) y se lavó secuencialmente con solución acuosa al 15% de  $\text{NaHSO}_3$  (200 ml), seguido de solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (200 ml). La capa orgánica que contiene el producto en bruto de la base libre de fórmula XIII se llevó a la etapa siguiente sin purificación adicional.

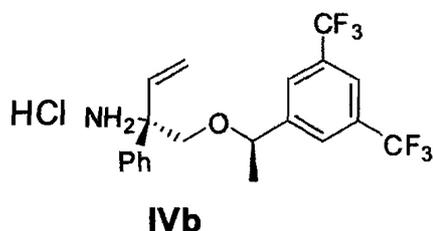
Etapa 4:

45 Al producto en bruto anteriormente indicado de la etapa 3 en tolueno se le añadió ácido maleico (18 g, 155 mmoles) disuelto en MeOH (50 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 h. A continuación, el volumen de la solución resultante se redujo a 100 ml a 40°C bajo destilación al vacío. A 40°C, se añadió n-heptano (100 ml) a la solución resultante. Tras enfriar hasta la TA, se produjo la cristalización de la sal maleato y se añadió n-heptano adicional (500 ml). Tras agitar durante 2 h, el sólido se filtró y se lavó con tolueno (400 ml), n-heptano (200 ml) y agua (250 ml). La torta húmeda se secó a 45°C bajo vacío durante 12 h, proporcionando el compuesto de fórmula IVa (61 g, rendimiento de 71% de 619734-D). P.f. 135°C-140°C.

55 RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 600 MHz)  $\delta$  8,87 (s, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,90 (s, 2H), 7,45 (t, 1H), 7,41 (t, 2H), 7,37 (d, 2H), 6,16 (dd, 1H), 6,06 (s, 2H), 5,47 (d, 1H), 5,36 (d, 1H), 4,83 (q, 1H), 3,97 (d, 1H), 3,83 (d, 1H), 1,43 (d, 3H).

RMN-<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz) δ 167,5, 146,6, 137,4, 136,4, 136,0, 130,8, 130,5, 130,3, 130,0, 128,5, 128,3, 126,9, 126,6, 126,1, 124,4, 122,3, 121,2, 120,1, 117,9, 76,6, 71,8, 62,1, 22,9. CL-EM masa exacta calculada para [C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>F<sub>6</sub>NO<sup>+</sup>] calculado: 404,14436, observado: 404,14456.

## 5 Ejemplo 2

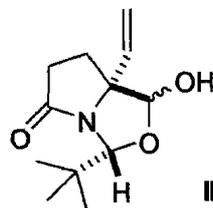


10 [(1S)-1-(((1R)-1-[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]etoxi)metil)-1-fenilprop-2-enil]amina, monohidrato de hidrocloreto

A la solución del producto en bruto de la etapa 3 del Ejemplo 1 (base libre) en tolueno se le añadió HCl conc. (13 ml, 156 mmoles, al 37% en agua). Tras agitar durante 1 h, el volumen de la mezcla resultante se redujo a 200 ml a 40°C bajo destilación al vacío y después se añadió agua (6,6 ml, 465 mmoles). Tras enfriar hasta la TA, se añadió lentamente n-heptano (700 ml). La suspensión resultante se agitó a TA durante 6 h, después se enfrió a 0°C y se agitó durante 6 h adicionales. Se filtró el producto, se lavó con n-heptano (200 ml) y se secó a TA bajo vacío durante 15 12 h, proporcionando IVb en forma de un sólido blanco (51,8 g, rendimiento 73% molar a partir de XI). P.f. (con descomposición) a 37°C.

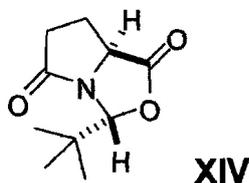
20 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 9,4 (bs, 3H), 7,8-7,4 (m, 8H), 6,2 (dd, 1H), 5,2 (m, 2H), 4,6 (q, 1H), 4,1 (d, 1H), 3,8 (s, 1h), 1,5 (d, 3h).

## Ejemplo 3



### 25 Etapa 1:

Preparación de (3R,6S)-3-terc-butildihidro-1H-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-1,5(6H)-diona



### 30 Método (a):

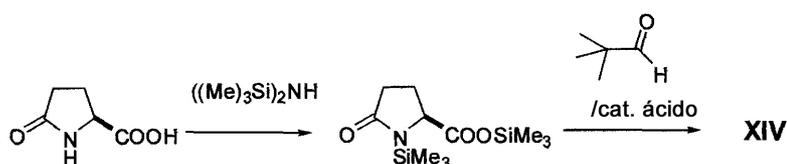
A un matraz de tres cuellos de 250 ml dotado de un agitador, termómetro, Dean-Stark, condensador de reflujo y una entrada de nitrógeno se le añadió ácido L-pirolglutámico (20,0 g, 154,8 mmoles), tolueno (60 ml), éter dietilenglicol-dimetílico (60 ml), trimetilacetaldehído (40,0 g, 464,4 mmoles) y CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H (1,5 g, 15,6 mmoles). La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo a una temperatura de entre 102°C y 120°C (reflujo) durante 14,5 h o hasta completarse la reacción, eliminando el agua con un aparato de Dean-Stark. La mezcla de reacción se enfrió a 35°C y se destiló al vacío hasta un volumen final de 50 ml. La mezcla se enfrió a 20°C durante 1 h y se añadió n-heptano (140 ml) durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a -5°C durante 1 h y se agitó durante 1 h. Se filtró la suspensión y se lavó con heptano (60 ml) y agua (60 ml), se secó al vacío a 50°C, proporcionando XIV (23,9 g, rendimiento de 79%) en forma de un sólido cristalino blanquecino. P.f. (con descomposición): 116°C a 168°C.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5,32 (s, 1H), 4,53 (t, J=8,1 Hz, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 0,91 (s, 9H), CL/EM calculado para C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> (m/z): 197,231, observado: 197,227.

Método (b):

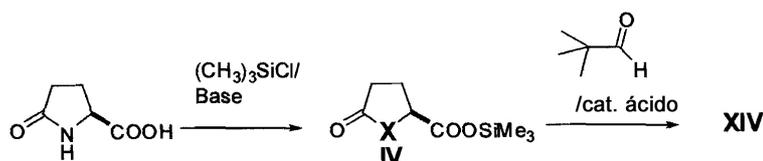
5 A un matraz de tres cuellos de 250 ml dotado de un agitador, termómetro, condensador de reflujo y una entrada de nitrógeno se le añadió ácido L-piroglutámico (200 g, 1,6 moles), NMP (400 ml), trimetilacetaldehído (500 ml, 397 g, 4,6 moles) y CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H (30 ml, 44,5 g, 0,46 moles). La mezcla de reacción se calentó a 82,5°C (reflujo) durante 15 minutos y se añadió lentamente TFAA (240 ml, 1,1 eq.) lentamente, durante un periodo de 4,5 h. La temperatura se mantuvo a 82,5°C durante 4,5 h adicionales. El matraz se enfrió a 20°C durante 1 h y la mezcla se transfirió a una suspensión de NaHCO<sub>3</sub> (325 g, 3,9 mmoles) en agua (2 l) a 5°C durante 1 h. Se filtró la suspensión y se lavó con agua helada (400 ml). A continuación, la torta húmeda se secó al vacío a 50°C, proporcionando XIV (244 g, rendimiento de 72%) en forma de un sólido cristalino blanquecino.

15 Método (c):



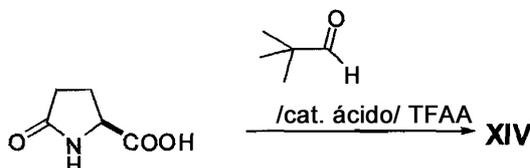
20 A un matraz de tres cuellos de 250 ml dotado de un agitador, termómetro, condensador de reflujo y una entrada de nitrógeno se le añadió ácido L-piroglutámico (250 g, 1,94 moles), tolueno (1.000 ml) y (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>SiNHSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (890 ml, 4,26 moles). La mezcla se calentó bajo reflujo durante 6 h, durante las cuales la temperatura de reflujo se incrementó lentamente de 80°C a 100°C. Tras 6 h, la mezcla se destiló hasta un volumen de 400 ml bajo 80 mm de Hg y a 50°C. Se cargó tolueno adicional (1.000 ml) y la mezcla se destiló hasta un volumen de 400 ml al vacío. A continuación se cargó trimetilacetaldehído (500 ml, 397 g, 4,6 moles) y CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H (30 ml, 44,5 g, 0,46 moles) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a 35°C, se añadió tolueno (1.200 ml) y la mezcla se destiló al vacío hasta un volumen final de 1.000 ml. Se enfrió el matraz a 20°C y la mezcla se transfirió a una solución de NaHCO<sub>3</sub> (65 g) en agua (1.250 l) a -5°C durante 1 h. Se filtró la suspensión y se lavó con agua helada (400 ml) y después con alcohol isopropílico helado (100 ml). A continuación, la torta húmeda se secó al vacío a 50°C, proporcionando el compuesto de fórmula XIV (267 g, rendimiento de 68%) en forma de un sólido cristalino blanquecino.

Método (d):



35 En un matraz de tres cuellos de 1 l dotado de un agitador, termómetro, condensador de reflujo y una entrada de nitrógeno se cargó ácido L-piroglutámico (50 g, 0,39 moles), tolueno (450 ml) y Et<sub>3</sub>N (113 ml, 0,81 moles). Se añadió (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>SiCl (103 ml, 0,81 moles), manteniendo simultáneamente una temperatura inferior a 30°C. La mezcla de reacción se calentó a 110°C y se agitó durante un periodo de 3 h. La suspensión se enfrió a 5°C y se diluyó con heptano (100 ml). Se separó la sal hidrocloreto de trietilamonio mediante filtración y se lavó con una solución de tolueno/heptano (200 ml). Se concentró el filtrado hasta un volumen final de 150 ml y se añadió NMP (50 ml), trimetilacetaldehído (100 ml, 0,78 moles) y CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H (2,5 ml, 0,04 moles). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 24 h y después se enfrió a 40°C. La mezcla de reacción se concentró hasta aproximadamente 100 ml y se diluyó con acetona (100 ml). La mezcla de reacción se transfirió a una solución de NaHCO<sub>3</sub> (13 g) en agua (250 ml) a 20°C. La suspensión se enfrió a 5°C y se agitó durante 1 h. Se filtró la suspensión y se lavó con agua helada (50 ml) y después con alcohol isopropílico helado (50 ml). A continuación, el producto se secó al vacío a 45°C, proporcionando XIV (48,3 g, 63%) en forma de un sólido cristalino blanquecino.

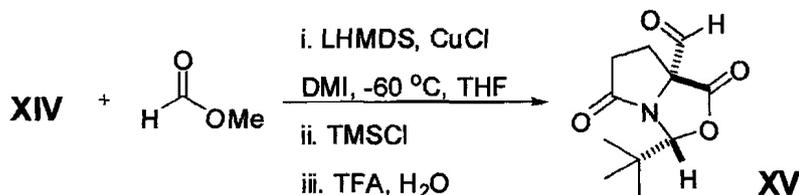
Método (e):



50

En un matraz de tres cuellos de 1 l provisto de un agitador, termómetro, condensador de reflujo y una entrada de nitrógeno se cargó ácido L-piroglutámico (20 g, 0,16 moles), trimetilacetaldehído (50 ml, 0,39 moles), ácido metanosulfónico (1,4 ml, 0,02 moles), tolueno (140 ml) y N-metilpirrolidona (20 ml). La mezcla se calentó a 90°C y se mantuvo a 90°C mientras se añadía lentamente anhídrido trifluoroacético (27 ml). La reacción se mantuvo a 90°C durante 8 horas, consiguiendo una conversión de 100% del ácido.

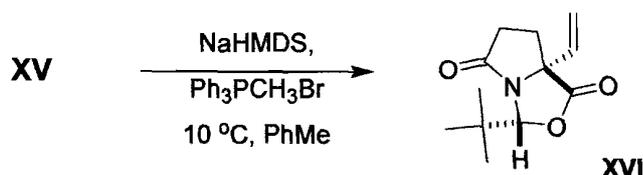
### Etapa 2:



En un matraz de tres cuellos de 2 l provisto de un agitador, termómetro, condensador de reflujo y una entrada de nitrógeno se cargó XIV (100 g, 0,5 moles), CuCl (10 g), DMI (100 ml), THF (1,2 l) y formato de metilo (100 ml). Tras enfriar hasta una temperatura inferior a [-60]°C, se cargó LHMDS (700 ml, 1,0 M en THF) a una tasa que permitiese mantener una temperatura inferior a -60°C. Tras la adición del LHMDS, se cargó TMSCl a una tasa que permitiese mantener una temperatura inferior [-60]°C. La mezcla se calentó a una temperatura de entre 0°C y 10°C durante 30 min. y el lote se concentró al vacío hasta 250 ml y se añadió EtOAc (300 ml). A una mezcla de ácido cítrico (120 g), agua (1 l) y EtOAc (1 l) a 5°C a continuación se le transfirió la mezcla de reacción en bruto durante 30 min., manteniendo simultáneamente una temperatura de entre 0°C y 15°C. A continuación, el matraz que contenía la mezcla en bruto se enjuagó con EtOAc (200 ml). Tras agitar durante 10 min., se separaron las capas y la capa orgánica se lavó secuencialmente con ácido cítrico acuoso al 12,5% (800 ml), ácido cítrico acuoso al 10% (700 ml) y solución acuosa al 8% de ácido cítrico (600 ml). En una mezcla de la capa orgánica y agua (300 ml) a 5°C se cargó ácido trifluoroacético (30 ml) durante 10 min., manteniendo simultáneamente una temperatura de entre 5°C y 15°C. Tras completar la adición, la mezcla se calentó a 25°C y se agitó durante 3,5 h. Se cargó una solución acuosa de KHCO<sub>3</sub> (200 ml, al 20%) durante 30 min., manteniendo simultáneamente una temperatura inferior a 20°C, seguido de una solución saturada de NaCl (500 ml) y se separaron las capas y se dividieron. La capa acuosa se reextrajo con EtOAc (250 ml). La fracción de EtOAc se lavó con solución saturada de NaCl (500 ml). Se cargó agua (35 ml) en las capas orgánicas agrupadas y la solución se concentró al vacío hasta un volumen final de 100 ml. Se cargó MTBE (400 ml) y la mezcla se concentró al vacío hasta un volumen final de 100 ml. Se cargó MTBE adicional (400 ml) y la suspensión se agitó durante 2 h a TA. La suspensión resultante se filtró, se enjuagó con MTBE (200 ml) y se obtuvo XV con un rendimiento de 61% (70 g) tras secar al vacío a 45°C durante 12 h. P.F.: 196°C a 198°C.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz en CDCl<sub>3</sub>): δ 9,7 (s, 1H), 5,5 (s, 1H), 2,7 (m, 1H), 2,6 (m, 1H), 2,4 (m, 2H), 0,9 (s, 9H). RMN-<sup>13</sup>C (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 192,0, 181,1, 169,7, 97,6, 73,4, 36,5, 31,7, 30,6, 24,6. IEP-EM: [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>: 226,10; observado: 226,27.

### Etapa 3:



En un matraz de 3 cuellos de 1 l provisto de un termómetro y agitador mecánico se cargó Ph<sub>3</sub>PCH<sub>3</sub>Br (122,9 g, 344,1 mmoles) y tolueno (100 ml). A 10°C se añadió lentamente una solución de NaHMDS en tolueno (540 ml, al 13%) a fin de mantener la temperatura a 10°C. Esta suspensión se agitó a 10°C durante 1 h y después se añadió lentamente a una suspensión de XV (50 g, 222 mmoles) en tolueno (100 ml) a 10°C, durante un periodo de 2 a 4 h mediante una bomba peristáltica. Tras agitar durante una hora adicional, el lote se desactivó en una solución de NaCl (acuosa al 10%), AcOH (38,5 ml, 666 mmoles) y tolueno (50 ml) durante 30 min. a 25°C. La mezcla resultante se agitó durante 30 min. y las capas sedimentaron, se dividieron y se eliminó la capa acuosa inferior. A continuación, la capa orgánica se trató con MgCl<sub>2</sub> en polvo (70 g, 776 mmoles) durante 2 h a TA. A continuación se separaron los sólidos mediante filtración y el complejo de MgCl<sub>2</sub>-óxido de trifenilfosfina sólido se lavó con MTBE (100 ml). Se agruparon los filtrados orgánicos, se lavaron con NaCl aq. (100 ml, al 10%) y se concentraron a 100 ml al vacío. A la suspensión resultante se le añadió heptano (400 ml) y el volumen se redujo a 100 ml al vacío. Se añadió heptano adicional (400 ml) y el volumen se redujo a 250 ml al vacío. Se añadió una tercera parte de heptano (400 ml); a continuación se enfrió el lote a 0°C durante 2 h y se agitó durante 2 h adicionales a esta temperatura. A continuación se separaron los sólidos mediante filtración y se lavaron con N-heptano helado (200 ml). La torta húmeda se secó al

vacío a 30°C durante 18 h, produciendo 62 g de XVI (rendimiento de 63%) en forma de un sólido blanquecino. P.f.: 85°C-87°C.

5 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 5,98 (m, 1H), 5,31 (m, 3H), 2,56 (m, 1H), 2,17 (m, 3H), 0,81 (s, 9H). IEP-EM: [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub>: 224,12, observado: 224,38.

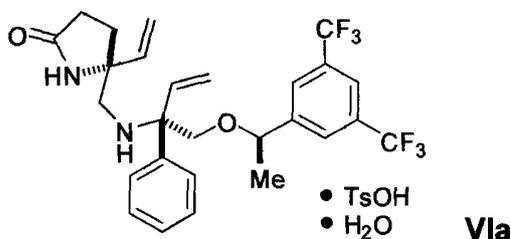
**Etapa 4:**

10 A un matraz de tres cuellos de 500 ml (1) dotado de un agitador, termómetro y una entrada de nitrógeno se le añadió XVI (30,0 g, 132 mmoles) y THF (300 ml). Tras enfriar la mezcla a -20°C, se añadió hidruro de litio-tri(t-butoxi)aluminio (THF 1 M, 162 ml) durante 2 h, manteniendo simultáneamente una temperatura de aproximadamente -20°C. A continuación se elevó la temperatura a 0°C durante 12 h. Se desactivó la reacción con la adición de EtOAc (12,0 ml) durante 30 min., seguido de agitación durante 30 min. a 0°C y después se añadió lentamente AcOH glacial (12,0 ml) durante 30 min. A otro matraz de tres cuellos de 1 l (2) dotado de un agitador, termómetro y una entrada de nitrógeno se le añadió decahidrato de sulfato sódico finalmente molido (30 g, 93 moles) y THF (150 ml) a 0°C. La mezcla de reacción en el matraz (1) se transfirió lentamente al matraz (2) que contenía la solución de decahidrato de sulfato sódico, manteniendo la temperatura a 0°C. Se elevó la temperatura del matraz (2) durante un periodo de 1 h y se agitó durante 1 h a 20°C. Se filtró el contenido del matraz (2), se lavó la torta húmeda tres veces con THF (180 ml, 120 ml y después 120 ml) y se agruparon los filtrados y se concentraron al vacío a 60 ml. A un matraz de tres  
15  
20  
25

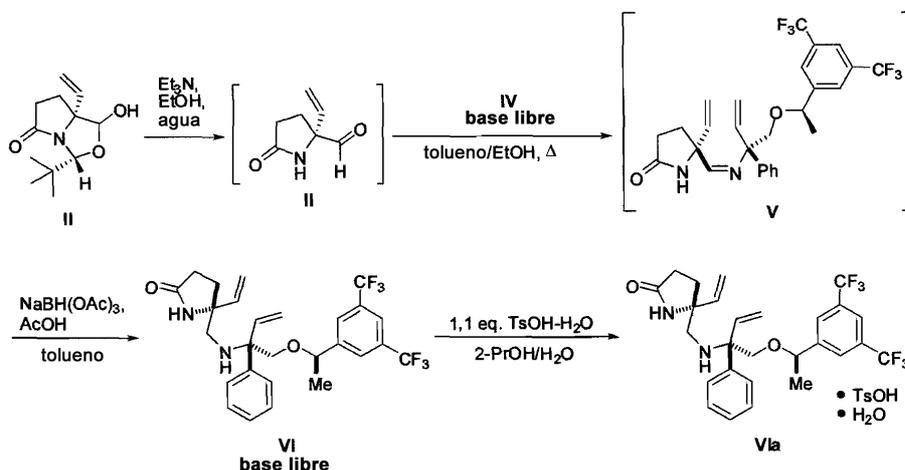
RMN-<sup>1</sup>H 500 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6,92 (d, J=3,9 Hz, 1H), 6,03 (dd, J=15,8, 11,1 Hz, 1H), 5,36 (d, J=3,9 Hz, 1H), 5,24 (d, J=17,6 Hz, 1H), 5,11 (d, J=11,1 Hz, 1H), 4,75 (s, 1H), 2,72 (ddd, J=16,8, 10,2, 8,7 Hz, 1H), 2,28 (ddd, J=16,7, 10,5, 3,7 Hz, 1H), 2,45 (ddd, J=12,8, 10,4, 8,9 Hz, 1H), 1,82 (ddd, J=12,9, 10,5, 3,7 Hz, 1H), 0,85 (s, 9H).

30 RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 180,7, 142,1, 113,3, 96,2, 93,9, 73,6, 34,5, 33,2, 26,8, 25,9 ppm. CL/EM masa calculada para C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> + (m/z) 226,14377, observado: 226,14398.

**Ejemplo 4**



Hidrato de 4-metilbencenosulfonato de 5(R)-[[[(S)-[[[(R)-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]metil]-1-fenil-2-propenil]amino]metil]-5-etenil-2-pirrolidinona



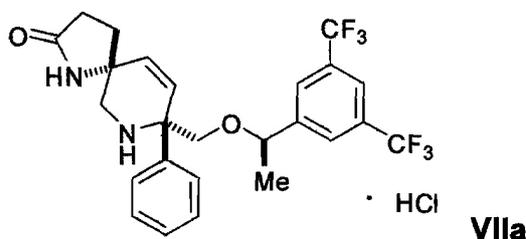
- a) A una mezcla de II (49,6 g, 0,22 moles) en EtOH (50 ml) y Et<sub>3</sub>N (50 ml) se le añadió agua (50 ml) a TA. La mezcla resultante se agitó a 25°C. Tras 4 h, se añadió más EtOH (350 ml) y la mezcla se concentró al vacío a 180 ml.
- 5 (b) A una mezcla de IVa (100 g, 0,193 moles) en tolueno (440 ml) se le añadió a TA NaOH aq. (440 ml, 1 N). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min. Se separó la capa acuosa y la capa orgánica se lavó dos veces con solución acuosa al 10% de NaCl (440 ml). El producto en bruto IV base libre se utilizó sin purificación adicional.
- 10 La solución en bruto de III en EtOH a continuación se añadió a la solución anteriormente indicada de base libre IV en tolueno y la mezcla resultante se calentó bajo reflujo. Se eliminó el agua de la reacción mediante destilación azeotrópica y se añadió más tolueno/EtOH (3/2 v/v) en caso necesario basándose en la conversión. Tras completar la reacción, se eliminó EtOH mediante intercambio de solventes con tolueno y se añadió lentamente la solución en bruto de V en tolueno (530 ml) a una mezcla de NaB(OAc)<sub>3</sub> (57,3 g, 0,27 moles) y AcOH (15,5 ml, 0,27 moles) en tolueno (270 ml) a TA. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante aproximadamente 6 h y después se añadió lentamente agua (440 ml) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 1 h. Se separó la capa acuosa y la capa orgánica se lavó una vez con solución acuosa al 5% de NaHCO<sub>3</sub> (440 ml) y dos veces con solución acuosa al 10% de NaCl (440 ml), obteniendo una solución de VI. Se intercambió el solvente a isopropanol mediante destilación al vacío.
- 20 c) A la solución de base libre en bruto de VI en isopropanol (200 ml) se le añadió a TA una solución de ácido p-toluenosulfónico (40,4 g, 0,212 moles) en isopropanol (270 ml) seguido de agua (440 ml). Se sembraron en la mezcla 0,5 g de VIa cristalino y se agitó a TA durante 1 h antes de añadir más agua (880 ml). Tras agitar durante 8 h a TA, se recogieron los cristales mediante filtración, se lavaron con isopropanol/agua, agua y heptanos, y se secaron, proporcionando VIa en forma de unos polvos cristalinos blancos (122 g, rendimiento de 88% basado en V). P.f.: 80,2-93,4°C.
- 25

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 9,52 (bs, 1H), 8,80 (bs, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,74 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,55 (s, 2H), 7,52-7,50 (m, 2H), 7,37-7,29 (m, 3H), 7,16 (d, J=8,0 Hz, 2H), 6,22 (dd, J=17,5, 11,1 Hz, 1H), 5,90 (dd, J=17,2, 10,6 Hz, 1H), 5,56 (d, J=11,0 Hz, 1H), 5,34 (d, J=17,1 Hz, 1H), 5,25 (d, J=17,5 Hz, 1H), 5,23 (d, J=10,6 Hz, 1H), 4,79 (q, J=6,3 Hz, 1H), 4,35 (d, J=10,5 Hz, 1H), 3,83 (d, J=10,4 Hz, 1H), 3,35-3,18 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,35-2,15 (m, 3H), 2,00-1,91 (m, 1H), 1,39 (d, J=6,4 Hz, 3H).

30

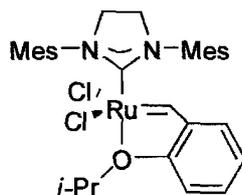
### Ejemplo 5

35



(5R,8S)-8-[1-(R)-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-etoximetil]-8-fenil-1,7-diaza-espiro[4.5]dec-9-en-2-ona, hidrocloreuro

- 40 Una solución de 130,0 g (181,4 mmoles) de VIa (VI monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (TsOH)) y 51,7 g (272,1 mmoles) de ácido toluenosulfónico en tolueno (3,25 l) se destiló bajo presión reducida (60 a 80 mm de Hg) a 50°C hasta un volumen final de 1,95 l. Tras completarse la destilación, la solución de tolueno que contenía VIa y ácido toluenosulfónico se evacuó a ~80 mmHg y después se purgó con N<sub>2</sub> mediante una aguja sumergida. Se repitió dos veces este procedimiento de burbujeo. En un segundo reactor se disolvieron 1,14 g (1,8 mmoles) de catalizador de Hoveyda-Grubbs de segunda generación (HG-II) que presentaba la estructura:
- 45



- en tolueno desgasificado anhidro (650 ml, preparado de manera idéntica a la solución de tolueno anteriormente indicada). Esta solución de catalizador se cargó lentamente en el primer reactor durante 30 min. a una temperatura de entre 60°C y 80°C. La mezcla de reacción se agitó en el mismo intervalo de temperaturas durante 4 h y se realizó un seguimiento de la conversión mediante HPLC. Tras completarse la reacción, se añadió una solución acuosa al 16% de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (650 ml) al reactor durante 30 min. y se agitó a una temperatura de entre 60°C y 80°C durante 3 h,
- 50

después de lo cual se enfrió la mezcla a 25°C y se añadió una solución acuosa 0,5 N de NaHCO<sub>3</sub> (650 ml). A continuación, la mezcla bifásica se agitó a 25°C durante 1 h, se dejó que sedimentase y se eliminaron las capas acuosas inferiores e interfaz. La fase orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> aq. 0,5 N (1,3 l), después con NaCl aq. al 10% (1,3 l) y finalmente agua (1,3 l). La fase orgánica se filtró a través de una almohadilla de Celite y en el filtrado se cargó HCl aq. 12 N (14,4 ml). El tolueno/H<sub>2</sub>O se concentró a menos de 390 ml bajo vacío (50 a 60 mmHg) a una temperatura superior a 50°C. La solución resultante se enfrió a 45°C y se sembró con VIIa en heptanos (65 ml). Tras 30 min. de agitación a 45°C, la mezcla de reacción se enfrió de 45°C a 20°C durante 6 h. A continuación, se cargaron los heptanos (1,82 l) en la mezcla de reacción a 20°C durante 3 h. Se filtró el precipitado sólido y se lavó con heptanos (520 ml). La torta húmeda se secó a 25°C durante 4 h y después a 65°C en un horno de vacío durante la noche, proporcionando 83 g de VIIa (rendimiento de 85%) en forma de un sólido grisáceo a blanquecino. Además, las capas acuosas pueden agruparse y filtrarse, recuperando las sales de Ru. P.f.: 190°C a 195°C.

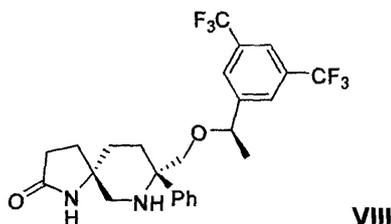
RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,58 (bs, 1H), 10,21 (bs, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,58-7,43 (m, 7H), 6,16 (d, J=11, 1H), 6,05 (d, J=11, 1H), 4,65 (q, J=6 Hz, 1H), 4,23 (d, J=9,4 Hz, 1H), 3,81 (d, J=13,6 Hz, 1H), 3,73 (d, J=9,5 Hz, 1H), 2,99 (ap. t, J=11 Hz, 1H), 2,48-2,40 (m, 2H), 2,06-1,94 (m, 2H), 1,43 (d, J=6,4 Hz, 1H);

RMN-<sup>13</sup>C (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 176,7, 145,8, 135,1, 132,5, 132,4, 132,0, 130,0, 129,7, 127,5, 127,0, 126,5, 124,8, 122,1, 122,0, 122,0, 78,4, 73,1, 63,5, 55,9, 50,0, 32,2, 29,6, 24,3 ppm. IEP-EM: [M+H<sup>+</sup>] calculado para C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 499,18; observado: 499,05.

### Ejemplo 5a: reducción de catalizador de metátesis en presencia de un CTF

Se repitió el Ejemplo 5 tal como se ha indicado anteriormente hasta que la HPLC indicó que se había completado la conversión del compuesto de fórmula VIa en el compuesto de fórmula VIIa. Tras completarse la reacción, se añadió una solución acuosa al 16% de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (650 ml) al reactor durante 30 min. conjuntamente con 2,5 g de cloruro de tetra-n-butil-amonio. La mezcla se agitó durante 0,7 horas, manteniendo la mezcla de reacción a una temperatura de entre 60°C y 80°C, después de lo cual la mezcla se enfrió a 25°C y se añadió una solución acuosa 0,5 N de NaHCO<sub>3</sub> (650 ml). A continuación, la mezcla bifásica se agitó a 25°C durante 1 h, se dejó que sedimentase y se eliminaron las capas acuosas inferiores y la interfaz, y se realizó el tratamiento final de la mezcla de reacción tal como se indica en el Ejemplo 5. Los resultados fueron los mismos, demostrando la ventaja proporcionada por la utilización de un CTF en la reducción del catalizador de metátesis mediante el procedimiento del esquema 4 indicado anteriormente en la presente memoria.

### Ejemplo 6



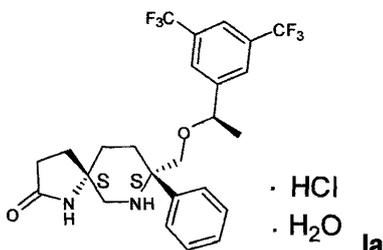
Hidrato de hidrocloreto de (5S,8S)-8-[1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etoximetil]-8-fenil-1,7-diaza-espiro[4.5]decán-2-ona

En una mezcla de VIIa (100 g, 0,187 moles) en tolueno (600 ml) se cargó NaOH acuoso (al 5%, 300 ml). Tras agitar la mezcla durante 15 min., se separó la capa orgánica y se lavó con solución hipersalina (al 10%, 2x500 ml). A continuación la capa orgánica se sometió a hidrogenación con Pd/C (10 g, al 10% en carbono, húmedo al 50%) y Nuchar-Aquaquard (50 g) bajo una presión de 60 a 80 psi durante 4 a 8 h o hasta completarse la reacción. SE filtró la reacción a través de una almohadilla de Celite. El Celite se lavó con tolueno (100 ml). La solución de tolueno agrupada se concentró a 500 ml. Se añadió lentamente una solución de HCl acuoso (~35%, 20 ml, ~1,3 eq.) a la solución de reacción y la mezcla se enfrió lentamente a 0°C. El producto se recogió mediante filtración y se lavó con una solución de tolueno y MTBE (1:1). La torta húmeda se secó a una temperatura de entre 40°C y 45°C, proporcionando 95 g de VIII (rendimiento de 95%) en forma de un sólido blanco a blanquecino. P.f.: 152°C a 154°C.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz en DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,62 (dd, J=10,12 Hz, 1H, N-H), 9,62 (d, J=12 Hz, 1H, N-H), 7,92 (br, NH), 7,92 (s, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,58 (d, J=7,5 Hz, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 4,65 (q, J=6,4 Hz, 1H), 4,30 (d, J=10 Hz, 1H), 3,36 (d, J=10 Hz, 1H), 3,22 (d, J=13 Hz, 1H), 2,88 (dd, J=13,10 Hz, 1H), 2,49 (md, J=14,5 Hz, 1H), 2,19 (md, J=14,5 Hz, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,41 (d, J=6,4 Hz, 3H), 1,79 (md, J=13,5 Hz, 1H), 1,39 (md, J=13,5 Hz, 1H);

RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO): δ 175,3, 146,6, 134,7, 130,1 (2) (<sup>2</sup>J<sub>CF</sub>=33 Hz), 128,5 (2), 128,0, 126,4 (2), 126,3 (2) (<sup>3</sup>J<sub>CF</sub>=2,6 Hz), 120,9 (<sup>3</sup>J<sub>CF</sub>=3,7 Hz), 119,9(2) (J<sub>CF</sub>=273 Hz), 75,8, 73,2, 63,1, 55,6, 48,9, 31,2, 30,8, 28,8, 24,8, 23,1.

## Ejemplo 7



5 Monohidrato de hidrocloreto de (5S,8S)-8-(1-(R)-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi)metil)-8-fenil-1,7-diaza-espiro[4.5]decán-2-ona

Método 1: se suspendió VIII (20 g) en 155,0 g de una solución madre de EtOH-isopropanol-agua-HCl (preparación de solución madre: 168,6 g de EtOH absoluto, 368,7 g de agua, 11,6 g de isopropanol, 1,6 g de HCl al 37%) y se calentó bajo reflujo (78°C a 79°C) hasta obtener una solución transparente. A continuación la mezcla se enfrió lentamente a una temperatura de entre 72°C y 73°C y opcionalmente se sembró con 0,4 g de la micronizado suspendido en 20 ml de la solución madre. La cantidad de inóculo utilizada puede modificarse entre 0,0 y 2,0 g para producir cambios en la distribución de los tamaños de partícula (DTP) del producto. El lote se enfrió adicionalmente a 0°C a una tasa de 0,5°C/min., se filtró bajo vacío y se lavó con 40 ml de solución madre. Finalmente, se secó el lote bajo vacío a una temperatura de 40°C durante como mínimo 18 h, proporcionando 18,7 g (91,2%) de Ia en forma de sólido blanco.

Método 2: se suspendieron treinta gramos de VIII en 231-232 g de una solución madre 40:60% en volumen de EtOH-agua (preparación de solución madre: 400 ml de EtOH (95% de EtOH y 5% de MeOH, 600 ml de agua) y se calentó bajo reflujo (78-79°C) hasta obtener una solución transparente. A continuación, la mezcla se enfrió lentamente hasta una temperatura de entre 67,5°C y 68,5°C y se sembró con 1,5 g de la micronizado suspendidos en 30 ml de la solución madre. La cantidad de inóculo utilizada puede modificarse entre 0,0 g y 3,0 g para producir cambios en la DTP del producto. El lote se enfrió adicionalmente a 0°C a una tasa de 0,5°C/min. y se añadieron 35 g adicionales de agua para mejorar el rendimiento. El lote se filtró al vacío y se lavó con 60 ml de una solución 35:65 en volumen de EtOH:agua. Finalmente el lote se secó al vacío a una temperatura de 40°C durante por lo menos 18 h para producir 28,2-28,9 g (89,6-91,8%) de Ia.

Método 3: se disolvió VIII (11,6 g) a TA en EtOH (47 ml). A la solución se añadió agua (186 ml) durante aproximadamente 35 min. y la temperatura de la suspensión se mantuvo a 25°C. La suspensión resultante se enfrió a 0°C para mejorar el rendimiento y se agitó durante 30 min. A continuación se filtró el lote bajo vacío y se lavó con 25 ml de una solución 20:80 en volumen de EtOH:agua. Finalmente, el lote se secó bajo vacío a una temperatura de 40°C durante por lo menos 18 h. Rendimiento: 9,7 g (83,6%).

Método 4: se disolvió VIII (22,9 g) a TA en EtOH (76 ml). A continuación la solución se filtró y se añadió durante aproximadamente 25 min. a agua (366,8 g). La suspensión resultante se enfrió a 0°C para mejorar el rendimiento y se agitó durante 30 min. A continuación, el lote se filtró bajo vacío y se lavó con 70 ml de una solución 20:80 en volumen de EtOH:agua. Finalmente, el lote se secó bajo vacío a una temperatura de 40°C durante por lo menos 18 h. Rendimiento: 20,4 g (89,1%).

Método 5: se suspendió VIII (16,4 g) a 25°C en tolueno (115 ml). Se añadieron 50 ml de una solución 1 N de NaOH a la suspensión y el lote se agitó durante 30 a 60 min. A continuación, se permitió que el lote se dividiese durante aproximadamente 30 min. y se eliminó la capa acuosa del fondo. A la capa orgánica se añadieron 2,82 g de HCl al 37% para formar un precipitado Ia, la sal monohidrato de hidrocloreto. El lote se agitó durante 30 min. y después se filtró bajo vacío y se lavó con tolueno (32 ml). Finalmente se secó el lote bajo vacío a una temperatura de 40°C durante por lo menos 18 h, proporcionando 12,4 g (75,6%) de Ia.

Utilizando procedimientos similares se prepararon los isómeros Ib a Ih. Los datos físicos para los compuestos son los siguientes:

50 Fórmula Ib (S,R,R):

aislado en forma de un aceite marrón pálido tras cromatografía de columna.

55 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz en DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,23 (dd, J=10,12 Hz, 1H, N-H), 9,68 (d, J=12 Hz, 1H, N-H), 7,93 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,61 (d, J=7,5 Hz, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 4,53 (q, J=6,4 Hz, 1H), 3,82 (d, J=10 Hz, 1H), 3,67 (d, J=10 Hz, 1H), 3,00 (d, J=13 Hz, 1H), 2,65 (dd, J=13,10 Hz, 1H), 2,46 (md, 2H), 2,15 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,14 (d, J=6,4 Hz, 3H), 1,53 (md, J=13,5 Hz, 1H), 1,62 (md, J=13,5 Hz, 1H);

## ES 2 552 322 T3

RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO): δ 175,9, 147,1, 134,9, 130,4 (2) (<sup>2</sup>J<sub>CF</sub>=33 Hz), 130,0 (2), 128,5, 127,0 (2), 125,0 (2) (<sup>3</sup>J<sub>CF</sub>=2,6 Hz), 122,3 (<sup>3</sup>J<sub>CF</sub>=3,7 Hz), 121,3 (2) (J<sub>CF</sub>=273 Hz), 76,5, 73,7, 62,9, 56,0, 47,5, 31,1, 30,9, 29,4, 25,6, 22,8. EM, calculado para C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·HCl·H<sub>2</sub>O (M+H)<sup>+</sup> 500,47 (m/z): 500,19.

5

fórmula Ic (R,S,R):

aislado en forma de un sólido blanquecino a partir de éter dietílico.

10 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz en DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,95 (d, J=12 Hz, 1H, N-H), 7,79 (d, J=7,5 Hz, 2H), 7,52 (md, 2H), 7,43 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 4,55 (q, J=6,4 Hz, 1H), 3,28 (d, J=10 Hz, 1H), 3,11 (d, J=10 Hz, 1H), 2,50 (d, J=13 Hz, 1H), 2,40 (d, J=13, 1H), 2,22 (md, 2H), 2,18 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,30 (d, J=6,4 Hz, 3H), 1,45 (md, J=13,5 Hz, 2H);

15 RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO): δ 175,9, 147,9, 142,2, 130,6 (2) (<sup>2</sup>J<sub>CF</sub>=33 Hz), 129,8 (2), 128,4, 127,5 (2), 126,6 (2) (<sup>3</sup>J<sub>CF</sub>=2,6 Hz), 125,0, 122,3, 121,2 (2), 78,4, 76,4, 58,4, 57,4, 50,4, 33,3, 29,8, 27,9, 23,6. EM, calculado para C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·HCl·H<sub>2</sub>O (M+H)<sup>+</sup> 500,47 (m/z): 500,18.

fórmula Id (R,R,R):

20

aislado tras la purificación mediante cromatografía de columna, mediante trituración en 1:2 éter dietílico/heptano en forma de un sólido blanquecino.

25 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz en DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,71 (dd, J=10,12 Hz, 1H; N-H), 8,92 (d, J=12 Hz, 1H, N-H), 8,51 (br, NH), 7,99 (s, 1H), 7,88 (s, 2H), 7,66 (d, J=7,5 Hz, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 4,61 (q, J=6,4 Hz, 1H), 4,03 (d, J=10 Hz, 1H), 3,78 (d, J=10 Hz, 1H), 3,22 (d, J=13 Hz, 1H), 2,88 (m, J=13,10 Hz, 1H), 2,49 (md, J=14,5 Hz, 1H), 2,19 (md, J=14,5 Hz, 1H), 2,25 (m, 3H), 1,90 (m, 2H), 1,87 (md, 1H), 1,72 (md, J=13,5 Hz, 1H), 1,28 (d, J=6,5 Hz, 3H);

30 RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 173,6, 147,0, 135,4, 130,2 (2) (<sup>2</sup>J<sub>CF</sub>=33 Hz), 129,0, 128,6, 127,8 (2), 127,0, 126,3 (2) (<sup>3</sup>J<sub>CF</sub>=2,6 Hz), 120,9, 122,3, 121,4, 119,6, 76,6, 73,3, 63,4, 52,9, 49,1, 31,5, 29,2, 24,9, 22,6. EM, calculado para C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·HCl·H<sub>2</sub>O (M+H)<sup>+</sup> 500,47 (m/z): 500,34.

fórmula Ie (S,S,S):

35 aislado en forma de sal HCl blanca fina mediante trituración en éter dietílico a 10°C durante 3 horas tras la cromatografía de columna.

40 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz en DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,58 (dd, J=10, 12 Hz, 1H, N-H), 7,6 (d, J=12 Hz, 1H, N-H), 8,57 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,89 (d, J=12 Hz, 2H), 7,61 (d, J=10 Hz, 2H), 7,55 (m, 3H), 4,66 (q, J=6,4 Hz, 1H), 4,09 (d, J=10 Hz, 1H), 3,83 (d, J=10 Hz, 1H), 3,27 (d, J=13 Hz, 1H), 2,65 (dd, J=13,10 Hz, 1H), 2,35 (md, 2H), 2,29 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,32 (d, J=6,4 Hz, 3H), 1,58 (dd, J=13,5 Hz, 9 Hz, 1H), 1,78 (md, J=13,5 Hz, 1H);

45 RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 175,7, 147,0, 134,9, 130,4 (2) (<sup>2</sup>J<sub>CF</sub>=33 Hz), 130,0 (2), 128,5, 127,0 (2), 126,9 (2) (<sup>3</sup>J<sub>CF</sub>=2,6 Hz), 122,3 (<sup>3</sup>J<sub>CF</sub>=3,7 Hz), 121,4 (2) (J<sub>CF</sub>=273 Hz), 76,6, 73,7, 63,1, 56,0, 47,8, 31,6, 31,1, 29,2, 25,9, 22,9. EM, calculado para C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·HCl·H<sub>2</sub>O (M+H)<sup>+</sup> 500,47 (m/z): 500,4.

fórmula If (S,R,S):

50 tras la purificación mediante cromatografía de columna, se aisló en forma de una sal HCl blanquecina a partir de éter dietílico.

55 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz en DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,30 (dd, J=10,12 Hz, 1H, N-H), 9,81 (d, J=12 Hz, 1H, N-H), 8,11 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,58 (m, 4H), 7,46 (m, 4H), 4,84 (q, J=6,4 Hz, 1H), 4,28 (d, J=13 Hz, 1H), 3,59 (s, 1H), 3,52 (d, J=10 Hz, 1H), 3,36 (d, J=10 Hz, 1H), 3,01 (d, J=13 Hz, 1H), 2,72 (dd, J=13,10 Hz, 1H), 2,43 (md, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,57 (d, J=6,4 Hz, 3H), 1,85 (md, J=13,5 Hz, 1H), 1,72 (md, J=13,5 Hz, 1H);

60 RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 175,7, 147,1, 134,6, 130,7 (2) (<sup>2</sup>J<sub>CF</sub>=33 Hz), 130,3 (2), 128,9, 128,4 (2), 126,8 (2) (<sup>3</sup>J<sub>CF</sub>=2,6 Hz), 122,3 (<sup>3</sup>J<sub>CF</sub>=3,7 Hz), 121,3 (2) (J<sub>CF</sub>=273 Hz), 76,2, 73,7, 66,9, 49,3, 43,8, 31,1, 31,6, 29,2, 25,2, 23,5. EM, calculado para C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·HCl·H<sub>2</sub>O (M+H)<sup>+</sup> 500,47 (m/z): 500,3.

fórmula Ig (R,S,S):

aislado en forma de una sal HCl blanquecina triturada en éter dietílico a 5°C durante 12 horas después de la purificación mediante cromatografía de columna.

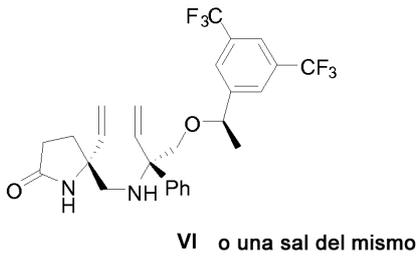
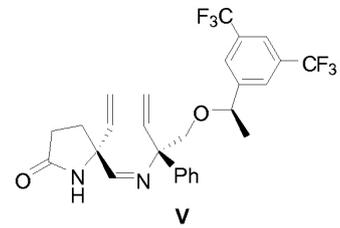
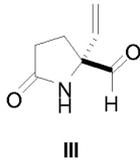
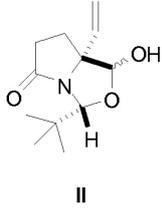
65

## ES 2 552 322 T3

- 5 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz en DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,00 (dd, J=10, 12 Hz, 1H, N-H), 9,64 (d, J=12 Hz, 1H, N-H), 7,94 (s, 1H), 7,78 (s, 2H), 7,63 (d, J=7,5 Hz, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 4,55 (q, J=6,4 Hz, 1H), 3,82 (d, J=10 Hz, 1H), 3,69 (d, J=10 Hz, 1H), 3,10 (d, J=13 Hz, 1H), 2,76 (dd, J=13,10 Hz, 1H), 2,20 (md, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,14 (d, J=6,4 Hz, 3H), 2,44 (md, J=13,5 Hz, 2H);
- 5 RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 175,8, 147,1, 134,9, 130,2 (2) (<sup>2</sup>J<sub>CF</sub>=33 Hz), 129,0 (2), 127,8, 127,0 (2), 125,0 (2) (<sup>3</sup>J<sub>CF</sub>=2,6 Hz), 122,3 (<sup>3</sup>J<sub>CF</sub>=3,7 Hz), 121,3 (2) (J<sub>CF</sub>=273 Hz), 76,5, 73,7, 62,9, 56,0, 47,5, 31,1, 30,9, 29,4, 25,7, 22,8. EM, calculado para C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·HCl·H<sub>2</sub>O (M+H)<sup>+</sup>, 500,47 (m/z): 500,33.
- 10 fórmula lh (R,R,S):
- aislado en forma de sal HCl mediante trituración en éter dietílico a 5°C durante 3 horas después de la purificación mediante cromatografía de columna.
- 15 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz en DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,56 (dd, J=10,12 Hz, 1H, N-H), 9,42 (d, J=12 Hz, 1H, N-H), 7,97 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,52 (s, 2H), 7,46 (d, J=7,5 Hz, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 4,60 (q, J=6,4 Hz, 1H), 4,20 (d, J=10 Hz, 1H), 3,59 (s, J=10 Hz, 1H), 3,16 (d, J=13 Hz, 1H), 2,87 (dd, J=13,10 Hz, 1H), 2,19 (md, 2H), 2,12 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,36 (d, J=6,4 Hz, 3H), 1,63 (md, J=13,5 Hz, 1H);
- 20 RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 175,8, 147,1, 131,2, 130,4 (2) (<sup>2</sup>J<sub>CF</sub>=33 Hz), 130,1 (2), 128,5, 126,7 (2), 124,9 (2) (<sup>3</sup>J<sub>CF</sub>=2,6 Hz), 122,2 (<sup>3</sup>J<sub>CF</sub>=3,7 Hz), 121,3 (2) (J<sub>CF</sub>=273 Hz), 119,5, 76,3, 73,7, 66,1, 56,1, 47,6, 31,1, 30,9, 26,1, 23,8. EM, calculado para C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·HCl·H<sub>2</sub>O, (M+H)<sup>+</sup> 500,47 (m/z): 500,3.
- 25 La descripción de la invención proporcionada anteriormente pretende ser ilustrativa y no limitativa. El experto en la materia podrá concebir diversos cambios o modificaciones de las formas de realización descritas en la presente memoria.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de las fórmulas siguientes:



y

