

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 578 182**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.05.2012 E 12727948 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.04.2016 EP 2748163**

54 Título: **Procedimientos de preparación de intermediarios sintéticos que pueden usarse para la fabricación de antibióticos**

30 Prioridad:

**31.05.2011 WO PCT/IB2011/052387**

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

**21.07.2016**

73 Titular/es:

**ACTELION PHARMACEUTICALS LTD. (100.0%)  
Gewerbstrasse 16  
4123 Allschwil, CH**

72 Inventor/es:

**ABELE, STEFAN;  
FUNEL, JACQUES-ALEXIS;  
SCHMIDT, GUNTHER y  
SURIVET, JEAN-PHILIPPE**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 578 182 T3**

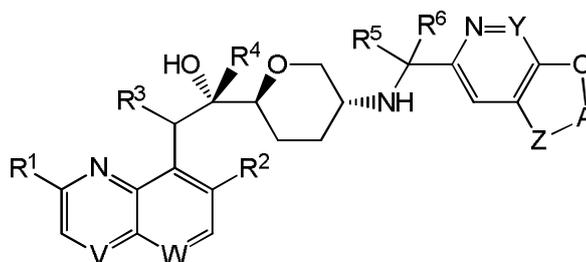
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

## DESCRIPCIÓN

Procedimientos de preparación de intermediarios sintéticos que pueden usarse para la fabricación de antibióticos

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de intermediarios sintéticos y el uso de estos intermediarios para la fabricación de antibióticos.

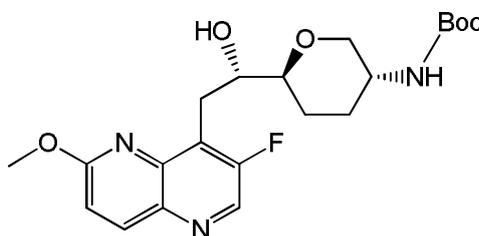
- 5 El documento WO 2010/067332 desvela compuestos antibióticos que tienen la estructura principal (A) representada a continuación



(A)

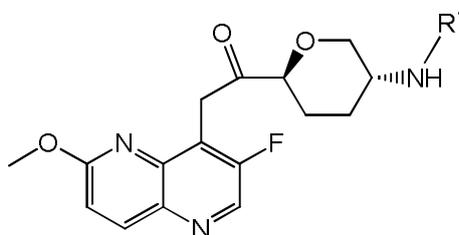
- 10 en la que R<sup>1</sup> representa alcoxi, R<sup>2</sup> representa H o F, cada uno de R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> representa independientemente H o D, V representa CH y W representa CH o N o V representa N y W representa CH, Y representa CH o N, Z representa O, S o CH<sub>2</sub>, y A representa CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> o CD<sub>2</sub>CD<sub>2</sub>.

- 15 Las vías de preparación descritas para los compuestos de fórmula (A) en el documento WO 2010/067332, y en especial para en los que V representa CH y W representa N, R<sup>1</sup> representa metoxi, R<sup>2</sup> representa F y cada uno de R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representa H (referidos aquí como "compuestos de fórmula (A1)") que se usan como un intermediario del compuestos de fórmula I-4<sub>BOC</sub>

I-4<sub>BOC</sub>

- 20 no son sin embargo las más apropiadas para grandes fabricaciones. Es por lo tanto deseable conseguir una preparación más económica, más eficaz y más cuidadosa del medio ambiente de dichos compuestos (por ejemplo evitando el uso de metales pesados).

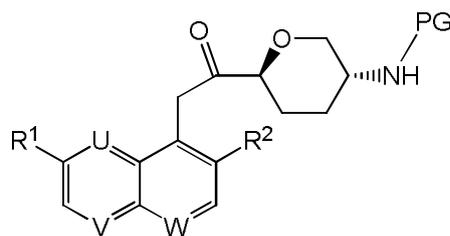
Los solicitantes han hallado actualmente una vía de fabricación mejorada para obtener los compuestos de fórmula (A1), que utiliza los intermediarios de fórmula I-1 siguientes



I-1

- 25 en la que R<sup>1</sup> representa hidrógeno o un grupo -CO-R<sup>2</sup> en la que R<sup>2</sup> representa trifluorometilo, ter-butoxi, benciloxi o 4-metoxibenciloxi.

El documento WO 2008/152603 desvela los compuestos de fórmula (B)



(B)

en la que

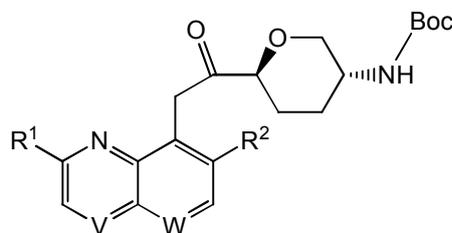
R<sup>1</sup> representa halógeno o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

5 U y W representan cada uno N, V representa CH y R<sup>2</sup> representa H o F, o U y V cada uno representa CH, W representa N y R<sup>2</sup> representa H o F, U representa N, V representa CH, W representa CH o CR<sup>a</sup> y R<sup>2</sup> representa H, o también, cuando W representa CH, puede representar F;

R<sup>2</sup> representa CH<sub>2</sub>OH o [alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)]carbonilo; y

PG es un grupo protector amino tal como Cbz o Boc.

10 Además, el documento WO 2010/067332 desvela los compuestos de fórmula (C)



(C)

en la que

R<sup>1</sup> representa alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

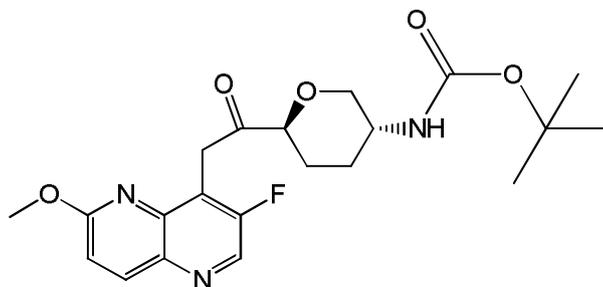
15 R<sup>2</sup> representa H o F; y

V representa CH y W representa CH o N o V representa N y W representa CH. Estos compuestos de fórmula (C) se han descrito en las vías de preparación general para obtener ciertos derivados deuterados obtenidos a partir de los compuestos de fórmula (A).

20 Después de la reducción estereoselectiva del intermediario de fórmula I-1 de acuerdo con la presente invención, el grupo protector -CO-R<sup>2</sup> puede retirarse mediante procedimientos conocidos por los expertos en la materia y la síntesis de los compuestos deseados de fórmula (A1) puede lograrse fácilmente (por ejemplo usando los procedimientos desvelados en el documento WO 2010/067332).

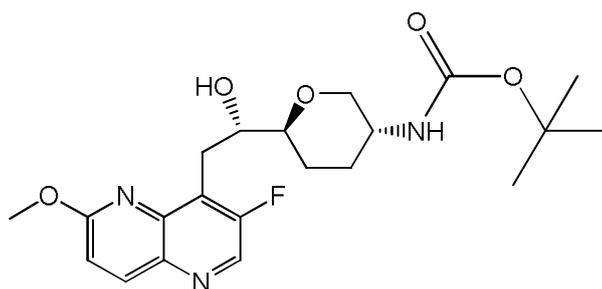
Diversas realizaciones de la invención se presentan a continuación:

1) La invención se refiere al uso del compuesto de fórmula I-1<sub>Boc</sub>

I-1<sub>Boc</sub>

25

en un procedimiento para la preparación estereoselectiva del compuesto de fórmula I-4<sub>Boc</sub>

I-4<sub>BOC</sub>

dicho procedimiento comprende la reacción, en un disolvente polar aprótico o una mezcla de disolventes polares apróticos, del compuesto de fórmula I-1<sub>BOC</sub>

- 5 a) tanto con DIBAH,
- b) como con triisopropoxialuminio, cloruro de dimetilaluminio o cloruro de dietilaluminio en presencia de iPrOH.
- 2) De acuerdo con una variante del procedimiento de la realización 1), la reacción se llevará a cabo con DIBAH.
- 10 3) Preferentemente, la reacción del compuesto de fórmula I-1<sub>BOC</sub> con DIBAH en el procedimiento de acuerdo con la realización 1) o 2) se llevará a cabo a una temperatura de -30 °C o menos.
- 4) Más preferentemente, la reacción del compuesto de fórmula I-1<sub>BOC</sub> con DIBAH en el procedimiento de acuerdo con la realización 1) o 2) se llevará a cabo a una temperatura de -65 °C o menos (por ejemplo a una temperatura de aproximadamente -78 °C).
- 15 5) En particular, el disolvente polar aprótico del procedimiento de acuerdo con una de las realizaciones 2) a 4) comprenderá THF (por lo tanto dicho disolvente polar aprótico o mezcla de disolventes polares apróticos estará principalmente seleccionada de THF y una mezcla de THF y tolueno y más particularmente consistirá exclusivamente en THF).
- 20 6) De acuerdo con una variante preferida del procedimiento de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 5), la reacción con DIBAH se llevará a cabo usando desde 1,5 hasta 10 equivalentes de DIBAH por equivalente de compuesto de fórmula I-1<sub>BOC</sub>, y principalmente desde 2 hasta 6 equivalentes de DIBAH por equivalente de compuesto de fórmula I-1<sub>BOC</sub>.
- 25 7) En particular, de acuerdo con una variante preferida del procedimiento de acuerdo con la realización 6), la reacción con DIBAH se llevará a cabo usando desde 2 hasta 4 equivalentes de DIBAH por equivalente de compuesto de fórmula I-1<sub>BOC</sub> (y principalmente aproximadamente 2,2 equivalentes de DIBAH por equivalente de compuesto de fórmula I-1<sub>BOC</sub>).
- 8) De acuerdo con un procedimiento particular para llevar a cabo el procedimiento de acuerdo con las realizaciones 2) a 7), se agrega la cantidad apropiada de DIBAH durante un período de tiempo a una solución de la cantidad apropiada del compuesto de fórmula I-1<sub>BOC</sub> en un disolvente polar aprótico o mezcla de disolvente polar aprótica.
- 30 9) De acuerdo con otro procedimiento particular para llevar a cabo el procedimiento de acuerdo con las realizaciones 2) a 7), se agrega la cantidad apropiada del compuesto de fórmula I-1<sub>BOC</sub> durante un período de tiempo a una solución de la cantidad apropiada de DIBAH en un disolvente polar aprótico o una mezcla de disolvente polar aprótica. .
- 35 10) De acuerdo con otra variante del procedimiento de la realización 1), la reacción se llevará a cabo con triisopropoxialuminio en presencia de iPrOH.
- 11) Preferentemente, un procedimiento de acuerdo con la realización 10) se llevará a cabo usando aproximadamente 2 equivalentes de triisopropoxialuminio por equivalente de compuesto de fórmula I-1<sub>BOC</sub>.
- 40 12) Preferentemente, un procedimiento de acuerdo con la realización 10) o 11) se llevará a cabo a una temperatura de por lo menos 25 °C (y más preferentemente a una temperatura de por lo menos 50 °C, por ejemplo a una temperatura de aproximadamente 80 °C).
- 13) De acuerdo con otra variante más del procedimiento de la realización 1), la reacción se llevará a cabo con cloruro de dimetilaluminio o cloruro de dietilaluminio en presencia de iPrOH (y en particular con cloruro de dimetilaluminio en presencia de iPrOH).

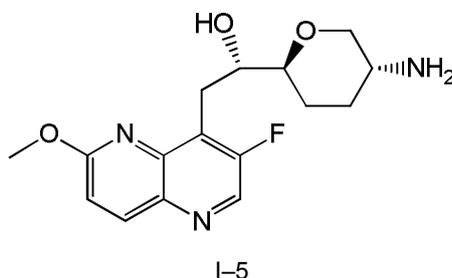
14) Preferentemente, un procedimiento de acuerdo con la realización 13) se llevará a cabo usando aproximadamente 2 hasta 3 equivalentes de cloruro de dimetilaluminio o cloruro de dietilaluminio por equivalente de compuesto de fórmula I-1<sub>BOC</sub> (y en particular aproximadamente 3 equivalentes de cloruro de dimetilaluminio por equivalente de compuesto de fórmula I-1<sub>BOC</sub>).

5 15) Preferentemente, un procedimiento de acuerdo con la realización 13) o 14) se llevará a cabo a una temperatura de por lo menos 20 °C (y más preferentemente a una temperatura de por lo menos 30 °C, por ejemplo a una temperatura de aproximadamente 40 °C).

16) Preferentemente, un procedimiento de acuerdo con una de las realizaciones 10) a 15) se llevará a cabo en presencia de por lo menos 3 equivalentes de iPrOH por equivalente de compuesto de fórmula I-1<sub>BOC</sub>.

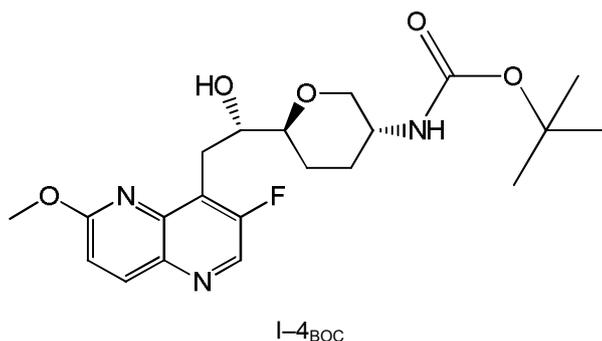
10 17) Más preferentemente, un procedimiento de acuerdo con una de las realizaciones 10) a 15) se llevará a cabo en presencia de por lo menos 5 equivalentes de iPrOH por equivalente de compuesto de fórmula I-1<sub>BOC</sub>, particularmente en presencia de por lo menos 8 equivalentes de iPrOH por equivalente de compuesto de fórmula I-1<sub>BOC</sub> (por ejemplo en presencia de aproximadamente 10 equivalentes de iPrOH por equivalente de compuesto de fórmula I-1<sub>BOC</sub>).

15 18) La invención se refiere además al uso del compuesto de fórmula I-1<sub>BOC</sub> tal como se ha definido en la realización 1), en un procedimiento para la preparación estereoselectiva del compuesto de fórmula I-5



dicho procedimiento comprende:

20 a) la reacción del compuesto de fórmula I-1<sub>BOC</sub>, en un disolvente polar aprótico o una mezcla de disolvente polar aprótica, tanto con triisopropoxialuminio, cloruro de dimetilaluminio o cloruro de dietilaluminio en presencia de iPrOH, en particular de acuerdo con el procedimiento de una de las realizaciones 1) a 17), proporcionando el compuesto de fórmula I-4<sub>BOC</sub>



25 y b) la reacción de desprotección, en condiciones ácidas, del compuesto de fórmula I-4<sub>BOC</sub>, proporcionando el compuesto de fórmula I-5.

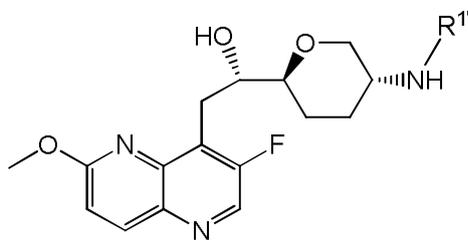
30 19) Preferentemente, las condiciones ácidas de la etapa b) del procedimiento de acuerdo con la realización 18) se proporcionarán por una de las siguientes etapas:

- ❖ hacer reaccionar una solución del compuesto de fórmula I-4<sub>BOC</sub> con TFA;
- ❖ hacer burbujear ácido clorhídrico gaseoso en una solución del compuesto de fórmula I-4<sub>BOC</sub>; o
- ❖ hacer reaccionar el compuesto de fórmula I-4<sub>BOC</sub>, o una solución del mismo, con una solución de ácido clorhídrico en dioxano, MeOH, EtOH, iPrOH o EA.

35 20) En particular, el disolvente para la solución del compuesto de fórmula I-4<sub>BOC</sub> posiblemente usado en la etapa b) del procedimiento de acuerdo con la realización 19) se seleccionará del grupo constituido de DCM, EA, THF, 2-metil-tetrahidrofurano, dioxano, tolueno e iPrOH.

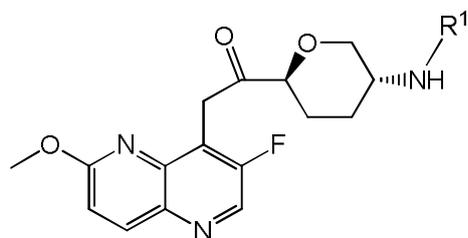
21) Más preferentemente, las condiciones ácidas de la etapa b) del procedimiento de acuerdo con una de las realizaciones 18) a 20) estarán provistas mediante reacción del compuesto de fórmula I-4<sub>BOC</sub>, o una solución del mismo, con una solución de ácido clorhídrico en iPrOH.

5 22) La invención se refiere además a un procedimiento para la preparación estereoselectiva de un compuesto de fórmula I-4



I-4

10 en la que R<sup>1</sup> representa hidrógeno o un grupo -CO-R<sup>2</sup> en la que R<sup>2</sup> representa ter-butoxi, benciloxi o 4-metoxibenciloxi, dicho procedimiento comprende la reacción, en un disolvente polar aprótico o una mezcla de disolventes polares apróticos, de un compuesto de fórmula I-1



I-1

15 en la que R<sup>1</sup> representa hidrógeno o un grupo -CO-R<sup>2</sup> en la que R<sup>2</sup> representa trifluorometilo, ter-butoxi, benciloxi o 4-metoxibenciloxi

a) tanto con DIBAH,

b) como con triisopropoxialuminio, cloruro de dimetilaluminio o cloruro de dietilaluminio en presencia de iPrOH.

23) De acuerdo con una variante principal del procedimiento de acuerdo con la realización 22), el compuesto de fórmula I-1 será tal que R<sup>1</sup> represente hidrógeno.

20 24) De acuerdo con una sub-variante de la realización 23), un procedimiento de acuerdo con la realización 23) comprenderá la reacción del compuesto de fórmula I-1 con DIBAH.

25) En un procedimiento de acuerdo con la realización 24), la reacción se llevará preferentemente a cabo usando desde 1,5 hasta 10 equivalentes de DIBAH por equivalente de compuesto de fórmula I-1, y principalmente desde 2 hasta 6 equivalentes de DIBAH por equivalente de compuesto de fórmula I-1.

26) En un procedimiento de acuerdo con la realización 24), la reacción se llevará a cabo más preferentemente usando desde 2 hasta 4 equivalentes de DIBAH por equivalente de compuesto de fórmula I-1 (y principalmente aproximadamente 2,2 equivalentes de DIBAH por equivalente de compuesto de fórmula I-1).

27) Preferentemente, la reacción del compuesto de fórmula I-1 con DIBAH en el procedimiento de acuerdo con una de las realizaciones 24) a 26) se llevará a cabo a una temperatura de -30 °C o menos.

30 28) Más preferentemente, la reacción de un compuesto de fórmula I-1 con DIBAH en el procedimiento de acuerdo con una de las realizaciones 24) a 26) se llevará a cabo a una temperatura de -65 °C o menos (por ejemplo a una temperatura de aproximadamente -78 °C).

35 29) En un procedimiento de acuerdo con una de las realizaciones 24) a 28), el disolvente polar aprótico o la mezcla de disolventes polares apróticos comprenderá THF (por lo tanto dicho disolvente polar aprótico o mezcla de disolventes polares apróticos estará principalmente seleccionada de THF y una mezcla de THF y tolueno y más particularmente consistirá exclusivamente en THF).

- 30) De acuerdo con un procedimiento particular para llevar a cabo el procedimiento de acuerdo con las realizaciones 24) a 29), se agrega la cantidad apropiada de DIBAH durante un período de tiempo a una solución de la cantidad apropiada del compuesto de fórmula I-1 en un disolvente polar aprótico o una mezcla de disolvente polar aprótico. .
- 5 31) De acuerdo con otro procedimiento particular para llevar a cabo el procedimiento de acuerdo con las realizaciones 24) a 29), se agrega la cantidad apropiada de DIBAH durante un período de tiempo a una solución de la cantidad apropiada del compuesto de fórmula I-1 en un disolvente polar aprótico o una mezcla de disolvente polar aprótico.
- 10 32) De acuerdo con otra sub-variante de la realización 23), un procedimiento de acuerdo con la realización 23) comprenderá la reacción de un compuesto de fórmula I-1 con triisopropoxialuminio en presencia de iPrOH.
- 33) Preferentemente, un procedimiento de acuerdo con la realización 32) se llevará a cabo usando aproximadamente 2 equivalentes de triisopropoxialuminio por equivalente de compuesto de fórmula I-1.
- 15 34) Preferentemente, un procedimiento de acuerdo con la realización 32) o 33) se llevará a cabo a una temperatura de por lo menos 25 °C (y más preferentemente a una temperatura de por lo menos 50 °C, por ejemplo a una temperatura de aproximadamente 80 °C).
- 35) De acuerdo con otra sub-variante más del procedimiento de la realización 23), un procedimiento de acuerdo con la realización 23) comprenderá la reacción del compuesto de fórmula I-1 con cloruro de dimetilaluminio o cloruro de dietilaluminio en presencia de iPrOH (y en particular con cloruro de dimetilaluminio en presencia de iPrOH).
- 20 36) Preferentemente, un procedimiento de acuerdo con la realización 37) se llevará a cabo usando aproximadamente 2 hasta 3 equivalentes de cloruro de dimetilaluminio o cloruro de dietilaluminio por equivalente de compuesto de fórmula I-1 (y en particular aproximadamente 3 equivalentes de cloruro de dimetilaluminio por equivalente de compuesto de fórmula I-1).
- 25 37) Preferentemente, un procedimiento de acuerdo con la realización 35) o 36) se llevará a cabo a una temperatura de por lo menos 20 °C (y más preferentemente a una temperatura de por lo menos 30 °C, por ejemplo a una temperatura de aproximadamente 40 °C).
- 38) Preferentemente, un procedimiento de acuerdo con una de las realizaciones 32) a 37) se llevará a cabo en presencia de por lo menos 3 equivalentes de iPrOH por equivalente de compuesto de fórmula I-1.
- 30 39) Más preferentemente, un procedimiento de acuerdo con una de las realizaciones 32) a 37) se llevará a cabo en presencia de por lo menos 5 equivalentes de iPrOH por equivalente de compuesto de fórmula I-1, particularmente en presencia de por lo menos 8 equivalentes de iPrOH por equivalente de compuesto de fórmula I-1 (por ejemplo en presencia de aproximadamente 10 equivalentes de iPrOH por equivalente de compuesto de fórmula I-1).
- 35 40) De acuerdo con otra variante principal del procedimiento de acuerdo con la realización 22), el compuesto de fórmula I-1 será tal que R<sup>1</sup> representa un grupo -CO-R<sup>2</sup>.
- 41) De acuerdo con una sub-variante del procedimiento de acuerdo con la realización 40), el compuesto de fórmula I-1 será tal que R<sup>2</sup> represente trifluormetilo y se obtendrá un compuesto de fórmula I-4 en el que R<sup>1</sup> represente hidrógeno.
- 40 42) De acuerdo con una sub-realización particular de la realización 41), un procedimiento de acuerdo con la realización 41) comprenderá la reacción del compuesto de fórmula I-1 con DIBAH.
- 43) En un procedimiento de acuerdo con la realización 42), la reacción se llevará preferentemente a cabo usando desde 1,5 hasta 10 equivalentes de DIBAH por equivalente de compuesto de fórmula I-1, y principalmente desde 2 hasta 6 equivalentes de DIBAH por equivalente de compuesto de fórmula I-1.
- 45 44) En un procedimiento de acuerdo con la realización 42), la reacción se llevará a cabo más preferentemente usando 2 hasta 4 equivalentes de DIBAH por equivalente de compuesto de fórmula I-1 (y principalmente aproximadamente 2,2 equivalentes de DIBAH por equivalente de compuesto de fórmula I-1).
- 45) Preferentemente, la reacción del compuesto de fórmula I-1 con DIBAH en el procedimiento de acuerdo con una de las realizaciones 42) a 44) se llevará a cabo a una temperatura de -30 °C o menos.
- 50 46) Más preferentemente, la reacción de un compuesto de fórmula I-1 con DIBAH en el procedimiento de acuerdo con una de las realizaciones 42) a 44) se llevará a cabo a una temperatura de -65 °C o menos (por ejemplo a una temperatura de aproximadamente -78 °C).

- 47) En un procedimiento de acuerdo con una de las realizaciones 42) a 46), el disolvente polar aprótico o la mezcla de disolventes polares apróticos comprenderá THF (por lo tanto dicho disolvente polar aprótico o mezcla de disolventes polares apróticos estará principalmente seleccionada de THF y una mezcla de THF y tolueno y más particularmente consistirá exclusivamente en THF).
- 5 48) De acuerdo con un procedimiento particular para llevar a cabo el procedimiento de acuerdo con las realizaciones 42) a 47), se agrega la cantidad apropiada de DIBAH durante un período de tiempo a una solución de la cantidad apropiada del compuesto de fórmula I-1 en un disolvente polar aprótico o una mezcla de disolvente polar aprótica.
- 10 49) De acuerdo con otro procedimiento particular para llevar a cabo el procedimiento de acuerdo con las realizaciones 42) a 47), se agrega la cantidad apropiada del compuesto de fórmula I-1 durante un período de tiempo hasta una solución de la cantidad apropiada de DIBAH en un disolvente polar aprótico o una mezcla de disolvente polar aprótica.
- 15 50) De acuerdo con otra sub-realización particular de la realización 41), un procedimiento de acuerdo con la realización 41) comprenderá la reacción del compuesto de fórmula I-1 con triisopropoxialuminio en presencia de iPrOH.
- 51) Preferentemente, un procedimiento de acuerdo con la realización 50) se llevará a cabo usando aproximadamente 2 equivalentes de triisopropoxialuminio por equivalente de compuesto de fórmula I-1.
- 20 52) Preferentemente, un procedimiento de acuerdo con la realización 50) o 51) se llevará a cabo a una temperatura de por lo menos 25 °C (y más preferentemente a una temperatura de por lo menos 50 °C, por ejemplo a una temperatura de aproximadamente 80 °C).
- 53) De acuerdo con otra sub-realización particular de la realización 41), un procedimiento de acuerdo con la realización 41) comprenderá la reacción de un compuesto de fórmula I-1 con cloruro de dimetilaluminio o cloruro de dietilaluminio en presencia de iPrOH (y en particular con cloruro de dimetilaluminio en presencia de iPrOH).
- 25 54) Preferentemente, un procedimiento de acuerdo con la realización 53) se llevará a cabo usando aproximadamente 2 hasta 3 equivalentes de cloruro de dimetilaluminio o cloruro de dietilaluminio por equivalente de compuesto de fórmula I-1 (y en particular aproximadamente 3 equivalentes de cloruro de dimetilaluminio por equivalente de compuesto de fórmula I-1).
- 30 55) Preferentemente, un procedimiento de acuerdo con la realización 53) o 54) se llevará a cabo a una temperatura de por lo menos 20 °C (y más preferentemente a una temperatura de por lo menos 30 °C, por ejemplo a una temperatura de aproximadamente 40 °C).
- 56) Preferentemente, un procedimiento de acuerdo con una de las realizaciones 50) a 55) se llevará a cabo en presencia de por lo menos 3 equivalentes de iPrOH (y principalmente por lo menos 5 equivalentes de iPrOH) por equivalente de compuesto de fórmula I-1 (por ejemplo en presencia de aproximadamente 10 equivalentes de iPrOH por equivalente de compuesto de fórmula I-1).
- 35 57) De acuerdo con otra sub-variante del procedimiento de acuerdo con la realización 41), el compuesto de fórmula I-1 será tal que R<sup>2</sup> representa ter-butoxi y se obtendrá un compuesto de fórmula I-4 donde R<sup>1</sup> representa un grupo -CO-R<sup>2</sup> donde R<sup>2</sup> representa ter-butoxi.
- 58) De acuerdo con una sub-realización particular de la realización 57), un procedimiento de acuerdo con la realización 57) comprenderá la reacción del compuesto de fórmula I-1 de la misma con DIBAH.
- 40 59) En un procedimiento de acuerdo con la realización 58), la reacción se llevará preferentemente a cabo usando desde 1,5 hasta 10 equivalentes de DIBAH por equivalente de compuesto de fórmula I-1, y principalmente desde 2 hasta 6 equivalentes de DIBAH por equivalente de compuesto de fórmula I-1.
- 60) En un procedimiento de acuerdo con la realización 58), la reacción se llevará a cabo preferentemente usando desde 2 hasta 4 equivalentes de DIBAH por equivalente de compuesto de fórmula I-1 (y principalmente aproximadamente 2,2 equivalentes de DIBAH por equivalente de compuesto de fórmula I-1).
- 45 61) Preferentemente, la reacción del compuesto de fórmula I-1 con DIBAH en el procedimiento de acuerdo con una de las realizaciones 58) a 60) se llevará a cabo usando una temperatura de -30 °C o menos.
- 62) Más preferentemente, la reacción de un compuesto de fórmula I-1 con DIBAH en el procedimiento de acuerdo con una de las realizaciones 58) a 60) se llevará a cabo a una temperatura de -65 °C o menos (por ejemplo a una temperatura de aproximadamente -78 °C).
- 50 63) En un procedimiento de acuerdo con una de las realizaciones 58) a 62), el disolvente polar aprótico o la mezcla de disolventes polares apróticos comprenderá THF (por lo tanto dicho disolvente polar aprótico o mezcla de disolventes polares apróticos estará principalmente seleccionada de THF y una mezcla de THF y tolueno y

más particularmente consistirá exclusivamente en THF).

- 5 64) De acuerdo con un procedimiento particular para llevar a cabo el procedimiento de acuerdo con las realizaciones 58) a 63), se agrega la cantidad apropiada de DIBAH durante un período de tiempo a una solución de la cantidad apropiada del compuesto de fórmula I-1 en un disolvente polar aprótico o una mezcla de solvente polar aprótica. .
- 65) De acuerdo con otro procedimiento particular para llevar a cabo el procedimiento de acuerdo con las realizaciones 58) a 63), se agrega la cantidad apropiada del compuesto de fórmula I-1 durante un período de tiempo a una solución de la cantidad apropiada de DIBAH en un disolvente polar aprótico o una mezcla de disolvente polar aprótica.
- 10 66) De acuerdo con otra sub-realización particular de la realización 57), un procedimiento de acuerdo con la realización 57) comprenderá la reacción del compuesto de fórmula I-1 con triisopropoxialuminio en presencia de iPrOH.
- 67) Preferentemente, un procedimiento de acuerdo con la realización 66) se llevará a cabo usando aproximadamente 2 equivalentes de triisopropoxialuminio por equivalente de compuesto de fórmula I-1.
- 15 68) Preferentemente, un procedimiento de acuerdo con la realización 66) o 67) se llevará a cabo a una temperatura de por lo menos 25 °C (y más preferentemente a una temperatura de por lo menos 50 °C, por ejemplo a una temperatura de aproximadamente 80 °C).
- 20 69) De acuerdo con otra sub-realización particular de la realización 57), un procedimiento de acuerdo con la realización 57) comprenderá la reacción de un compuesto de fórmula I-1 con cloruro de dimetilaluminio o cloruro de dietilaluminio en presencia de iPrOH (y en particular con cloruro de dimetilaluminio en presencia de iPrOH).
- 70) Preferentemente, un procedimiento de acuerdo con la realización 69) se llevará a cabo usando aproximadamente 2 hasta 3 equivalentes de cloruro de dimetilaluminio o cloruro de dietilaluminio por equivalente de compuesto de fórmula I-1 (y en particular aproximadamente 3 equivalentes de cloruro de dimetilaluminio por equivalente de compuesto de fórmula I-1).
- 25 71) Preferentemente, un procedimiento de acuerdo con la realización 69) o 70) se llevará a cabo a una temperatura de por lo menos 20 °C (y más preferentemente a una temperatura de por lo menos 30 °C, por ejemplo a una temperatura de aproximadamente 40 °C).
- 30 72) Preferentemente, un procedimiento de acuerdo con una de las realizaciones 66) a 71) se llevará a cabo en presencia de por lo menos 3 equivalentes de iPrOH (y principalmente por lo menos 5 equivalentes de iPrOH) por equivalente de compuesto de fórmula I-1 (por ejemplo en presencia de aproximadamente 10 equivalentes de iPrOH por equivalente de compuesto de fórmula I-1).
- 73) De acuerdo con otra sub-variante del procedimiento de acuerdo con la realización 40), el compuesto de fórmula I-1 será tal que  $R^2$  represente benciloxi y se obtendrá un compuesto de fórmula I-4 en la que  $R^1$  represente un grupo  $-CO-R^2$  donde  $R^2$  represente benciloxi.
- 35 74) De acuerdo con una sub-realización particular de la realización 73), un procedimiento de acuerdo con la realización 73) comprenderá la reacción del compuesto de fórmula I-1 con DIBAH.
- 75) En un procedimiento de acuerdo con la realización 74), la reacción se llevará preferentemente a cabo usando desde 1,5 hasta 10 equivalentes de DIBAH por equivalente de compuesto de fórmula I-1, y principalmente desde 2 hasta 6 equivalentes de DIBAH por equivalente de compuesto de fórmula I-1.
- 40 76) En un procedimiento de acuerdo con la realización 74), la reacción se llevará preferentemente a cabo usando desde 2 hasta 4 equivalentes de DIBAH por equivalente de compuesto de fórmula I-1 (y principalmente aproximadamente 2,2 equivalentes de DIBAH por equivalente de compuesto de fórmula I-1).
- 45 77) Preferentemente, la reacción del compuesto de fórmula I-1 con DIBAH en el procedimiento de acuerdo con una de las realizaciones 74) a 76) se llevará a cabo a una temperatura de -30 °C o menos, y principalmente a una temperatura de -65 °C o menos (por ejemplo a una temperatura de aproximadamente -78 °C).
- 78) En un procedimiento de acuerdo con una de las realizaciones 74) a 77), el disolvente polar aprótico o mezcla de disolventes polares apróticos comprenderá THF (por lo tanto dicho disolvente polar aprótico o mezcla de disolventes polares apróticos estará principalmente seleccionada de THF y una mezcla de THF y tolueno y más particularmente consistirá exclusivamente en THF).
- 50 79) De acuerdo con un procedimiento particular para llevar a cabo el procedimiento de acuerdo con las realizaciones 74) a 78), se agrega la cantidad apropiada de DIBAH durante un período de tiempo a una solución de la cantidad apropiada del compuesto de fórmula I-1 en un disolvente polar aprótico una mezcla de disolvente polar aprótica.

- 80) De acuerdo con otro procedimiento particular para llevar a cabo el procedimiento de acuerdo con las realizaciones 74) a 78), se agrega la cantidad apropiada del compuesto de fórmula I-1 durante un período de tiempo a una solución de la cantidad apropiada de DIBAH en un disolvente polar aprótico o una mezcla de disolvente polar aprótico. .
- 5 81) De acuerdo con otra sub-realización particular de la realización 73), un procedimiento de acuerdo con la realización 73) comprenderá la reacción del compuesto de fórmula I-1 con triisopropoxialuminio en presencia de iPrOH.
- 82) Preferentemente, un procedimiento de acuerdo con la realización 81) se llevará a cabo usando aproximadamente 2 equivalentes de triisopropoxialuminio por equivalente de compuesto de fórmula I-1.
- 10 83) Preferentemente, un procedimiento de acuerdo con la realización 81) o 82) se llevará a cabo a una temperatura de por lo menos 25 °C (y más preferentemente a una temperatura de por lo menos 50 °C, por ejemplo a una temperatura de aproximadamente 80 °C).
- 15 84) De acuerdo con otra sub-realización particular de la realización 73), un procedimiento de acuerdo con la realización 73) comprenderá la reacción de un compuesto de fórmula I-1 con cloruro de dimetilaluminio o cloruro de dietilaluminio en presencia de iPrOH (y en particular con cloruro de dimetilaluminio en presencia de iPrOH).
- 85) Preferentemente, un procedimiento de acuerdo con la realización 84) se llevará a cabo usando aproximadamente 2 hasta 3 equivalentes de cloruro de dimetilaluminio o cloruro de dietilaluminio por equivalente de compuesto de fórmula I-1 (y en particular aproximadamente 3 equivalentes de cloruro de dimetilaluminio por equivalente de compuesto de fórmula I-1).
- 20 86) Preferentemente, un procedimiento de acuerdo con la realización 84) o 85) se llevará a cabo a una temperatura de por lo menos 20 °C (y más preferentemente a una temperatura de por lo menos 30 °C, por ejemplo a una temperatura de aproximadamente 40 °C).
- 25 87) Preferentemente, un procedimiento de acuerdo con una de las realizaciones 81) a 86) se llevará a cabo en presencia de por lo menos 3 equivalentes de iPrOH (y principalmente por lo menos 5 equivalentes de iPrOH) por equivalente de compuesto de fórmula I-1 (por ejemplo en presencia de aproximadamente 10 equivalentes de iPrOH por equivalente de compuesto de fórmula I-1).
- 88) De acuerdo con otra sub-variante del procedimiento de acuerdo con la realización 40), el compuesto de fórmula I-1 será tal que  $R^2$  represente 4-metoxibenciloxi y se obtenga un compuesto de fórmula I-4 en la que  $R^1$  represente un grupo  $-CO-R^2$  donde  $R^2$  represente 4-metoxibenciloxi.
- 30 89) De acuerdo con una sub-realización particular de la realización 88), un procedimiento de acuerdo con la realización 88) comprenderá la reacción del compuesto de fórmula I-1 con DIBAH.
- 90) En un procedimiento de acuerdo con la realización 89), la reacción se llevará preferentemente a cabo usando desde 1,5 hasta 10 equivalentes de DIBAH por equivalente de compuesto de fórmula I-1, preferentemente desde 2 hasta 6 equivalentes de DIBAH por equivalente de compuesto de fórmula I-1, y en particular desde 2 hasta 4 equivalentes de DIBAH por equivalente de compuesto de fórmula I-1 (por ejemplo aproximadamente 2,2 equivalentes de DIBAH por equivalente de compuesto de fórmula I-1).
- 35 91) Preferentemente, la reacción del compuesto de fórmula I-1 con DIBAH en el procedimiento de acuerdo con la realización 89) o 90) se llevará a cabo a una temperatura de -30 °C o menos, y preferentemente a una temperatura de -65 °C o menos (por ejemplo a una temperatura de aproximadamente -78 °C).
- 40 92) En un procedimiento de acuerdo con una de las realizaciones 89) a 91), el disolvente polar aprótico o la mezcla de disolventes polares apróticos comprenderá THF (por lo tanto dicho disolvente polar aprótico o mezcla de disolventes polares apróticos estará principalmente seleccionada de THF y una mezcla de THF y tolueno y más particularmente consistirá exclusivamente de THF).
- 45 93) De acuerdo con un procedimiento particular para llevar a cabo el procedimiento de acuerdo con las realizaciones 89) a 92), se agrega la cantidad apropiada de DIBAH durante un período de tiempo a una solución de la cantidad apropiada del compuesto de fórmula I-1 en un disolvente polar aprótico o una mezcla de disolvente polar aprótico.
- 50 94) De acuerdo con un procedimiento particular para llevar a cabo el procedimiento de acuerdo con las realizaciones 89) a 92), se agrega la cantidad apropiada de compuesto de fórmula I-1 durante un período de tiempo a una solución de la cantidad apropiada de DIBAH I-1 en un disolvente polar aprótico o una mezcla de disolvente polar aprótico.
- 95) De acuerdo con otra sub-realización particular de la realización 88), un procedimiento de acuerdo con la realización 88) comprenderá la reacción del compuesto de fórmula I-1 con triisopropoxialuminio en presencia de iPrOH.

96) Preferentemente, un procedimiento de acuerdo con la realización 95) se llevará a cabo usando aproximadamente 2 equivalentes de triisopropoxialuminio por equivalente de compuesto de fórmula I-1.

5 97) Preferentemente, un procedimiento de acuerdo con la realización 95) o 96) se llevará a cabo a una temperatura de por lo menos 25 °C (y más preferentemente a una temperatura de por lo menos 50 °C, por ejemplo a una temperatura de aproximadamente 80 °C).

98) De acuerdo con otra sub-realización particular de la realización 88), un procedimiento de acuerdo con la realización 88) comprenderá la reacción de un compuesto de fórmula I-1 con cloruro de dimetilaluminio o cloruro de dietilaluminio en presencia de iPrOH (y en particular con cloruro de dimetilaluminio en presencia de iPrOH).

10 99) Preferentemente, un procedimiento de acuerdo con la realización 98) se llevará a cabo usando aproximadamente 2 hasta 3 equivalentes de cloruro de dimetilaluminio o cloruro de dietilaluminio por equivalente de compuesto de fórmula I-1 (y en particular aproximadamente 3 equivalentes de cloruro de dimetilaluminio por equivalente de compuesto de fórmula I-1).

15 100) Preferentemente, un procedimiento de acuerdo con la realización 98) o 99) se llevará a cabo a una temperatura de por lo menos 20 °C (y más preferentemente a una temperatura de por lo menos 30 °C, por ejemplo a una temperatura de aproximadamente 40 °C).

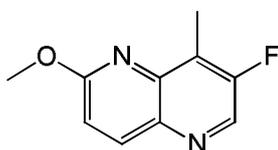
101) Preferentemente, un procedimiento de acuerdo con una de las realizaciones 95) a 100) se llevará a cabo en presencia de por lo menos 3 equivalentes de iPrOH (y principalmente por lo menos 5 equivalentes de iPrOH) por equivalente de compuesto de fórmula I-1 (por ejemplo en presencia de aproximadamente 10 equivalentes de iPrOH por equivalente de compuesto de fórmula I-1).

20 Los compuestos de fórmula I-1, I-2 o I-3<sub>BOC</sub> requeridos para llevar a cabo la fabricación de los procedimientos descritos en las realizaciones precedentes pueden prepararse tal como se describe a continuación.

#### Preparación de los materiales de partida

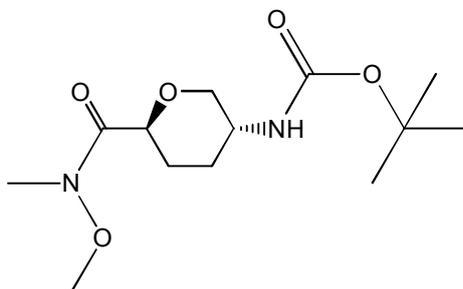
##### Compuestos de fórmula I-1:

25 El compuesto de fórmula I-1 en la que R<sup>1</sup> es *ter*-butoxi puede prepararse mediante un procedimiento que comprende la reacción del compuesto de fórmula I-2



I-2

con el compuesto de fórmula I-3<sub>BOC</sub>

I-3<sub>BOC</sub>

30 dicha reacción se lleva a cabo en presencia de LDA, LiHMDS o un mezcla de los mismos en un disolvente polar aprótico o una mezcla polar aprótica de disolventes a una temperatura de 20 °C o menos (y preferentemente a una temperatura de 10 °C o menos).

35 Los compuestos de fórmula I-1 en la que R<sup>1</sup> es trifluorometilcarbonilo, benciloxycarbonilo o 4-metoxibenciloxycarbonilo pueden obtenerse mediante el siguiente procedimiento de dos etapas:

1. retirar el grupo protector Boc usando un ácido fuerte (tal como HCl) en un disolvente alcohólico (tal como isopropanol); y
2. hacer reaccionar el intermediario libre de amina obtenido después de la primera etapa tanto con anhídrido

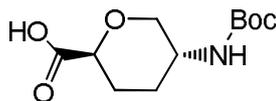
trifluoracético (si R<sup>1</sup> es trifluorometilo), o con cloroformiato de bencilo (si R<sup>1</sup> es benciloxi) o cloroformiato de 4-metoxibencilo (si R<sup>1</sup> es 4-metoxibenciloxi) en presencia de una base tal como NaOH, TEA, DMAP o imidazol.

Compuesto de fórmula I-2:

5 El compuesto de fórmula I-2 puede prepararse por ejemplo tal como se ha descrito en el documento WO 2010/067332.

Compuestos de fórmula I-3<sub>Boc</sub>:

El compuesto de fórmula I-3<sub>Boc</sub> puede prepararse a partir del correspondiente derivado ácido carboxílico conocido de fórmula I-6



10

I-6

cuya preparación se ha descrito en Kriek y col. Eur. J. Org. Chem. (2003), 13, 2418–2427.

**Abreviaturas y términos usados en este texto**

Abreviaturas:

Las siguientes abreviaturas se usan en toda la memoria descriptiva y en los ejemplos:

15	ac.	acuoso
	Boc	<i>ter</i> -butoxicarbonilo
	DIBAH	hidruro de diisobutil aluminio
	DCM	diclorometano
	DEA	dietilamina
20	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	DME	1,2-dimetoxietano
	DMF	dimetilformamida
	DMSO	sulfóxido de dimetilo
	d6-DMSO	sulfóxido de dimetilo pre-deuterizado
25	eq.	equivalente(s)
	EA	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	Hept	heptano
	iPrOAc	acetato de isopropilo
30	iPrOH	isopropanol
	KHMDS	hexametildisilazida de potasio
	CL-EM	cromatografía líquida - espectroscopía de masa
	LiHMDS	hexametildisilazida de litio
	min	minuto(s)
35	org.	orgánico
	RT	temperatura ambiente

TBME éter de *ter*-butil metílico

TEA trietilamina

TEMPO 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi

40 TFA ácido trifluoracético

THF tetrahidrofurano

TLC cromatografía de capa delgada

tR tiempo de retención

Definiciones de términos particulares usados en este texto:

45 Los siguientes párrafos proveen definiciones de diversos restos químicos para los compuestos de acuerdo con la invención así como otros términos particulares usados en este texto y se aplicarán uniformemente a lo largo de la memoria descriptiva y reivindicaciones, a menos que una definición que exprese lo contrario provea una definición

más amplia o limitada.

- 5 ❖ El término “alquilo”, usado solo en combinación, se refiere a un grupo alquilo de cadena recta o ramificada, saturado que contiene desde uno hasta cuatro átomos de carbono. Ejemplos representativos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *ter*-butilo. El término “alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>)” (x es un número entero) se refiere a un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que contiene 1 hasta x átomos de carbono.
- 10 ❖ El término “alcoxi”, usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alcoxi de cadena recta o ramificada, saturado que contiene desde uno hasta cuatro átomos de carbono. Ejemplos representativos de grupos alcoxi incluyen, metoxi, etoxi, propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *ter*-butoxi. El término “alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>)” se refiere a un grupo alcoxi de cadena recta o ramificada que contiene 1 hasta x átomos de carbono.
- 15 ❖ El término “alcanol” se refiere a un alcohol alifático, primario, secundario o terciario que contiene desde uno hasta seis átomos de carbono y un grupo hidroxilo. El término “alcanol (C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>)” se refiere a un grupo alcohol alifático primario, secundario o terciario que contiene 1 hasta x átomos de carbono y un grupo hidroxilo. Ejemplos de alcanoles incluyen metanol, etanol e isopropanol.
- 20 ❖ El término “estereoselectivo”, cuando se usa con respecto a la preparación de un estereómero particular, significa que la preparación de este estereómero da como resultado una mezcla en la que el estereómero particular deseado se obtiene en una proporción relativa de por lo menos 4:1, preferentemente de por lo menos 7:1 y más preferentemente de por lo menos 95:5 con respecto al estereómero(s) no-deseado.
- 25 ❖ La expresión “disolvente polar aprótico” se refiere a un disolvente que no presenta un enlace hidrógeno, que no tiene un hidrógeno ácido pero es capaz de estabilizar iones. Ejemplos representativos de disolventes polares apróticos incluyen DCM, EA, iPrOAc, THF, 2-metil-tetrahidrofurano, DME, DMF, dioxano, éter dietílico, éter *ter*-butil metílico, o éter ciclopentil metílico.
- 30 ❖ La expresión “mezcla polar aprótica de disolventes” se refiere a una mezcla de disolventes que incluye por lo menos un disolvente polar aprótico tal como se ha definido previamente y por lo menos otro disolvente aprótico (que puede ser polar o no polar). Ejemplos representativos de mezclas polares apróticas de disolventes incluyen, pero no se limitan a: una mezcla de dos disolventes seleccionados del grupo constituido por DCM, EA, iPrOAc, THF, DME, DMF, dioxano y éter dietílico, una mezcla de tolueno con uno o más de DCM, EA, iPrOAc, THF, 2-metil-tetrahidrofurano, DME, DMF, dioxano o éter dietílico; una mezcla de hexano con uno o más de DCM, EA, iPrOAc, THF, DME, DMF, dioxano, éter dietílico, éter *ter*-butil metílico o éter ciclopentil metílico; una mezcla de Hept con uno o más de DCM, EA, iPrOAc, THF, 2-metil-tetrahidrofurano, DME, DMF, dioxano, éter dietílico, éter *ter*-butil metílico o éter ciclopentil metílico; y una mezcla de tolueno con hexano o Hept y uno o más de DCM, EA, iPrOAc, THF, 2-metil-tetrahidrofurano, DME, DMF, dioxano, éter dietílico, éter *ter*-butil metílico o éter ciclopentil metílico.
- 35 ❖ La expresión “durante un período de tiempo” usado con relación a un procedimiento u operación particular se refiere a un procedimiento u operación que se lleva a cabo durante un período de tiempo no más corto que 1 min (y preferentemente no más corto que 5 min).
- 40 ❖ El término “temperatura ambiente” tal como se usa en el presente documento se refiere a una temperatura de desde 20 hasta 30 °C, y preferentemente 25 °C.
- 45 ❖ A menos que se use con relación a temperatura, el término “aproximadamente” colocado antes de un valor numérico “X” se refiere en la presente solicitud a un intervalo que se extiende desde X menos 10 % de X hasta X más 10 % de X, y preferentemente hasta un intervalo que se extiende desde X menos 5 % de X hasta X más 5 % de X. En el caso particular de temperaturas, el término “aproximadamente” colocado antes de una temperatura “Y” se refiere en la presente solicitud a un intervalo que se extiende desde una temperatura Y menos 10 °C hasta Y más 10 °C, y preferentemente hasta un intervalo que se extiende desde Y menos 5 °C hasta Y más 5 °C.
- Las realizaciones particulares de la invención se describen en los siguientes ejemplos, que sirven para ilustrar la invención en más detalle.

### Ejemplos

50 Todas las temperaturas dadas son temperaturas interiores y se establecen en °C. Los compuestos se caracterizaron por <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz) o <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz) (Bruker; los cambios químicos δ se dan en ppm en relación al disolvente usado; multiplicidades: s = singlete, d = doblete, t = triplete; p = pentuplete, hex = hexeto, hept = hepteto, m = multiplete, a. = ancho, las constantes de acoplamiento se dan en Hz); mediante GC-MS, mediante procedimientos CL-EM 1 y 2 (Finnigan Navigator con Bomba Binaria HP 1100 y DAD); mediante HPLC quiral (Bomba Binaria Dionex HPG-3400SD, Dionex DAD-3000). A menos que se establezca lo contrario, los rendimientos se dan así.

55

**Parámetros de GC-MS, procedimientos CL-EM y HPLC quiral:****GC-MS:**

Volumen de inyección	1 µl
Columna:	Zebron ZB-5-MS, 15 m x 0,25 mm ID, película 0,25 µm
Flujo de Columna:	2 ml/min
Gas portador:	Helio
Relación de división:	20
Temperatura SSL de entrada:	200 °C
Gradiente de Temperatura:	60-300 °C desde 0 hasta 4,0 min 300 °C isoterma desde 4,0 hasta 5,0 min
Ionización:	Ionización química con CH <sub>4</sub> como reactivo de gas

**Procedimiento CL-EM 1:**

Volumen de Inyección:		2 µl
Columna:	Kinetex 2,6 µm C18, 2,1 x 50 mm	
Flujo de Columna:	1 ml/min	
Eluyente:	Eluyente A: agua, 0,08 % TFA Eluyente B: acetonitrilo, 0,012 % TFA	
Gradiente:	2,0 min	95 % B
	2,8 min	95 % B
	3,0 min	5 % B
Temperatura:	40 °C	
Detección:	210 nm	

5

**Procedimiento 2 LC-MS:**

Volumen de Inyección:	2 µl	
Columna:	Zorbax SB-Aq, 3,5 µm, 4,6 x 50 mm	
Flujo de Columna:	4,5 ml/min	
Eluyente:	Eluyente A: agua, 0,04 % TFA Eluyente B: acetonitrilo	95 % B
Gradiente:	1,0 min	
	1,5 min	95 % B
	2,0 min	5 % B
Temperatura:	40 °C	
Detección:	210 nm	

**Procedimiento 1 HPLC Quiral:**

Volumen de Inyección:	5 µl
Columna:	QuiralPak AD-H, 4,6 x 250 mm, 5 µm
Flujo de Columna:	0,8 ml/min
Eluyente:	Hept (40 %) / EtOH (60 %)
Concentración:	1,3 mg / ml Hept / EtOH 1 : 1
Presión:	92 bars
Temperatura:	25 °C
Detección:	210 nm

10

**Procedimiento 2: HPLC Quiral:**

Volumen de Inyección:	2 µl
Columna:	QuiralPak AD-H, 150 mm x 4,6 mm, 5 µm
Flujo de Columna:	1 ml/min
Eluyente:	EtOH / MeOH / DEA (80 / 20 / 01)
Concentración:	1,3 mg / ml Hept / EtOH 1 : 1
Presión:	75 bar
Temperatura:	40 °C
Detección:	323 nm

**Procedimientos Generales:**Procedimiento General A (reducción usando DIBAH):

5 A una solución de derivado cetona (100 mg) en THF (1 ml) a -78 °C se agregó cuidadosamente una solución 1,0 M de DIBAH en THF (4,5 eq.) a un régimen tal, que la temperatura interior no excediera los -65 °C. La solución resultante se agitó a -78 °C durante 1 h.

Procedimiento General B (reducción usando triisopropóxido de aluminio):

A una solución de derivado cetona (100 mg) en iPrOAc (2 ml) se agregó iPrOH (0,180 ml, 2,38 mmol, 10 eq.) seguido de triisopropóxido de aluminio (97 mg; 0,48 mmol, 2 eq.). La solución resultante se agitó a 80 °C durante 1 h.

Procedimiento General C (reducción usando cloruro de dimetilaluminio):

10 A una solución de derivado cetona (100 mg) en tolueno (2 ml) se agregó iPrOH (0,180 ml, 2,38 mmol, 10 eq.) seguido de una solución 1,0 M de cloruro de dimetilaluminio en hexanos (0,72 ml; 0,72 mmol, 3 eq.).

**Ejemplo de Referencia 1: preparación no-estereoselectiva de ((3R,6S)-6-(2-(3-fluor-6-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)-1-hidroxietil)tetrahydro-2H-piran-3-il)carbamato de *ter-butilo*:**

15 Se agregó NaBH<sub>4</sub> (36 mg, 0,95 mmol, 2 eq.) a -78 °C a una solución de ((3R,6S)-6-(2-(3-fluor-6-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)acetil)tetrahydro-2H-piran-3-il)carbamato de *ter-butilo* (200 mg) en MeOH (5 ml). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 15 h. Se apagó mediante adición de agua. La mezcla se extrajo dos veces con EA. Los extractos orgánicos combinados se concentraron a vacío a una temperatura de 50 °C, proporcionando el compuesto del título en forma de sólido amarillo crudo (180 mg; 90 % de rendimiento) constituido por una mezcla de diaestereómeros de 3,8:1 (determinada por HPLC quiral procedimiento 1).

20 El producto principal tiene un valor RMN equivalente a los obtenidos para el producto del Ejemplo 4, Variante 1 descrita a continuación.

**Ejemplo de Referencia 2: preparación no-estereoselectiva de ((3R,6S)-6-(2-(3-fluor-6-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)-1-hidroxietil)tetrahydro-2H-piran-3-il)carbamato de *ter-butilo*:**

25 Una solución 1,0 M de LiAlH<sub>4</sub> en THF (14,3 ml, 14,3 mmol, 2 eq.) se agregó por goteo a una solución de ((3R,6S)-6-(2-(3-fluor-6-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)acetil)tetrahydro-2H-piran-3-il)carbamato de *ter-butilo* (3 g, 7,15 mmol) en THF (20 ml) a -78 °C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se calentó hasta 0 °C y se apagó mediante adición de una solución de agua en THF. Se agregó agua seguido de ácido cítrico y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se concentraron a vacío a una temperatura de 50 °C, proporcionando el compuesto del título en forma de sólido amarillo crudo (2,82 g; 93 % de rendimiento) constituido por una mezcla de 30 1,2:1 de diaestereoisómeros (determinado por HPLC quiral procedimiento 1).

El producto principal tiene un valor RMN equivalente a los obtenidos para el producto del Ejemplo 4, Variante 1 descritos a continuación.

**Ejemplo de Referencia 3: preparación no-estereoselectiva de ((3R,6S)-6-(2-(3-fluor-6-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)-1-hidroxietil)tetrahydro-2H-piran-3-il)carbamato de *ter-butilo*:**

35 Se agregó por goteo hidruro de sodio bis(2-metoxietoxi)aluminio a una solución de ((3R,6S)-6-(2-(3-fluor-6-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)acetil)tetrahydro-2H-piran-3-il)carbamato de *ter-butilo* (500 mg) en tolueno (5 ml) a -20 °C. La mezcla se agitó a -20 °C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se calentó hasta 0 °C y se apagó mediante adición de una solución de agua en THF. Se agregó agua seguido de ácido cítrico y la mezcla se extrajo dos veces con tolueno. Los extractos orgánicos combinados se concentraron a vacío a una temperatura de 50 °C, proporcionando el compuesto del título en forma de sólido amarillo crudo (500 g; 100 % de rendimiento) constituido por una mezcla 1:1.2 de diaestereómeros (determinado por HPLC quiral procedimiento 1).

40 El producto menor tiene un valor RMN equivalente a aquellos obtenidos para el producto del Ejemplo 4, Variante 1 descritos a continuación.

**Ejemplo 1: ((3R,6S)-6-(2-(3-fluor-6-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)acetil)tetrahydro-2H-piran-3-il)carbamato de *ter-butilo*:***1.i. Ácido (2S,5R)-5-((ter-butoxicarbonil)amino)tetrahydro-2H-piran-2-carboxílico:*

50 Se cargó un reactor con ((3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-3-il)carbamato de *ter-butilo* (1700 g; 1 eq.; preparado tal como se describió en Kriek y col., Eur. J. Org. Chem. (2003), 13, 2418–2427), NaHCO<sub>3</sub> (1241 g, 2 eq.), KBr (87 g, 0.1 eq.), TEMPO (17,6 g, 0,015 eq.), Alicuota 336 (17 ml, 0,005 eq.) y iPrOAc (17 l). La suspensión se enfrió hasta 0 °C y se agregó 10 % de una solución NaOCl (10,2 l, 2,33 eq.) manteniendo la temperatura interna por debajo de los 5 °C. La suspensión se agitó a 10 °C durante 90 min. No pudo detectarse el material de partida

mediante TLC (control visual mediante tinción con ninhidrina). Se agregó una solución de NaHSO<sub>3</sub> al 40 % (1,5 l) a 12 °C. Se agregó luego HCl al 25 % (2,5 l) a 15 °C. La mezcla se calentó hasta 20 °C. Se separó la capa acuosa y se extrajo con iPrOAc (8,5 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 l). La capa orgánica se concentró a una temperatura de la camisa de 100 °C y presión reducida. Se retiraron 18 l de disolvente, el residuo se enfrió hasta 65 °C y se agregó Hept (14 l). La suspensión resultante se enfrió hasta -6 °C y se filtró. El producto se secó sobre un evaporador giratorio de 20 l hasta proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1406 g; 78 % de rendimiento).

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 12,64 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,01 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,53 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).

GC-MS: t<sub>R</sub> = 3,49 min; [M+1]<sup>+</sup> = 246.

1.ii. ((3R,6S)-6-(metoxi(metil)carbamoil)tetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de ter-butilo:

Se cargó un reactor con el intermediario 1.i (1098 g, 1 eq.) y DCM (8,8 l). Se agregó cloruro de pivaloilo (540 g, 1 eq.) a 20 °C. Se agregó 4-metilmorfolina (475 g, 1,05 eq.) a 20 °C con enfriamiento. Se agregó N,O-dimetilhidroxilamina (440 g, 1,0 eq.). Se agregó 4-metilmorfolina (475 g, 1,05 eq.) a 20 °C con enfriamiento. La suspensión se agitó durante 30 min a 20 °C. Se agregaron agua (5 l) y HCl al 25 % (100 ml). Se separó la capa orgánica y se lavó con 1 N de NaOH (5 l) y agua (5 l). El cambio de disolvente de DCM por iPrOAc se llevó a cabo a 65 °C y a presión reducida. Se destilaron 8 l de disolvente y se agregó iPrOAc (2 l) durante destilación. Se agregó Hept (8 l) a 59 °C. La mezcla se calentó a 100 °C de temperatura exterior y se retiró el agua mediante secado azeotrópico a presión reducida. Después de retirar el agua, resultó una suspensión blanca, que se enfrió a 6 °C y se filtró. El sólido recolectado se enjuagó con Hept (2 l), y se transfirió a una cubeta y se secó permaneciendo en una campana durante la noche hasta proporcionar un sólido blancuzco (990 g; 75 % de rendimiento).

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 6,82 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,33 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 3,03 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,56 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).

GC-MS: t<sub>R</sub> = 3,82 min; [M+1]<sup>+</sup> = 289, 233.

1.iii. ((3R,6S)-6-(2-(3-fluor-6-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)acetil)tetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de ter-butilo:

Variante 1 (LiHMDS):

Se cargó un reactor con 7-fluor-2-metoxi-8-metil-1,5-naftiridina (500 g, 1 eq.), intermediario 1.ii (888 g, 1.2 eq.) y THF (10 l). La solución se enfrió a -10 °C y se agregó 1 M de LiHMDS en THF (8 l, 3 eq.) durante un período de 30 min, manteniendo la temperatura interna por debajo de los -5 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 0 °C y en-proceso-de control mediante CL-EM mostró menos de 3 % de 7-fluor-2-metoxi-8-metil-1,5-naftiridina. Una solución de monohidrato de ácido cítrico (1,8 kg, 3.3 eq.) en agua (5 l) se agregó a la mezcla de reacción a 0 hasta 20 °C. Se descartó la capa acuosa. La capa orgánica se lavó con una mezcla de salmuera (5 l) y una solución de ácido cítrico al 20 % (1 l). La capa orgánica se concentró a 60 °C a presión reducida (16 l disolvente retirado). Al residuo se agregó TBME (10 l) a 25 °C. Se lavó la capa orgánica con 1 N de HCl (10 l) y agua (5 l). La capa orgánica se concentró a 60 °C y presión reducida (7,5 l de disolvente retirado). Se agregó Hept (10 l) a 60 °C y se destiló 1 l de disolvente a presión reducida. En este momento el producto comenzó a cristalizarse. La suspensión se mantuvo a 68 °C durante 15 min y luego se enfrió a 10 °C. La suspensión se filtró; el producto sobre el filtro Nutsche se lavó con Hept (5 l). El producto se secó en un horno de secado a 50 °C y presión reducida durante la noche hasta proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (823 g; 75 % de rendimiento).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ = 8,69 (s, 1H), 8,21 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,50 (m, 2H), 4,37 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,94 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,15 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,41 (m, 1H). CL-EM (procedimiento 1): t<sub>R</sub> = 1,65 min; [M+1]<sup>+</sup> = 420.

Variante 2 (LDA):

Un frasco de 10 ml se cargó con 7-fluor-2-metoxi-8-metil-1,5-naftiridina (167 mg, 1 eq.), intermediario 1.ii (250 mg, 1.0 eq.) y THF (5 ml). La solución se enfrió a -78 °C y se agregó una solución de LDA (3 eq.) en THF (preparada a partir de 2,5 M de HexLi en hexano (1 ml) y diisopropilamina (0,371 ml) en THF (3 ml)) a -20 °C. La mezcla se dejó calentar a 0 °C durante un período de tiempo de 2 h. A la mezcla se agregó una solución de ácido cítrico al 20 % (3 ml) y TBME (10 ml). Se descartó la capa acuosa y la capa orgánica se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía evaporativa usando gel de sílice (30 g) y EA / Hept 1:2 (v:v). Se obtuvo un aceite amarillo (70 mg, 19 % de rendimiento).

El producto tiene un valor RMN equivalente a aquellos obtenidos para el producto de la Variante 1.

**Ejemplo 2: ((3R,6S)-6-(2-(3-fluor-6-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)acetil)tetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de bencilo:**

2.i. 1-((2S,5R)-5-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-2-(3-fluor-6-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)etanona:

El compuesto del Ejemplo 1 (5 g, 11,9 mmol) se suspendió en iPrOH (50 ml). La mezcla se agitó a 40 °C. Se agregó por goteo 5 M de HCl en iPrOH (25 ml, 119,0 mmol, 10 eq.). La suspensión resultante se agitó a 40 °C durante 3 h. Se enfrió a 4 °C, se filtró, se enjuagó con iPrOH y se secó a vacío hasta proporcionar un sólido amarillo claro (4,24 g,

100 % de rendimiento).

RMN <sup>1</sup>H (d6-DMSO): δ = 8,84 (s, 1H), 8,38 (s a, 2H), 8,32 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,52-4,40 (m, 2H), 4,23-4,15 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,50 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 3,24-3,15 (m, 1H), 2,19-2,16 (m, 1H), 2,10-2,05 (m, 1H), 1,78-1,53 (m, 2H).

5 CL-EM (procedimiento 2): t<sub>R</sub> = 0,58 min; [M+1]<sup>+</sup> = 320.

2.ii. ((3R,6S)-6-(2-(3-fluor-6-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)acetil)tetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de bencilo:

Se agregó cuidadosamente NaHCO<sub>3</sub> sólido (708 mg, 8,43 mmol, 3 eq) a una solución fría (4 °C) del intermediario 2.i (1 g, 2,81 mmol) en acetona (5 ml), THF (5 ml) y agua (10 ml). Se agregó luego por goteo cloroformiato de bencilo (0,48 ml, 3,37 mmol, 1,2 eq.). Se agitó a temperatura ambiente durante 1 h 30. Se retiraron los volátiles a vacío. El residuo se dividió entre DCM y agua. La fase acuosa se extrajo con DCM y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron hasta sequedad para proporcionar un sólido amarillo (1,1 g). Este material se disolvió en EA caliente (7 ml), se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró y se secó hasta proporcionar un sólido blancuzco (370 mg, 29 % de rendimiento).

10 RMN <sup>1</sup>H (d6-DMSO): δ = 8,83 (s, 1H), 8,31 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,40-7,32 (m, 6H), 5,08-5,00 (m, 2H), 4,52-4,38 (m, 2H), 4,07-4,01 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,54-3,48 (m, 1H), 3,20-3,15 (m 1H), 2,02-1,99 (m, 2H), 1,65-1,49 (m, 2H).

15 CL-EM (procedimiento 2): t<sub>R</sub> = 0,94 min; [M+1]<sup>+</sup> = 454.

**Ejemplo 3: 2,2,2-trifluor-N-((3R,6S)-6-(2-(3-fluor-6-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)acetil)tetrahidro-2H-piran-3-il)acetamida:**

20 Se agregó por goteo anhídrido de ácido trifluoracético (0,47 ml, 3,37 mmol, 1,2 eq.) a una solución del intermediario 2.i (1 g, 2,81 mmol) y Et<sub>3</sub>N (1,17 ml, 8,43 mmol, 3 eq.) en DCM (10 ml) a RT. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h 30. Se agregó agua y se separaron las capas. Se extrajo la fase orgánica con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron hasta sequedad. El residuo crudo se disolvió en TBME caliente (7 ml) y EA caliente (1 ml).

25 La mezcla se dejó luego enfriar a 4 °C. Se diluyó con TBME, se filtró y se secó hasta proporcionar un sólido beige (500 mg, 43 % de rendimiento).

30 RMN <sup>1</sup>H (d6-DMSO): δ = 9,38-9,36 (m, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,31 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,24 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,53-4,39 (m, 2H), 4,14-4,11 (m, 1H), 4,06-4,02 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,91-3,79 (m, 1H), 3,37-3,34 (m, 1H), 2,07-2,01 (m, 2H), 1,79-1,60 (m, 2H).

30 CL-EM (procedimiento 2): t<sub>R</sub> = 0,88 min, [M+1]<sup>+</sup> = 416.

**Ejemplo 4: ((3R,6S)-6-((S)-2-(3-fluor-6-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)-1-hidroxietil)tetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de ter-butilo:**

Variante 1:

35 Se cargó un matraz sulfier de 2,5 l con el compuesto del Ejemplo 1 (190 g, 1 eq.) y THF (950 ml). Se agregó 1 M de DIBAH en THF (1 l, 2,2 eq.) durante un período de tiempo de 30 min a una temperatura inferior por debajo de los -68 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a -75 °C y en-proceso-de control mediante CL-EM mostró menos del 2 % del compuesto del Ejemplo 1. Una solución de monohidrato de ácido cítrico (230 g, 2,4 eq.) en agua (700 ml) se calentó a 45 °C en un frasco de 4 l. La mezcla de reacción fría se agregó a la solución de ácido cítrico durante un período de tiempo de 30 min. La mezcla se agitó a 55 °C durante 30 min. Se separó la capa acuosa. La capa orgánica se combinó con un segundo lote, se llevó a cabo de la misma manera con igual cantidad de materiales de partida. Las capas orgánicas combinadas (4,4 l) se concentraron a presión reducida sobre un evaporador giratorio hasta un volumen de aproximadamente 1,4 l. Se agregó iPrOAc (2,8 l) y la solución se lavó con agua (2 x 2 l). La relación del compuesto del título con el alcohol homobencilico epimérico fue de 95:5. De acuerdo con HPLC quiral procedimiento 1. La capa orgánica se concentró a 110 °C y se retiraron 2,2 l de disolvente. El residuo se enfrió a 84 °C hasta proporcionar una suspensión espesa, que se diluyó con Hept (2 l). La mezcla se mantuvo durante 30 min a 80 °C y luego se enfrió a 10 °C. La suspensión se filtró sobre un filtro nutsche y el producto se lavó con Hept (600 ml). El alcohol se secó sobre un evaporador giratorio a 60 °C a una presión de 40 mbares hasta proporcionar un sólido blancuzco (294 g; 77 % de rendimiento).

50 RMN <sup>1</sup>H (d6-DMSO): δ = 8,76 (s, 1H), 8,28 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,76 (m, 1H), 4,65 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,93 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,31 (m, 2H), 3,13 (m, 3H), 2,95 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,38 (m, 9H).

Relación Diastereomérica (S:R): 98:2 (determinada por HPLC quiral procedimiento 1).

CL-EM (procedimiento 1): t<sub>R</sub> = 1,54 min; [M+1]<sup>+</sup> = 422.

Variante 2:

55 El Procedimiento General A se llevó a cabo en el compuesto del Ejemplo 1, excepto que se usaron 4,0 eq. de DIBAH. Después de agitar, la mezcla de reacción se calentó a 0 °C y se diluyó con TBME. Se agregó agua seguido de ácido cítrico y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se concentraron a vacío a una temperatura de 50 °C, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco crudo

(100 mg; 100 % de rendimiento) constituido por una mezcla 26:1 de diaestereoisómeros (determinado por HPLC quiral procedimiento 1).

El experimento se repitió usando el mismo protocolo. El compuesto del título se obtuvo nuevamente en forma de un sólido blanco crudo (100 mg; 100 % de rendimiento), pero esta vez constituido por una mezcla 32:1 de diaestereoisómeros (determinado por HPLC quiral procedimiento 1).

Los productos obtenidos tienen en ambos casos datos RMN equivalentes a aquellos obtenidos para el producto de la Variante 1.

#### Variante 3:

El Procedimiento General A se llevó a cabo en el compuesto del Ejemplo 1, usando sin embargo una mezcla de THF (0,4 ml) y tolueno (0,7 ml) para disolver el compuesto del Ejemplo 1 y 4,0 eq. de DIBAH (en lugar de 4,5). Después de agitar, la mezcla de reacción se calentó a 0 °C y se diluyó con TBME. Se agregó agua seguido de ácido cítrico y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se concentraron a vacío a una temperatura de 50 °C, proporcionando el compuesto del título en forma de sólido blanco crudo (87 mg; 87 % de rendimiento) constituido por una mezcla 15:1 de diastereoisómeros (determinado por HPLC quiral procedimiento 1).

El producto tiene un valor RMN equivalente a aquellos obtenidos para el producto de la Variante 1.

#### Variante 4:

Una solución del compuesto del Ejemplo 1 (12 g, 28,6 mmol) en THF (60 ml) se agregó lentamente a una solución de 1,0 M de DIBAH en THF (115 ml, 115 mmol, 4,0 eq.) a -78 °C a un régimen tal que la temperatura interior no excediera los -65 °C. La solución resultante se agitó a -78 °C durante 1 h. Después de agitar, la mezcla de reacción se calentó a 0 °C y se diluyó con TBME. Se agregó agua seguido de ácido cítrico y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se concentraron a vacío a una temperatura de 50 °C, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco crudo (9,8 g; 82 % de rendimiento) constituido por una mezcla 28/1 de diaestereoisómeros (determinado por HPLC quiral procedimiento 1).

El producto tiene un valor RMN equivalente a aquellos obtenidos para el producto de la Variante 1.

#### Variante 5:

Se cargó un matraz sulfier de 2,5 l con el compuesto del Ejemplo 1 (140 g, 1 eq.) y THF (700 ml). Se agregó 1 M de DIBAH en THF (1 l, 3 eq.) durante un período de tiempo de 90 min a una temperatura interna por debajo de los -68 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a -75 °C y en-proceso-de control mediante CL-EM mostró menos de 2 % del compuesto del Ejemplo 1. A una solución de monohidrato de ácido cítrico (217 g, 3 eq.) en agua (700 ml) se agregó la mezcla de reacción fría durante un período de tiempo de 30 min a 20-30 °C. La mezcla se agitó a 24 °C durante 30 min. Se separó la capa acuosa. La capa orgánica se concentró a presión reducida en un evaporador giratorio hasta un volumen de aproximadamente 0,7 l. Se agregó iPrOAc (1 l) y la solución se lavó con agua (2 x 1 l). La relación del compuesto del título con el alcohol homobencílico epimérico fue de 95,5:4,5 de acuerdo con HPLC quiral procedimiento 1. La capa orgánica se concentró a 110 °C y se retiraron 0,7 l de disolvente. El residuo se enfrió a 53 °C hasta proporcionar una suspensión espesa, que se diluyó con Hept (0,6 l). La mezcla se mantuvo durante 30 min a 80 °C y luego se enfrió a 20 °C. La suspensión se filtró sobre un filtro nutsche y el producto se lavó con Hept (400 ml). El alcohol se secó sobre un evaporador giratorio a 60 °C a presión a 40 mbar hasta proporcionar un sólido blancuzco (90,3 g; 64 % de rendimiento).

Relación Diastereomérica (S:R): 100:0 (determinada por HPLC quiral procedimiento 1 tal como se describe a continuación).

#### Variante 6:

El Procedimiento General B se llevó a cabo en el compuesto del Ejemplo 1. La mezcla se enfrió y se apagó por adición de agua en iPrOH seguido de adición de 10 % de ácido cítrico acuoso. Se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó con EA. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo nuevamente con EA. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> acuoso y agua y se concentraron hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título crudo (86 mg, 86 % de rendimiento) en forma de un aceite amarillo constituido por una mezcla de diaestereómeros 7:1 (determinada por HPLC quiral procedimiento 1).

El producto tiene un valor RMN equivalente a aquellos obtenidos para el producto de la Variante 1.

#### Variante 7:

Se reprodujo el mismo procedimiento que se usó para la Variante 6. En este caso se obtuvo el compuesto del título crudo (100 mg, 100 % de rendimiento) en forma de un aceite amarillo constituido por una mezcla de diaestereómeros 7.2:1 (determinada por HPLC quiral procedimiento 1).

El producto tiene un valor RMN equivalente a aquellos obtenidos para el producto de la Variante 1.

Variante 8:

El Procedimiento General C se llevó a cabo en el compuesto del Ejemplo 1. La solución resultante se agitó a 40 °C (temperatura exterior) durante 3 h. La mezcla se enfrió y se apagó por adición de agua en iPrOH seguido de adición de 10 % de ácido cítrico. Se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó con EA. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo nuevamente con EA. Las capas orgánicas combinadas se concentraron hasta sequedad para obtener el compuesto (86 mg, 86 % de rendimiento) en forma de un aceite amarillo constituido por una mezcla diaestereomérica 9:1 (determinada por HPLC quiral procedimiento 1).

El producto tiene un valor RMN equivalente a aquellos obtenidos para el producto de la Variante 1.

Variante 9:

El Procedimiento General C se llevó a cabo en el compuesto del Ejemplo 1. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se apagó por adición de agua en iPrOH seguido de adición de 10 % de ácido cítrico acuoso. Se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó con EA. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo nuevamente con EA. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y se concentraron hasta sequedad dando como resultado el compuesto del título crudo (92 mg, 92 % de rendimiento) en forma de un aceite amarillo constituido por una mezcla de diaestereoisómeros 7:1 (determinada por HPLC quiral procedimiento 1).

El producto tiene un valor RMN equivalente a aquellos obtenidos para el producto de la Variante 1.

Variante 10:

El Procedimiento General A se llevó a cabo en el compuesto del Ejemplo 1, usando sin embargo DCM (2 ml) para disolver el compuesto del Ejemplo 1 y una solución de 1,0 M de DIBAH en DCM (4,0 eq.) (en lugar de una solución de 1,0 M de DIBAH en THF (4,5 eq.)). Después de agitar, la mezcla de reacción se calentó a 0 °C. Se agregó agua seguido de ácido cítrico y la mezcla se extrajo dos veces con EA. Los extractos orgánicos combinados se concentraron a vacío a una temperatura de 50 °C, proporcionando el compuesto del título en forma de sólido amarillo crudo (95 mg; 95 % de rendimiento) constituido por una mezcla de diaestereoisómeros 4:1 (determinada por HPLC quiral procedimiento 1).

El producto tiene un valor RMN equivalente a aquellos obtenidos para el producto de la Variante 1.

Variante 11:

A una solución del compuesto del Ejemplo 1 (100 mg) en tolueno (2 ml) se agregó iPrOH (0,18 ml, 2,38 mmol, 10 eq.) seguido de una solución de 1,0 M de cloruro de dietilaluminio en hexanos (0,48 ml, 0,48 mmol, 2 eq.). La solución resultante se agitó a 60 °C (temperatura exterior) durante 15 h. La mezcla se enfrió y se apagó por adición de agua en iPrOH seguido de adición de 10 % de ácido cítrico acuoso. Se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó con EA. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo nuevamente con EA. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y se concentraron hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (59 mg, 59 % de rendimiento) en forma de un aceite amarillo constituido por una mezcla de diaestereoisómeros 4.3:1 (determinada por HPLC quiral procedimiento 1).

El producto tiene un valor RMN equivalente a aquellos obtenidos para el producto de la Variante 1.

**Ejemplo 5: ((3*R*,6*S*)-6-((*S*)-2-(3-fluor-6-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)-1-hidroxi-etil)tetrahydro-2*H*-piran-3-il)carbamato de bencilo:**

El Procedimiento General A se llevó a cabo en el compuesto del Ejemplo 2. Después de agitar, la mezcla de reacción se calentó a 0 °C y se diluyó con TBME. Se agregó agua seguido de ácido cítrico y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se concentraron a vacío a una temperatura de 50 °C, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido crudo blanco (70 mg; 70 % de rendimiento) constituido por una mezcla de diaestereoisómeros 85:15 (determinada por HPLC quiral procedimiento 2).

RMN <sup>1</sup>H (d6-DMSO): δ = 8,75 (br. s, 1H), 8,28 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,41-7,30 (m, 5H), 7,21-7,17 (m, 1H), 5,05-4,98 (m, 2H), 4,63 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,91-3,86 (m, 2H), 3,44-3,34 (m, 2H), 3,18-3,11 (m, 2H), 3,01-2,98 (m, 1H), 1,96-1,93 (m, 1H), 1,77-1,69 (m, 1H), 1,64-1,54 (m, 1H), 1,45-1,36 (m, 1H).  
CL-EM (procedimiento 1): t<sub>R</sub> = 1,61 min; [M+1]<sup>+</sup> = 456.

**Ejemplo 6: (*S*)-1-((2*S*,5*R*)-5-aminotetrahydro-2*H*-piran-2-il)-2-(3-fluor-6-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)etanol:**Variante 1:

Se cargó un matraz sulfier de 2,5 l con el compuesto del Ejemplo 4 (200 g, 1 eq.) e iPrOH (400 ml). La suspensión se calentó a 70 °C y se agregó 5 M de HCl en iPrOH (900 ml, 10 eq.) durante un período de 40 min a 60 hasta 65 °C. La solución resultante se agitó a 63 °C durante 30 min. El producto precipitó durante este momento. La suspensión se enfrió a 7 °C, se filtró y se lavó con TBME (500 ml) para proporcionar un sólido gris. Un frasco de doble camisa de 4 l se cargó con la sal de HCl (aproximadamente 200 g), DCM (1600 ml) y 2 N de NaOH (600 ml).

La mezcla se agitó durante 15 min hasta que se obtuvieron dos capas claras. La capa acuosa se descartó y la capa orgánica se lavó con agua (400 ml). La capa orgánica se concentró a 80 °C de temperatura exterior y se retiraron 1350 ml de disolvente. Se agregó Hept (3 l) a 40 °C y se continuó la destilación. Se retiraron 250 ml de disolvente. La suspensión se enfrió a 20 °C y se filtró. El producto se secó sobre un evaporador giratorio a 50 °C para proporcionar un sólido blancuzco (117 g; 77 % de rendimiento).

5 RMN <sup>1</sup>H (d6-DMSO): δ = 8,75 (s, 1H), 8,28 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,93 (m, 1H), 3,80 (dd, J = 10,5, 4,0 Hz, 1H), 3,34 (s, 1H), 3,13 (m, 2H), 2,84 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 2,59 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,53 (m, 1H), 1,35 (m, 2H), 1,14 (m, 1H).  
CL-EM (procedimiento 1), t<sub>R</sub> = 0,95 min; [M+1]<sup>+</sup> = 322.

#### 10 Variante 2:

Se llevó a cabo el Procedimiento General A en el compuesto del Ejemplo 3, sin embargo se agitó a -78 °C durante 2 h (en lugar de 1 h). La solución resultante amarilla se calentó a temperatura ambiente y se apagó cuidadosamente mediante adición de 32 % de NaOH ac. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se extrajo dos veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se concentraron a vacío (50 °C) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco crudo (60 mg; 78 % de rendimiento) constituido por una mezcla de diaestereoisómeros 86/14 (determinada por HPLC quiral procedimiento 2). El producto tiene un valor RMN equivalente a aquellos obtenidos para el producto de la Variante 1.

15

#### Variante 3:

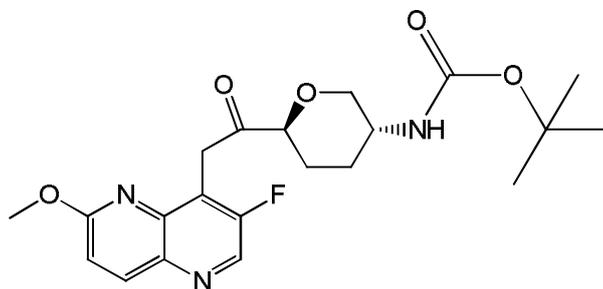
20 Se llevó a cabo el Procedimiento General A en clorhidrato de 1-((2*S*,5*R*)-5-aminotetrahydro-2*H*-piran-2-il)-2-(3-fluor-6-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)etanona, sin embargo se agitó a -78 °C durante 6 h (en lugar de 1 h) y usando 9,5 eq. (1,83 ml, 1,83 mmol) de DIBAH (en lugar de 4,5 eq.). La solución amarilla resultante se calentó a temperatura ambiente y se apagó cuidadosamente mediante adición de agua. La mezcla se basificó con 32 % de NaOH ac. y se extrajo dos veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío (50 °C) para proporcionar el compuesto del título (100 mg; de rendimiento) en forma de un sólido amarillo crudo constituido por una mezcla de diaestereoisómeros 86:14 (determinada por HPLC quiral tal como se describe a continuación).

25

El producto tiene un valor RMN equivalente a aquellos obtenidos para el producto de la Variante 1.

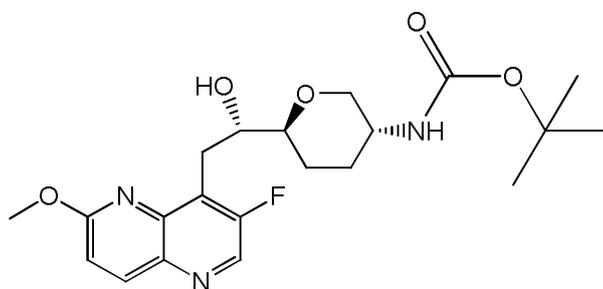
REIVINDICACIONES

1. El compuesto de fórmula I-1<sub>BOC</sub>



I-1<sub>BOC</sub>

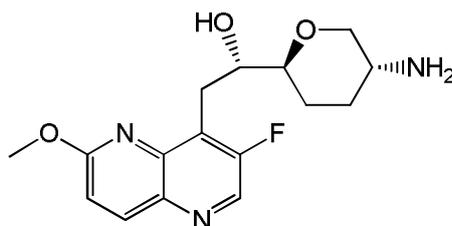
5 en un procedimiento para la preparación estereoselectiva del compuesto de fórmula I-4<sub>BOC</sub>



I-4<sub>BOC</sub>

comprendiendo dicho procedimiento la reacción, en un disolvente polar aprótico o una mezcla de disolventes polares apróticos, de dicho compuesto de fórmula I-1<sub>BOC</sub>

- 10 a) bien con DIBAH,  
b) o con triisopropoxialuminio, cloruro de dimetilaluminio o cloruro de dietilaluminio en presencia de iPrOH.
2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el procedimiento comprende la reacción, en un disolvente polar aprótico o una mezcla de disolventes polares apróticos, del compuesto de fórmula I-1<sub>BOC</sub> con DIBAH.
3. Uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el disolvente polar aprótico del procedimiento comprende THF.
- 15 4. Uso de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, en el que la reacción con DIBAH se lleva a cabo usando desde 2 hasta 4 equivalentes de DIBAH por equivalente del compuesto de fórmula I-1<sub>BOC</sub>.
5. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el procedimiento comprende la reacción, en un disolvente polar aprótico o una mezcla de disolventes polares apróticos, del compuesto de fórmula I-1<sub>BOC</sub> con triisopropoxialuminio, cloruro de dimetilaluminio o cloruro de dietilaluminio en presencia de iPrOH.
- 20 6. Uso del compuesto de fórmula I-1<sub>BOC</sub> tal como se ha definido en la reivindicación 1 en un procedimiento de preparación estereoselectiva del compuesto de fórmula I-5

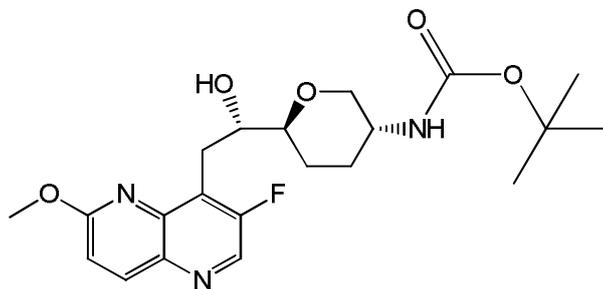


I-5

dicho procedimiento comprende:

- 25 a) la reacción del compuesto de fórmula I-1<sub>BOC</sub>, en un disolvente polar aprótico o mezcla de disolventes, bien con DIBAH, o con triisopropoxialuminio o cloruro de dimetilaluminio en presencia de iPrOH, para dar el compuesto de

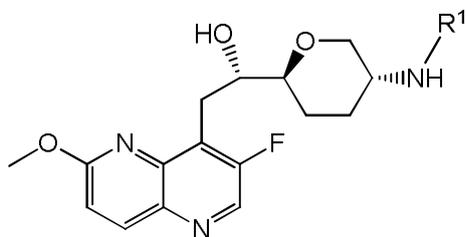
fórmula I-4<sub>BOC</sub>



I-4<sub>BOC</sub>

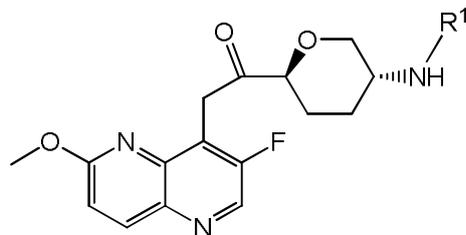
- 5 y  
b) la reacción de desprotección, en condiciones ácidas, del compuesto de fórmula I-4<sub>BOC</sub>, para dar el compuesto de fórmula I-5.

7. Un procedimiento para la preparación estereoselectiva de un compuesto de fórmula I-4



I-4

- 10 en la que R<sup>1</sup> representa hidrógeno o un grupo -CO-R<sup>2</sup>, donde R<sup>2</sup> representa *ter*-butoxi, benciloxi o 4-metoxibenciloxi, comprendiendo dicho procedimiento la reacción, en un disolvente polar aprótico o una mezcla de disolventes polares apróticos, de un compuesto de fórmula I-1



I-1

- 15 en la que R<sup>1</sup> representa hidrógeno o un grupo -CO-R<sup>2</sup> donde R<sup>2</sup> representa trifluorometilo, *ter*-butoxi, benciloxi o 4-metoxibenciloxi

- a) bien con DIBAH,  
b) o con triisopropoxialuminio, cloruro de dimetilaluminio o cloruro de dietilaluminio en presencia de iPrOH.

8. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, que comprende la reacción del compuesto de fórmula I-1 con DIBAH.

9. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, que comprende la reacción del compuesto de fórmula I-1 con triisopropoxialuminio, cloruro de dimetilaluminio o cloruro de dietilaluminio en presencia de iPrOH.