

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 608 377**

51 Int. Cl.:

C07D 498/14 (2006.01)

C07D 211/94 (2006.01)

C07D 213/80 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.08.2011 PCT/JP2011/067832**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.02.2012 WO12018065**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.08.2011 E 11814690 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.09.2016 EP 2602260**

54 Título: **Procedimiento de preparación de un compuesto que tiene actividad inhibidora de la integrasa del HIV**

30 Prioridad:

14.12.2010 JP 2010277713
05.08.2010 JP 2010175899

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.04.2017

73 Titular/es:

SHIONOGI & CO., LTD. (100.0%)
1-8, Doshomachi 3-chome
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP

72 Inventor/es:

SUMINO, YUKIHITO;
OKAMOTO, KAZUYA;
MASUI, MORIYASU;
YAMADA, DAISUKE y
IKARASHI, FUMIYA

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 608 377 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

Procedimiento de preparación de un compuesto que tiene actividad inhibidora de la integrasa del HIV

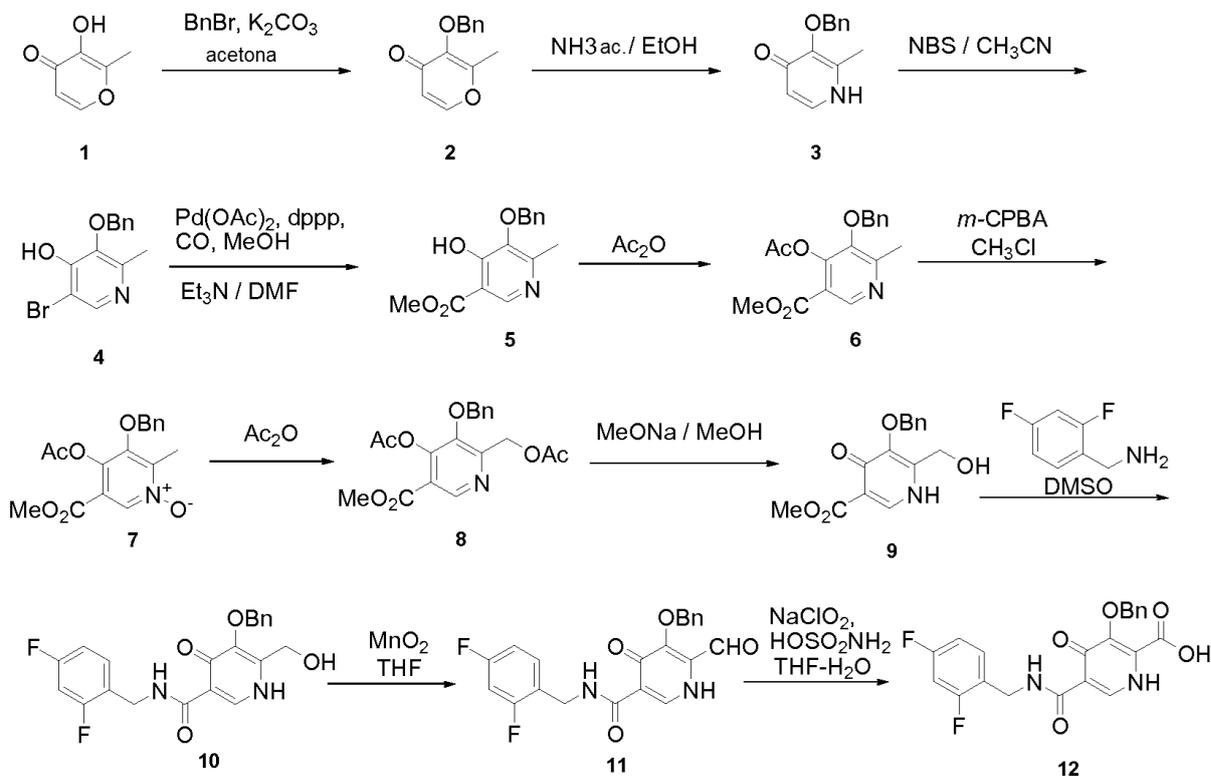
La presente invención se refiere a un procedimiento de producción de compuestos que tienen actividad inhibidora de la integrasa del VIH, usando un nuevo procedimiento de producción de derivados de pirona y derivados de piridona.

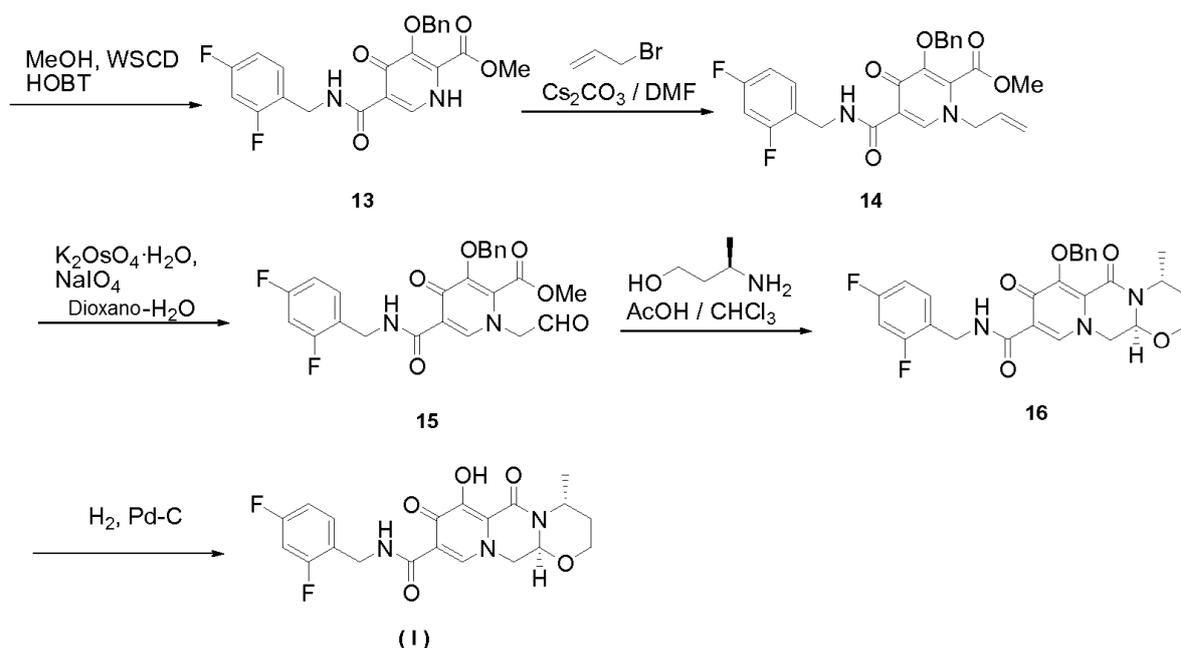
5 **Antecedentes de la técnica**

El Documento de Patente 1 describe los compuestos (I) y (II), que son útiles como fármacos contra el VIH y se muestran por las fórmulas:

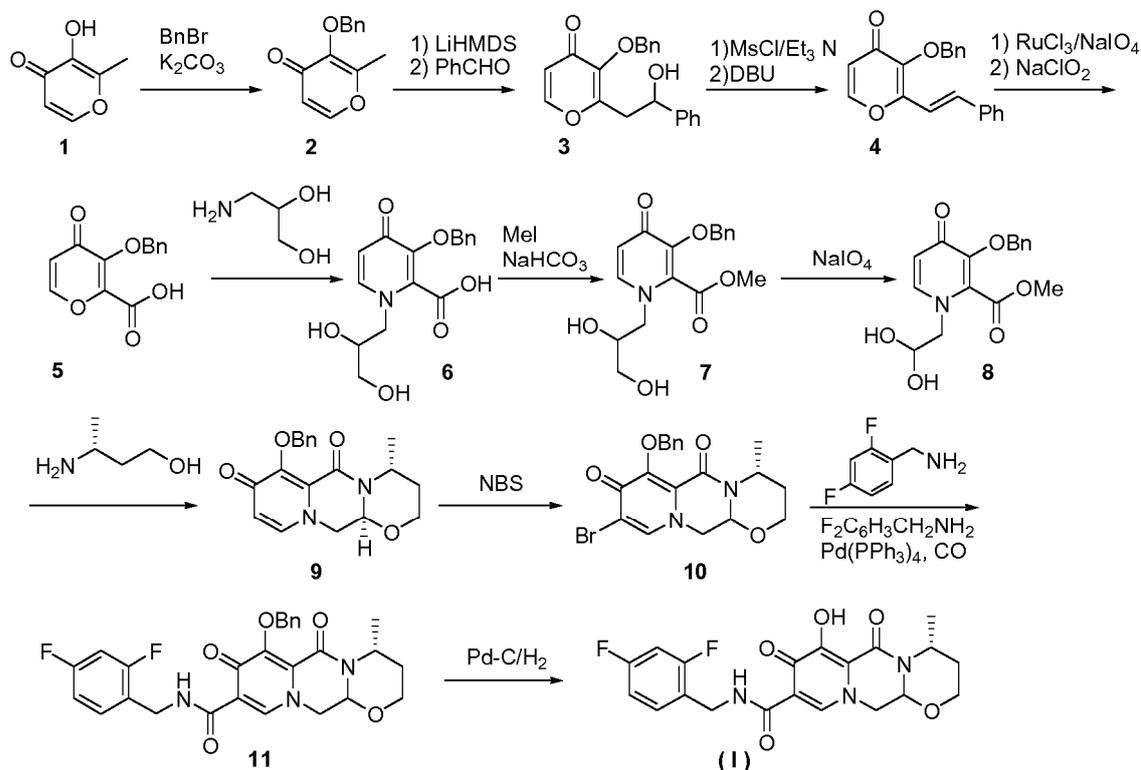


10 El presente documento describe la siguiente fórmula de reacción como un procedimiento de producción del compuesto (I).





Además, los Documentos de Patente 2 a 6 describen la siguiente fórmula de reacción como un procedimiento mejorado de producción del compuesto (I).



5 Sin embargo, los procedimientos de producción anteriores de estos documentos no son satisfactorios para el procedimiento de fabricación industrial por lo siguiente:

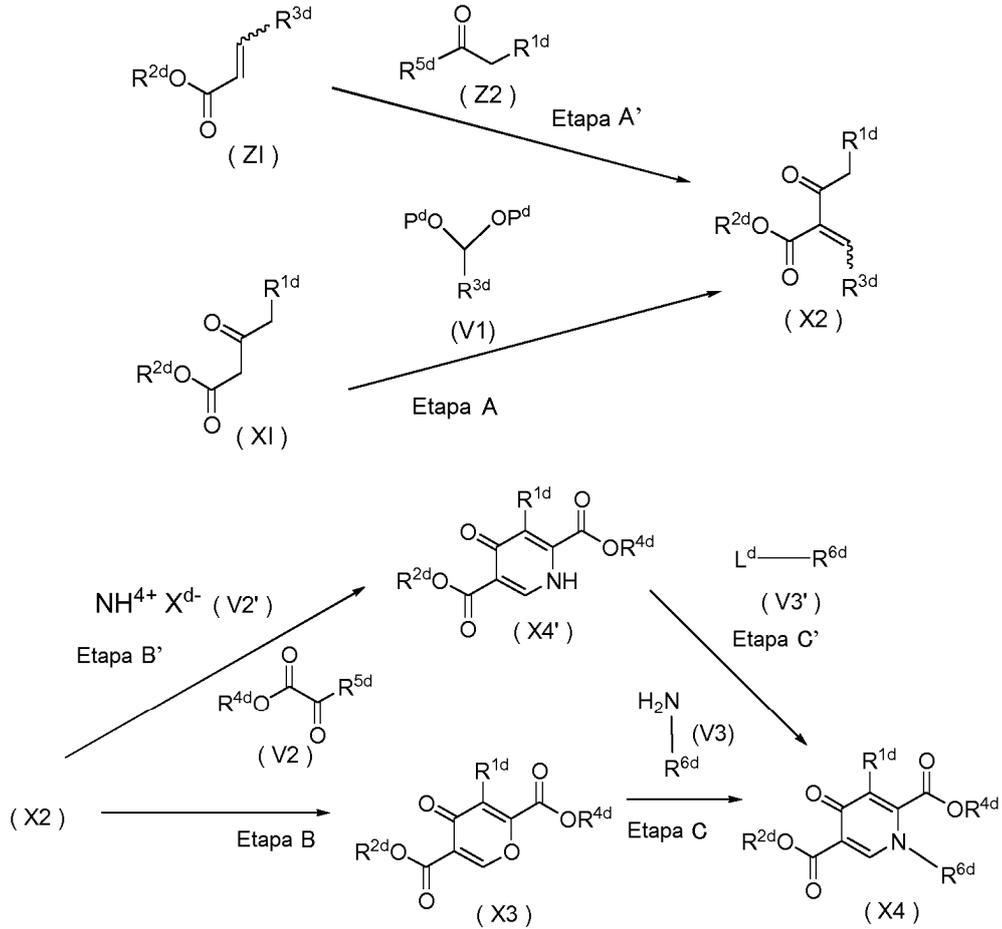
10 estos procedimientos de reacción para la obtención del compuesto (I) incluyen 16 u 11 etapas, respectivamente y son muy largos,
 el rendimiento total es bajo, siendo por tanto ineficiente,
 se usa una reacción altamente tóxica y perjudicial,
 se usa un reactivo caro,
 se usa un reactivo dañino para el medio ambiente.

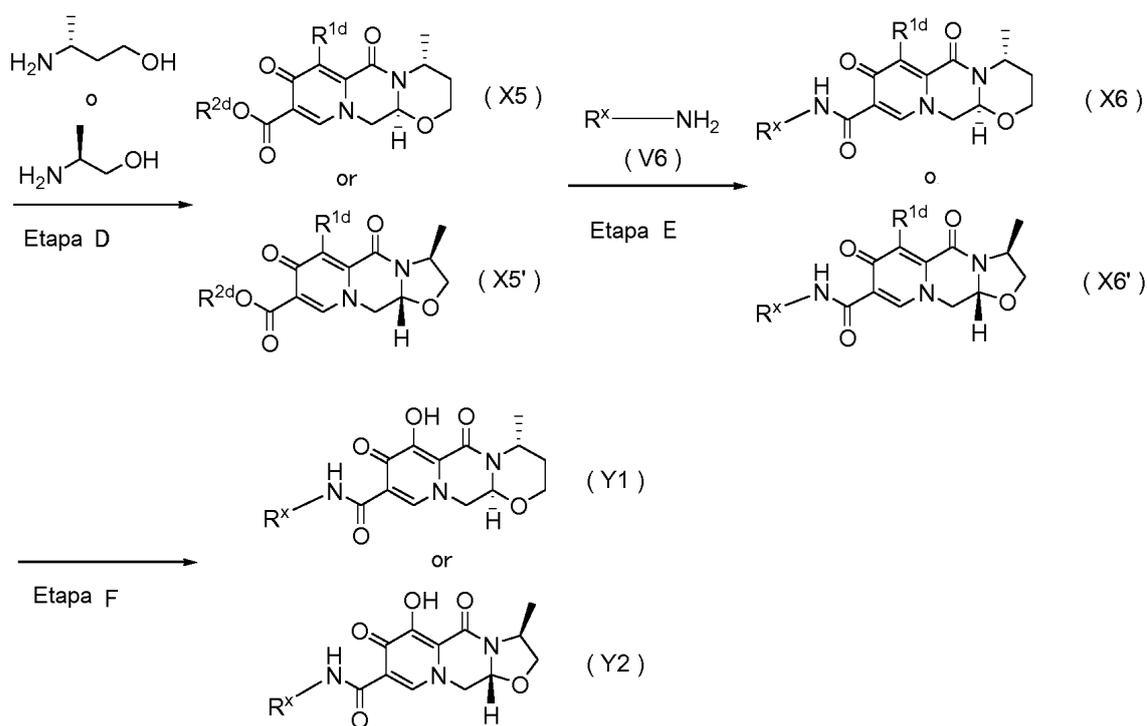
alquilsulfonilo inferior y alquilsulfonilamino inferior;

Sustituyente F: halógeno, hidroxilo, carboxi, amino, oxo, nitro, alquilo inferior, halógeno alquilo inferior, alquilo inferior y un grupo protector de amino)

Medios para resolver los problemas

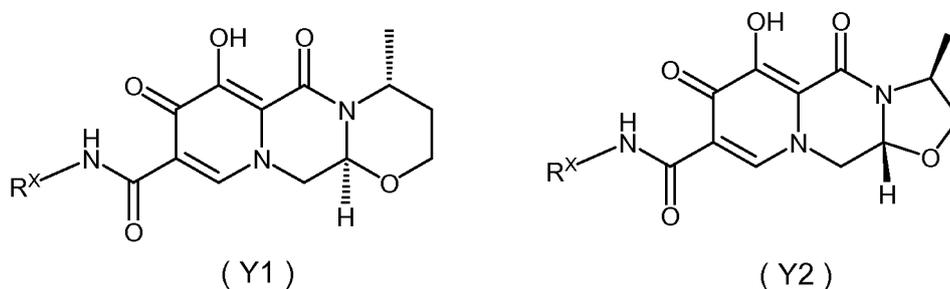
- 5 La presente invención proporciona los siguientes puntos, que se refieren a un procedimiento de producción mostrado por la siguiente fórmula de reacción:





(Punto 1)

Un procedimiento de producción de un compuesto mostrado por la fórmula (Y1) o la fórmula (Y2) o una sal del mismo:



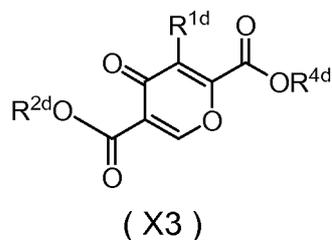
5

(en las que R^x es carbociclilo opcionalmente sustituido con sustituyente E, heterociclilo opcionalmente sustituido con sustituyente E, carbociclil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E o heterociclil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E y el sustituyente E es como se define a continuación) que comprende las etapas de:

10

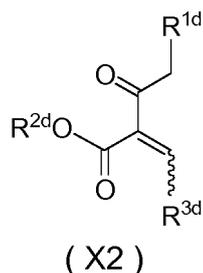
(Etapa C)

hacer reaccionar un compuesto mostrado por la fórmula (X3) o una sal del mismo:



15

(en la que R^{1d} es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E, carbociclil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E, heterociclil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E o $-\text{OSi}(\text{R}^{1e})_3$, los R^{1e} son cada uno independientemente alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E, carbociclilo opcionalmente sustituido con sustituyente E, heterociclilo opcionalmente sustituido con sustituyente E, carbociclil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E o heterociclil alquilo



(en la que,

- 5 R^{1d} y R^{2d} son como se han definido en el punto 1,
 R^{3d} es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E, $-N(R^{3e})_2$, o $-OR^{3e}$,
 los R^{3e} son cada uno independientemente alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E o dos
 R^{3e} en $-N(R^{3e})_2$ junto con el átomo de nitrógeno adyacente pueden formar un heterociclo y
 una línea ondulada significa la forma E y/o la forma Z o una mezcla de las mismas,

el sustituyente E se define como en el punto 1)
 con un compuesto mostrado por la fórmula (V2):



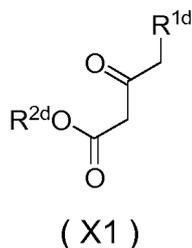
(en la que,

- 15 R^{4d} se define como en la reivindicación 1,
 R^{5d} es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E o $-O-SO_2-R^{5e}$,
 R^{5e} es alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E, carbociclilo opcionalmente sustituido con
 sustituyente E, heterociclilo opcionalmente sustituido con sustituyente E, carbociclil alquilo inferior
 opcionalmente sustituido con sustituyente E o heterociclil alquilo inferior sustituido con sustituyente E, y

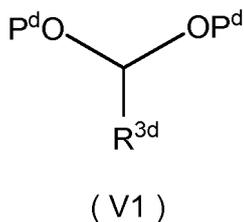
el sustituyente E es como se ha definido en el punto 1)
 para obtener el compuesto mostrado por la fórmula (X3) o una sal del mismo.

(Punto 3)

- 20 Un procedimiento de acuerdo con el punto 2, en el que el compuesto mostrado por la fórmula (X2) se obtiene
 haciendo reaccionar un compuesto mostrado por la fórmula (X1):



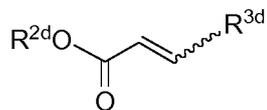
(en la que cada símbolo es como se ha definido en el punto 1) con un compuesto mostrado por la fórmula (V1):



- 25 (en la que P^d es alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E, y R^{3d} y el sustituyente E son como se
 han definido en el punto 2).

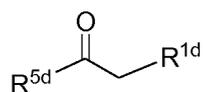
(Punto 4)

Un procedimiento de acuerdo con el punto 2, en el que el compuesto mostrado por la fórmula (X2) se obtiene haciendo reaccionar un compuesto mostrado por la fórmula (Z1):



(Z1)

- 5 (en la que cada símbolo es como se ha definido en el punto 2) con un compuesto mostrado por la fórmula (Z2):



(Z2)

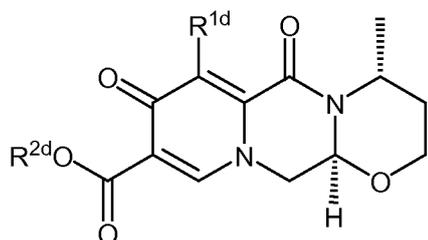
(en la que cada símbolo es como se ha definido en el punto 2).

(Punto 5)

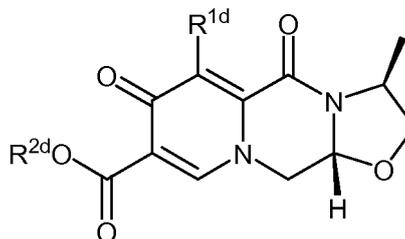
- 10 Un procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 4, que comprende una etapa de:

(Etapa E)

hacer reaccionar un compuesto mostrado por la fórmula (X5) o la fórmula (X5') o una sal del mismo:



(X5)



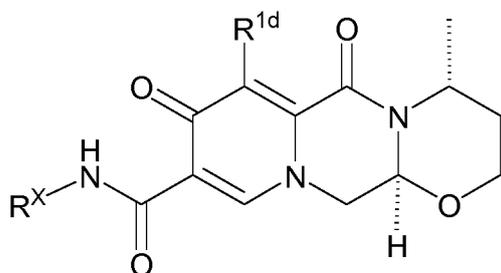
(X5')

- 15 (en las que cada símbolo es como se ha definido en el punto 1) con un compuesto mostrado por la fórmula (V6) o una sal del mismo:

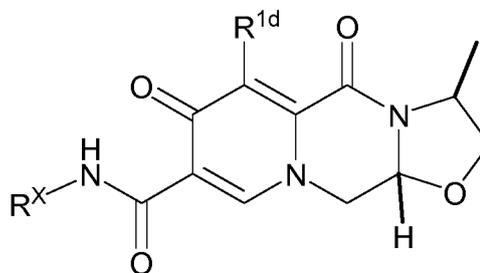


(en la que R^x es como se ha definido en el punto 1)

para obtener un compuesto mostrado por la fórmula (X6) o la fórmula (X6') o una sal del mismo:



(X6)



(X6')

- 20 (en las que cada símbolo es como se ha definido en el punto 1)

(Punto 6)

Un procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 2 a 5, en el que la Etapa B y la Etapa C se realizan

de forma continua.

(Punto 7)

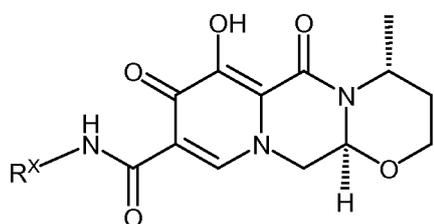
Un procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 5, en el que R^x es carbociclil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E.

5 (Punto 8)

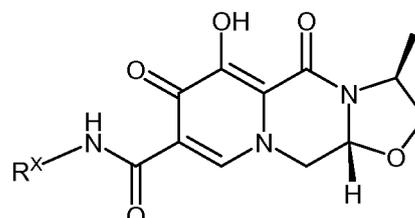
Un procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 5, en el que R^x es 2,4-difluorobencilo.

(Punto 9)

Un procedimiento de producción de un compuesto mostrado por la fórmula (Y1) o la fórmula (Y2) o una sal del mismo:



(Y1)



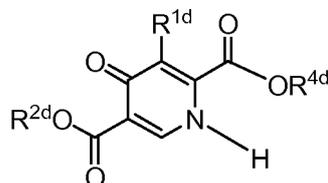
(Y2)

10

(en las que R^x es como se ha definido en el punto 1) que comprende las etapas de:

(Etapa C')

hacer reaccionar un compuesto mostrado por la fórmula (X4')



(X4')

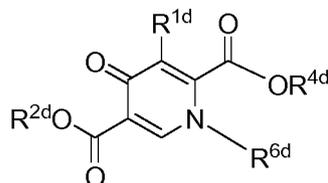
15

(en la que cada símbolo es como se ha definido en el punto 1) con un compuesto mostrado por la fórmula (V3')



20

(en la que R^{6d} es como se ha definido en el punto 1, L^d es un grupo saliente) para obtener un compuesto mostrado por la fórmula (X4) o una sal del mismo:

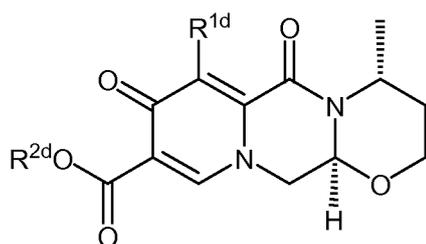


(X4)

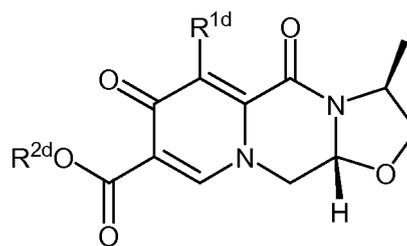
(en la que cada símbolo es como se ha definido en el punto 1); (Etapa D)

hacer reaccionar un compuesto mostrado por la fórmula (X4) o una sal del mismo con (*R*)-3-amino-butan-1-ol o (*S*)-2-amino-propan-1-ol para obtener un compuesto mostrado por la fórmula (X5) o la fórmula (X5')

25



(X5)



(X5')

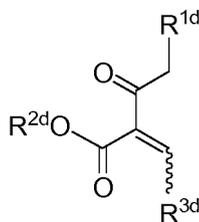
(en las que cada símbolo es como se ha definido en el punto 1).

(Punto 10)

- 5 Un procedimiento de acuerdo con el punto 9, en el que el compuesto mostrado por la fórmula (X4') o una sal del mismo se obtiene por la etapa B',

(Etapa B')

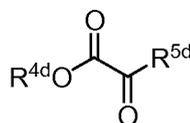
hacer reaccionar un compuesto mostrado por la fórmula (X2):



(X2)

- 10 (en la que cada símbolo es como se ha definido en el punto 2)

con un compuesto mostrado por la fórmula (V2):



(V2)

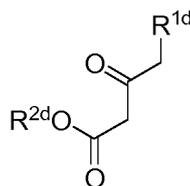
(en la que cada símbolo es como se ha definido en el punto 2) y un compuesto mostrado por la fórmula (V2'):



- 15 (en la que X^{d-} es un contra anión del catión amonio) para obtener un compuesto mostrado por la fórmula (X4') o una sal del mismo.

(Punto 11)

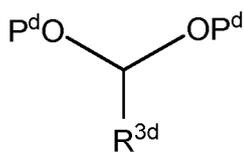
Un procedimiento de acuerdo con el punto 10, en el que el compuesto mostrado por la fórmula (X2) se obtiene haciendo reaccionar un compuesto mostrado por la fórmula (X1):



(X1)

20

(en la que cada símbolo es como se ha definido en el punto 1) con un compuesto mostrado por la fórmula (V1):

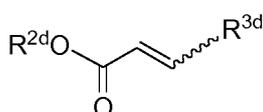


(V1)

(en la que P^d es alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E, y R^{3d} y el sustituyente E son como se han definido en el punto 2).

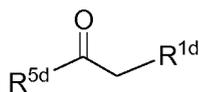
(Punto 12)

- 5 Un procedimiento de acuerdo con el punto 10, en el que el compuesto mostrado por la fórmula (X2) se obtiene haciendo reaccionar un compuesto mostrado por la fórmula (Z1):



(Z1)

(en la que cada símbolo es como se ha definido en el punto 2) con un compuesto mostrado por la fórmula (Z2):



(Z2)

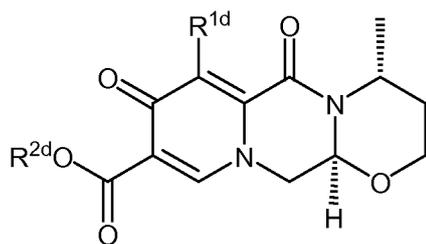
10

(en la que cada símbolo es como se ha definido en el punto 2).

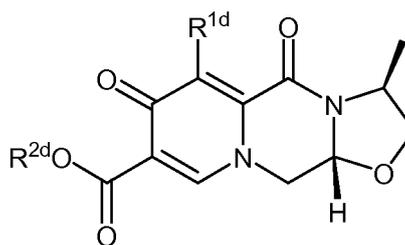
(Punto 13)

Un procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 9 a 12 que comprende una etapa de:

- 15 (Etapa E)
hacer reaccionar un compuesto mostrado por la fórmula (X5) o la fórmula (X5'):



(X5)



(X5')

(en las que cada símbolo es como se ha definido en el punto 1) con un compuesto mostrado por la fórmula (V6) o una sal del mismo:



20

(en la que R^x es como se ha definido en el punto 1) para obtener un compuesto mostrado por la fórmula (X6) o la fórmula (X6') o una sal del mismo:

sustituídos con un átomo de halógeno o más átomos de halógeno, idénticos o diferentes, en sus respectivas posiciones arbitrarias en los grupos alquilo.

El término "carbociclilo" significa un carbociclilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, preferentemente de 3 a 16 átomos de carbono, más preferentemente de 4 a 12 átomos de carbono y abarca cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, carbociclilo condensado no aromático y similares.

El "cicloalquilo" significa carbociclilo de 3 a 16 átomos de carbono, preferentemente de 3 a 12 átomos de carbono, más preferentemente de 4 a 8 átomos de carbono e incluye, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoilo y ciclodecilo.

El "cicloalquenilo" incluye un grupo que tiene uno o más dobles enlaces en una posición arbitraria en el anillo del cicloalquilo. Los ejemplos del mismo incluyen ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo y ciclohexadienilo.

El "arilo" abarca fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo y similares. En particular, se prefiere fenilo.

El "carbociclilo condensado no aromático" abarca un grupo en el que dos o más grupos cíclicos seleccionados entre el "cicloalquenilo", el "cicloalquilo" y el "arilo" descritos anteriormente están condensados. Los ejemplos del mismo incluyen indanilo, indenilo, tetrahidronaftilo, fluorenilo y adamantilo.

Los ejemplos de realizaciones preferidas de "carbociclilo" incluyen cicloalquilo, arilo y carbociclilo condensado no aromático. Los ejemplos específicos del mismo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y fenilo.

Los restos carbociclilo del "carbociclil alquilo inferior", "carbociclil alquilo inferior", "carbociclil alquilo inferior", "carbociclil alquilamino inferior", "carbociclil alquilamino inferior", "carbociclil alquilo inferior", "carbociclil alquilo inferior" y "carbociclil alquilo inferior" son también los mismos que el "carbociclilo" descrito anteriormente. En este contexto, el "carbociclil alquilo inferior" en las realizaciones particularmente preferidas es bencilo.

Los ejemplos de realizaciones preferidas de "carbociclil alquilo inferior" incluyen benciloxi.

Los ejemplos de realizaciones preferidas de "carbociclil alquilo inferior" incluyen benciltio.

Los ejemplos de realizaciones preferidas de "carbociclil alquilamino inferior" incluyen bencilamino.

Los ejemplos de realizaciones preferidas de "carbocicliloxi" incluyen feniloxi.

Los ejemplos de realizaciones preferidas de "carbociclilcarbonilo" incluyen fenilcarbonilo.

Los ejemplos de realizaciones preferidas de "carbociclilaminocarbonilo" incluyen fenilaminocarbonilo.

El término "heterociclilo" abarca un heterociclilo que tiene, en el anillo, uno o más heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados arbitrariamente entre O, S y N, tal como heteroarilo, heterociclilo no aromático, heterociclilo condensado bicíclico y heterociclilo condensado tricíclico.

Los ejemplos de "heteroarilo" incluyen un ciclilo aromático de 5 a 6 miembros tal como pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazolilo, triazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, tiazolilo y tiadiazolilo.

Los ejemplos del "heterociclilo no aromático" incluyen dioxanilo, tiiranilo, oxiranilo, oxetanilo, oxatolanilo, azetidino, tianilo, tiazolidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, morfolino, tiomorfolino, tiomorfolino, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo, dihidrotiazolilo, tetrahidrotiazolilo, tetrahidroisotiazolilo, dihidrooxazinilo, hexahidroazepinilo, tetrahidroazepinilo, tetrahidropiridazinilo, hexahidropirimidinilo y dioxolanilo.

Los ejemplos del "heterociclilo condensado bicíclico" incluyen indolilo, isoindolilo, indazolilo, indolizino, indolinilo, isoindolinilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, purinilo, pteridinilo, benzopirranilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, bencisotiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, benzotriazolilo, tienopiridilo, tienopirrolilo, tienopirazolilo, tienopirazinilo, furopirrolilo, tienotienilo, imidazopiridilo, pirazolopiridilo, tiazolopiridilo, pirazolopirimidinilo, pirazolotriazinilo, piridazolopiridilo, triazolopiridilo, imidazotiazolilo, pirazinopiridazinilo, quinazolinilo, quinolilo, isoquinolilo, naftiridinilo, dihidrotiazolopirimidinilo, tetrahidroquinolilo, tetrahidroisoquinolilo, dihidrobenzofurilo, dihidrobenzoxazinilo, dihidrobencimidazolilo, tetrahidrobenzotienilo, tetrahidrobenzofurilo, benzodioxolilo, benzodioxonilo, cromanilo, cromenilo, octahidrocromenilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidrobenzooxedinilo, dihidrobenzodioxepinilo y dihidrotienodioxinilo.

Los ejemplos del "heterociclilo condensado tricíclico" incluyen carbazolilo, acridinilo, xantenilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, dibenzofurilo, imidazoquinolilo y tetrahidrocarbazolilo.

Los ejemplos de realizaciones preferidas de "heterociclilo" incluyen un heteroarilo o heterociclilo no aromático de 5 a 6 miembros y heterociclilo condensado tricíclico.

5 Los restos heterociclilo de "heterociclil alquilo inferior", "heterociclil alquilo inferior", "heterociclil alquilo inferior", "heterociclil alquilamino inferior", "heterocicliloxi", "heterociclilcarbonilo" y "heterociclilaminocarbonilo" son también los mismos que el "heterociclilo" descrito anteriormente. En este contexto, el "heterociclil alquilo inferior" en realizaciones particularmente preferidas es piridilmetilo.

Los ejemplos de realizaciones preferidas de "heterociclil alquilo inferior" incluyen piridilmetiloxi.

Los ejemplos de realizaciones preferidas de "heterociclil alquilo inferior" incluyen piridilmetilitio.

Los ejemplos de realizaciones preferidas de "heterociclil alquilamino inferior" incluyen piridilmetilamino.

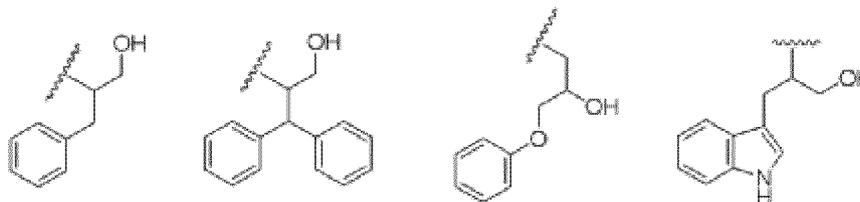
10 Los ejemplos de realizaciones preferidas de "heterocicliloxi" incluyen piridiloxi.

Los ejemplos de realizaciones preferidas de "heterociclilcarbonilo" incluyen piridilcarbonilo.

Los ejemplos de realizaciones preferidas de "heterociclilaminocarbonilo" incluyen piridilaminocarbonilo.

15 La frase "la Etapa B y la Etapa C se realizan de forma continua" significa que después de la finalización de la Etapa B, se realiza la Etapa C sin realizar la operación de aislamiento (por ejemplo, la cristalización y la recolección por filtración y la destilación), la operación de extracción ni la purificación por cromatografía en columna del producto de la Etapa B. La Etapa B y la Etapa C pueden realizarse en el mismo o diferentes reactores.

20 La expresión "alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" significa que el "alquilo inferior" está sin sustituir o está unido a uno o más sustituyentes químicamente aceptables seleccionados entre el sustituyente E. Cuando el alquilo inferior está unido a una pluralidad de sustituyentes, estos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes unos de otros. Los ejemplos de los mismos incluyen metilo, fluorometilo, trifluorometilo, clorodifluorometilo, y



25 La expresión "carbociclilo opcionalmente sustituido con sustituyente E" significa que el "carbociclilo" está sin sustituir o está unido a uno o más sustituyentes químicamente aceptables seleccionados entre el sustituyente E. Cuando el carbociclilo está unido a una pluralidad de sustituyentes, estos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes unos de otros. El "carbociclilo opcionalmente sustituido con sustituyente E" abarca, por ejemplo, fluorofenilo, difluorofenilo y metoxifluorofenilo.

30 La expresión "carbociclil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" significa que el "carbociclilo" y/o el "alquilo inferior" están sin sustituir o están unidos a uno o más sustituyentes químicamente aceptables seleccionados entre el sustituyente E. Cuando el carbociclilo y/o el alquilo inferior está unido a una pluralidad de sustituyentes, estos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes unos de otros. El "carbociclil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" abarca, por ejemplo, 4-fluorobencilo, 2,4-difluorobencilo, 4-metoxi-2-fluorobencilo y 4-metoxifenildifluorometilo.

35 Las expresiones "alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E", "carbociclil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E", "heterociclil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" y "alqueno inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" también se definen de forma similar.

40 La expresión "carbociclilo opcionalmente sustituido con sustituyente F" significa que el "carbociclilo" está sin sustituir o está unido a uno o más sustituyentes químicamente aceptables seleccionados entre el sustituyente F. Cuando el carbociclilo está unido a una pluralidad de sustituyentes, estos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes unos de otros. El "carbociclilo opcionalmente sustituido con sustituyente F" abarca, por ejemplo, fluorofenilo, difluorofenilo y metoxifluorofenilo.

45 La expresión "carbociclil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente F" significa que el resto "carbociclilo" está sin sustituir o está unido a uno o más sustituyentes químicamente aceptables seleccionados entre el sustituyente F. Cuando el resto carbociclilo está unido a una pluralidad de sustituyentes, estos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes unos de otros. El "carbociclil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente F" abarca, por ejemplo, fluorobenciloxi, difluorobenciloxi y metoxifluorobenciloxi.

Las expresiones "heterociclilo opcionalmente sustituido con sustituyente F", "heterociclil alquilo inferior

opcionalmente sustituido por sustituyente F", "carbocicliil alquiltio inferior opcionalmente sustituido con sustituyente F", "heterocicliil alquiltio inferior opcionalmente sustituido con sustituyente F", "carbocicliil alquilamino inferior opcionalmente sustituido con sustituyente F", "heterocicliil alquilamino inferior opcionalmente sustituido con sustituyente F", "carbocicliiloxi opcionalmente sustituido con sustituyente yente F", "heterocicliiloxi opcionalmente sustituido con sustituyente F", "carbocicliilcarbonilo opcionalmente sustituido con sustituyente F", "heterocicliilcarbonilo opcionalmente sustituido con sustituyente F", "carbocicliilaminocarbonilo opcionalmente sustituido con sustituyente F" y "heterocicliilaminocarbonilo opcionalmente sustituido con sustituyente F" también se definen de forma similar.

La frase "dos R^{3e} en $-N(R^{3e})_2$ junto con el átomo de nitrógeno adyacente pueden formar un heterociclo" abarca, por ejemplo, las fórmulas que se muestran a continuación:



El "grupo protector de amino" puede ser cualquier general grupo protector para el grupo amino y se ejemplifica mediante los grupos protectores de amino descritos en, por ejemplo, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Theodora W Greene (John Wiley & Sons). El "grupo protector de amino" es preferentemente un grupo terc-butiloxycarbonilo o benciloxycarbonilo.

El "grupo protector de carboxilo" puede ser cualquier grupo protector general para el grupo carboxilo y se ejemplifica mediante los grupos protectores carboxilo descritos en, por ejemplo, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Theodora W Greene (John Wiley & Sons). Los ejemplos preferidos de los mismos incluyen los grupos metilo, etilo, terc-butilo, metoximetilo, alilo, bencilo y p-metoxibencilo.

Los ejemplos del "contra anión del catión amonio" representados por X^d incluyen halógeno-, CH_3COO^- , $HCOO^-$, NO_3^- , BF_4^- , PF_6^- , HO^- , $PhSO_3^-$, $CH_3-Ph-SO_3^-$, $-CH_3-SO_3^-$, PO_4^{3-} , SO_4^{2-} y HSO_4^- . El "contra anión del catión amonio" es preferentemente halógeno-, CH_3COO^- , NO_3^- o SO_4^{2-} . En el caso de un anión divalente o trivalente, el contra anión representa que cada catión NH_4^+ está en un estado no cargado por la unión de dos o tres moléculas de los mismos. Los ejemplos específicos de $NH_4^+X^d$ incluyen $NH_4^+Cl^-$, $NH_4^+CH_3COO^-$, $(NH_4^+)_2SO_4^{2-}$ y $(NH_4^+)_3PO_4^{3-}$.

El "grupo saliente" se refiere a un sustituyente que se elimina a través de reacción nucleófila. Los ejemplos del mismo incluyen halógeno, $-O-SO_2-CH_3$, $-O-SO_2-CF_3$, $-O-SO_2Ph$ y $-O-SO_2Ph-CH_3$. El "grupo saliente" es preferentemente halógeno.

(En este contexto, Ph representa un grupo fenilo).

Los ejemplos de la sal incluyen sales básicas o sales ácidas.

Los ejemplos de las sales básicas incluyen: sales de metales alcalinos tales como sal de sodio, sal de potasio y sal de litio, sales de metales alcalinotérreos tales como sal de calcio y sal de magnesio; sal de amonio; sales de aminas alifáticas, tales como sal de trimetilamina, sal de trietilamina, sal de dicitlohexilamina, sal de etanolamina, sal de dietanolamina, sal de trietanolamina, sal de procaína, sal de meglumina, sal de dietanolamina y sal de etilendiamina; sales de aralquilamina tales como N,N-dibencilletilendiamina y sal de benetamina; sales de aminas aromáticas heterocíclicas tales como sal de piridina, sal de picolina, sal de quinolina y sal de isoquinolina; sales de amonio cuaternario tales como sal de tetrametilamonio, sal de tetraetilamonio, sal de benciltrimetilamonio, sal de benciltrietilamonio, sal de benciltributilamonio, sal de metiltrioctilamonio y sal de tetrabutilamonio; y sales de aminoácidos básicos tales como sal de arginina y sal de lisina.

Los ejemplos de las sales ácidas incluyen: sales de ácidos inorgánicos tales como clorhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, carbonato, bicarbonato y perclorato; sales de ácidos orgánicos tales como acetato, propionato, lactato, maleato, fumarato, tartrato, malato, citrato y ascorbato; sulfonatos tales como metanosulfonato, isetionato, bencenosulfonato, y p-toluenosulfonato; y aminoácidos ácidos tales como aspartato y glutamato.

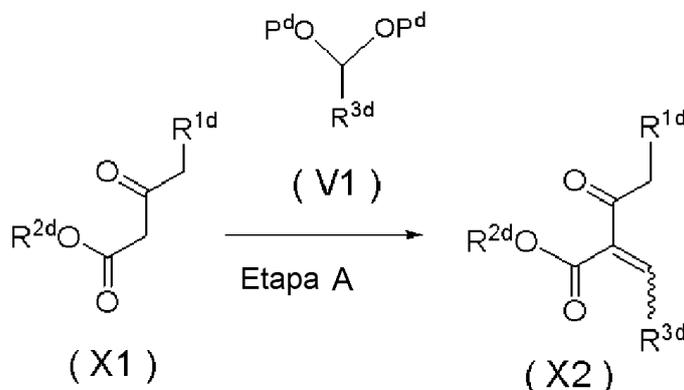
La sal derivada del grupo carboxilo o hidroxilo es preferentemente una sal básica, más preferentemente una sal de metal alcalino. Los ejemplos particularmente preferidos de la sal incluyen sal de sodio, sal de litio y sal de potasio. El ejemplo más preferido de la sal incluye la sal de sodio.

La sal derivada del sitio amina es preferentemente una sal ácida, más preferentemente una sal de ácido inorgánico. Los ejemplos de sales preferidas incluyen clorhidrato y sulfato.

En lo sucesivo en el presente documento, se describirá el procedimiento de producción de la presente invención. (Etapa A)

Esta etapa es la etapa de hacer reaccionar el compuesto (X1) con el compuesto (V1) para obtener una solución que contiene el compuesto (X2), como se muestra a continuación en la fórmula de reacción.

En este contexto, la "solución" significa compuesto (X2) en un estado disuelto y también abarca el compuesto (X2) en una forma de suspensión o pasta en la que el compuesto se dispersa sin disolverse completamente. Esto es cierto para la descripción a continuación y la "solución" de acuerdo con la presente memoria descriptiva abarca las formas de suspensión y pasta.



5

(en la que cada símbolo es como se ha definido anteriormente).

El compuesto (X1) puede ser un reactivo disponible en el mercado o puede obtenerse mediante un procedimiento conocido en la técnica.

10 Cuando R^{1d} es halógeno, la reacción de sustitución nucleófila puede realizarse, si se desea, en presencia de una base, en un disolvente complementado con un reactivo alcohólico tal como un alcohol inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E, un alcohol de carbocicliil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E, un alcohol de heterocicliil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E o $(\text{R}^{1e})_3\text{Si-OH}$ para obtener el compuesto (X1) en el que R^{1d} es alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E, carbocicliil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E, heterocicliil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E o $-\text{OSi}(\text{R}^{1e})_3$.

15

Los ejemplos del "alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" representado por R^{1d} incluyen metoxi, etoxi, isopropoxi, triclorometoxi y trifluorometoxi. Se prefiere metoxi.

Los ejemplos del "carbocicliil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" representado por R^{1d} incluyen benciloxi, fenetilo, 2,4-difluorobenciloxi y 4-metoxibenciloxi. Se prefiere benciloxi.

20 Los ejemplos del "heterocicliil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" representado por R^{1d} incluyen piridilmetilo.

R^{1d} en las realizaciones preferidas es hidrógeno, cloro, bromo, metoxi o benciloxi.

Cuando R^{1d} es $-\text{OSi}(\text{R}^{1e})_3$, R^{1e} en realizaciones preferidas es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, terc-butilo o similares.

25 Los ejemplos del "alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" representado por R^{2d} incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y terc-butilo.

Los ejemplos del "carbocicliil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" representado por R^{2d} incluyen bencilo y 4-metoxibencilo.

Los ejemplos del "heterocicliil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" representado por R^{2d} incluyen piridilmetilo.

30 R^{2d} en realizaciones preferidas es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, terc-butilo, bencilo, 4-metoxibencilo o similares.

El disolvente de la reacción utilizado en la reacción de sustitución nucleófila para obtener el compuesto (X1) es preferentemente un disolvente aprótico. Los ejemplos del mismo incluyen acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico, diclorometano, cloroformo, tolueno, xileno, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilimidazolidinona y disolventes mixtos de los mismos.

35 La base puede ser cualquier base capaz de desprotonar el reactivo alcohólico. Los ejemplos de los mismos incluyen n-butil-litio, terc-butil-litio, terc-butóxido de sodio, t-butóxido de potasio, terc-pentóxido de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, hidruro de sodio, diisopropilamida de litio y bis(trimetilsilil)amida de litio.

La cantidad de la base es aproximadamente de 1,0 a 3,0 equivalentes molares con respecto al compuesto (X1) en el que R^{1d} es halógeno.

La cantidad de reactivo alcohólico es aproximadamente de 0,5 a 1,5 equivalentes molares con respecto al compuesto (X1) en el que R^{1d} es halógeno.

La temperatura de reacción es por lo general de 0 °C a la temperatura de reflujo, preferentemente de la temperatura ambiente a 50 °C.

- 5 El tiempo de reacción es por lo general de 10 minutos a 50 horas, preferentemente de 1 a 4 horas.

El compuesto (V1) puede obtenerse como un reactivo disponible en el mercado o mediante un procedimiento conocido en la técnica.

Los ejemplos del "alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" representado por P^d incluyen metilo, etilo y trifluorometilo. P^d en realizaciones preferidas es metilo.

- 10 Los ejemplos del "alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" representado por R^{3d} incluyen metoxi y etoxi.

Cuando R^{3d} es -N(R^{3e})₂, los ejemplos del "alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" representado por R^{3e} incluyen metilo, etilo y trifluorometilo.

R^{3d} en realizaciones preferidas es -N(CH₃)₂, -OCH₃ o pirrolidinilo.

- 15 Los ejemplos del disolvente de la reacción incluyen acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico, diclorometano, cloroformo, tolueno, xileno, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilimidazolidinona y disolventes mixtos de los mismos.

La cantidad del compuesto (V1) utilizada es aproximadamente de 1,0 a 3,0 equivalentes molares con respecto al compuesto (X1) o puede usarse el compuesto (V1) como disolvente.

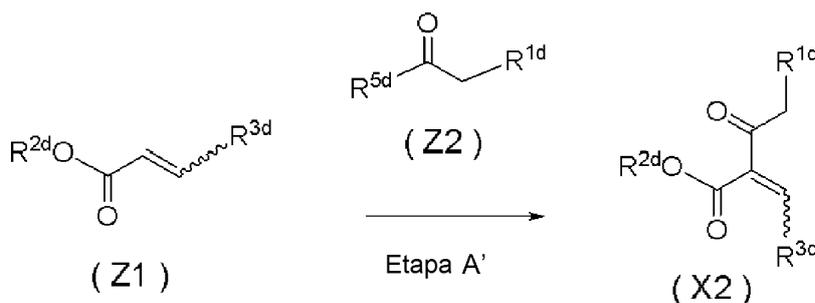
- 20 La temperatura de reacción es por lo general de 0 °C a la temperatura de reflujo, preferentemente la temperatura ambiente.

El tiempo de reacción es por lo general de 30 minutos a 50 horas, preferentemente de 2 a 8 horas.

El compuesto (X2) puede aislarse mediante un procedimiento de purificación general (extracción, destilación, cromatografía en columna, cristalización, etc.) o también puede utilizarse en la siguiente reacción sin ser aislado.

- 25 (Etapa A')

El compuesto (X2) puede obtenerse a través de la siguiente reacción:



(en la que R^{5d} es halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E o -O-SO₂-R^{5e}; y cada uno de los otros símbolos es como se ha definido anteriormente).

- 30 El compuesto (Z1) puede ser un reactivo disponible en el mercado o pueden obtenerse mediante un procedimiento conocido en la técnica.

Los ejemplos del "alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" representado por R^{2d} incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y terc-butilo.

- 35 Los ejemplos del "carbociclil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" representado por R^{2d} incluyen bencilo y 4-metoxibencilo.

Los ejemplos del "heterociclil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" representado por R^{2d} incluyen piridilmetilo.

R^{2d} en las realizaciones preferidas es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, terc-butilo, bencilo, 4-metoxibencilo o similares.

Los ejemplos del "alquiloxi inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" representado por R^{3d} incluyen metoxi y etoxi.

Cuando R^{3d} es -N(R^{3e})₂, los ejemplos del "alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" representado por R^{3e} incluyen metilo, etilo y trifluorometilo.

- 5 R^{3d} en realizaciones preferidas es -N(CH₃)₂, -OCH₃ o pirrolidinilo.

El compuesto (Z2) puede ser un reactivo disponible en el mercado o puede obtenerse mediante un procedimiento conocido en la técnica.

Los ejemplos del "alquiloxi inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" representado por R^{1d} incluyen metoxi, etoxi, isopropoxi, triclorometoxi y trifluorometoxi. Se prefiere metoxi.

- 10 Los ejemplos del "carbociclil alquiloxi inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" representado por R^{1d} incluyen benciloxi, fenetiloxi, 2,4-trifluorobenciloxi y 4-metoxibenciloxi. Se prefiere benciloxi.

Los ejemplos del "heterociclil alquiloxi inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" representado por R^{1d} incluyen piridilmetiloxi.

R^{1d} en realizaciones preferidas es hidrógeno, cloro, bromo, metoxi o benciloxi.

- 15 Los ejemplos de realizaciones preferidas de R^{5d} incluyen cloro, bromo, metoxi, etoxi, metanosulfonilo, trifluorometanosulfonilo y p-toluenosulfonilo.

Los ejemplos del disolvente de la reacción incluyen acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico, diclorometano, cloroformo, tolueno, xileno, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilimidazolidinona y disolventes mixtos de los mismos.

- 20 La cantidad del compuesto (Z2) utilizada es aproximadamente de 1,0 a 3,0 equivalentes molares con respecto al compuesto (Z1).

La temperatura de reacción por lo general es de -10 °C a la temperatura de reflujo, preferentemente la temperatura ambiente.

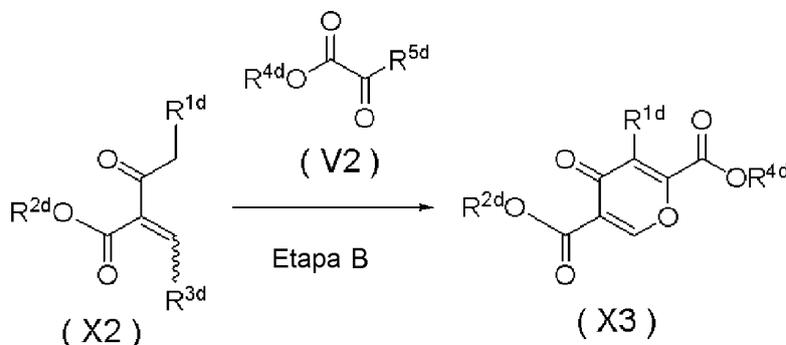
El tiempo de reacción es por lo general de 10 minutos a 10 horas, preferentemente de 1 a 4 horas.

- 25 Se añade amina terciaria, si es necesario. Los ejemplos de la amina terciaria incluyen piridina, trietilamina, dimetilaminopiridina y N-metilmorfolina.

El compuesto (X2) puede aislarse mediante un procedimiento de purificación general (extracción, destilación, cromatografía en columna, cristalización, etc.) o también puede utilizarse en la siguiente reacción sin ser aislado.

(Etapa B)

- 30 Esta etapa es la etapa de hacer reaccionar el compuesto (X2) con el compuesto (V2), si se desea en presencia de una base, para obtener una solución que contiene el compuesto (X3) o una sal del mismo, como se muestra a continuación en la fórmula de reacción:

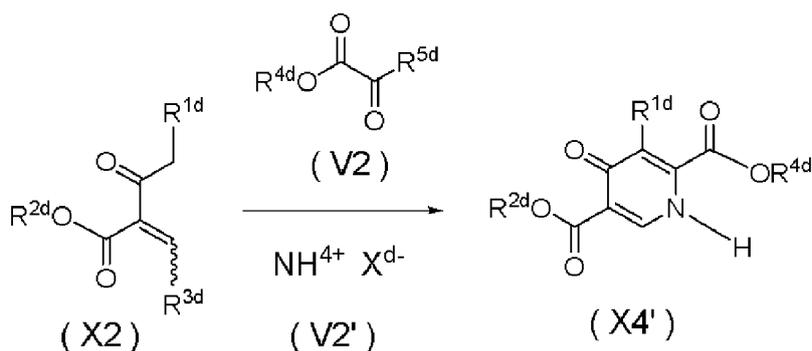


(en la que cada símbolo es como se ha definido anteriormente).

- 35 Los ejemplos del "alquiloxi inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" representado por R^{1d} incluyen metoxi, etoxi, isopropoxi, triclorometoxi y trifluorometoxi. Se prefiere metoxi.

Los ejemplos del "carbociclil alquiloxi inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" representado por R^{1d} incluyen benciloxi, fenetiloxi, 2,4-trifluorobenciloxi y 4-metoxibenciloxi. Se prefiere benciloxi.

- Los ejemplos del "heterociclil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" representado por R^{1d} incluyen piridilmetiloxi.
- R^{1d} en realizaciones preferidas es hidrógeno, cloro, bromo, metoxi o benciloxi.
- 5 Los ejemplos del "alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" representado por R^{2d} incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y terc-butilo.
- Los ejemplos del "carbociclil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" representado por R^{2d} incluyen bencilo y 4-metoxibencilo.
- Los ejemplos del "heterociclil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" representado por R^{2d} incluyen piridilmetilo.
- 10 R^{2d} en realizaciones preferidas es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, terc-butilo, bencilo, 4-metoxibencilo o similares.
- Los ejemplos del "alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" representado por R^{3d} incluyen metoxi y etoxi.
- Los ejemplos del "alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" representado por R^{3e} incluyen metilo, etilo y trifluorometilo.
- 15 R^{3d} en realizaciones preferidas es -N(CH₃)₂, -OCH₃ o pirrolidinilo.
- El compuesto (V2) puede obtenerse como un reactivo disponible en el mercado o mediante un procedimiento conocido en la técnica.
- Los ejemplos del "alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" representado por R^{4d} incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y terc-butilo.
- 20 Los ejemplos del "carbociclil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" representado por R^{4d} incluyen bencilo y 4-metoxibencilo.
- Los ejemplos del "heterociclil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" representado por R^{4d} incluyen piridilmetilo.
- 25 Los ejemplos de realizaciones preferidas de R^{4d} incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, terc-butilo, bencilo y 4-metoxibencilo. En particular, se prefiere metilo o etilo.
- Los ejemplos de realizaciones preferidas de R^{5d} incluyen cloro, bromo, metoxi, etoxi, acetoxi, metanosulfonilo, trifluorometanosulfonilo y p-toluenosulfonilo. En particular, se prefiere cloro, metoxi o etoxi.
- Los ejemplos del disolvente de la reacción incluyen acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, xileno, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilimidazolidinona, N-metilmorfolina, N-metilpirrolidinona y disolventes mixtos de los mismos.
- 30 Los ejemplos de la base incluyen n-butil-litio, terc-butil-litio, terc-butóxido de sodio, t-butóxido de potasio, terc-pentóxido de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, hidruro de sodio, diisopropilamida de litio y bis(trimetilsilil)amida de litio.
- 35 La cantidad de la base utilizada es de aproximadamente 1,0 a 5,0 equivalentes molares con respecto al compuesto (X2).
- La cantidad del compuesto (V2) utilizada es de aproximadamente 1,5 a 5,0 equivalentes molares con respecto al compuesto (X2) o puede utilizarse el compuesto (V2) como disolvente.
- La temperatura de reacción es por lo general de -80 °C a la temperatura de reflujo, preferentemente de -20 °C a 50 °C.
- 40 El tiempo de reacción es por lo general de 30 minutos a 50 horas, preferentemente de 2 a 12 horas.
- El compuesto (X3) puede aislarse mediante un procedimiento general de purificación (extracción, destilación, cromatografía en columna, cristalización, etc.) o también puede utilizarse en la siguiente reacción sin ser aislado. Preferentemente, el compuesto (X3) se aísla en forma de cristales libres de impurezas mediante cristalización.
- (Etapa B')
- 45 Esta etapa es la etapa de hacer reaccionar el compuesto (X2) con el compuesto (V2) y el compuesto (V2'), si se desea en presencia de una base, para obtener el compuesto (X4') o una sal del mismo como se muestra a continuación en la fórmula de reacción:



Etapa B'

(en la que cada símbolo es como se ha definido anteriormente)

Los ejemplos y realizaciones preferidas de R^{1d} , R^{2d} , R^{3d} , R^{4d} y R^{5d} en las fórmulas (X2) y (V2) son los mismos que anteriormente.

- 5 Los ejemplos del disolvente de la reacción incluyen acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, xileno, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilimidazolidinona, N-metilmorfolina, N-metilpirrolidinona y disolventes mixtos de los mismos.

- 10 Los ejemplos de la base incluyen n-butil-litio, terc-butil-litio, terc-butóxido de sodio, t-butóxido de potasio, terc-pentóxido de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, hidruro de sodio, diisopropilamida de litio y bis(trimetilsilil)amida de litio.

La cantidad de la base utilizada es de aproximadamente 1,0 a 5,0 equivalentes molares con respecto al compuesto (X2).

La cantidad del compuesto (V2) utilizada es de aproximadamente 1,0 a 3,0 equivalentes molares con respecto al compuesto (X2) o pueden utilizarse el compuesto (V2) como disolvente.

- 15 La temperatura de reacción es por lo general de $-80\text{ }^\circ\text{C}$ a la temperatura de reflujo, preferentemente de $-20\text{ }^\circ\text{C}$ a $30\text{ }^\circ\text{C}$.

El tiempo de reacción es por lo general de 10 minutos a 10 horas, preferentemente de 30 minutos a 4 horas.

Posteriormente, se añade compuesto (V2') a la solución de reacción y se hace reaccionar con la misma.

- 20 Los ejemplos del compuesto (V2') incluyen acetato de amonio, cloruro de amonio, bromuro de amonio, sulfato de amonio, bisulfato de amonio, formiato de amonio, nitrato de amonio, hidróxido de amonio, fosfato de amonio, $\text{NH}_4^+\text{BF}_4^-$, $\text{NH}_4^+\text{PF}_6^-$, $\text{NH}_4^+\text{Ph-SO}_3^-$, $\text{NH}_4^+\text{CH}_3\text{Ph-SO}_3^-$ y $\text{NH}_4^+\text{CH}_3\text{-SO}_3^-$. El compuesto (V2') es preferentemente acetato de amonio, cloruro de amonio, sulfato de amonio, bisulfato de amonio o formiato de amonio. (En este contexto, Ph representa un grupo fenilo).

- 25 La cantidad del compuesto (V2') utilizada es de aproximadamente 1,0 a 3,0 equivalentes molares con respecto al compuesto (X2).

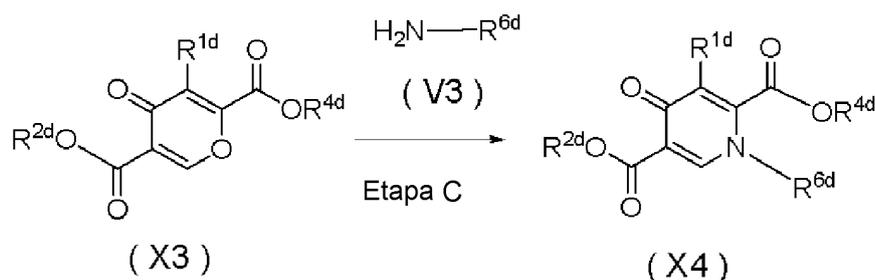
La temperatura de reacción es por lo general de $0\text{ }^\circ\text{C}$ a la temperatura de reflujo, preferentemente de $20\text{ }^\circ\text{C}$ a $80\text{ }^\circ\text{C}$.

El tiempo de reacción es por lo general de 10 minutos a 10 horas, preferentemente de 30 minutos a 4 horas.

- 30 El compuesto (X4') puede aislarse mediante un procedimiento de purificación general (extracción, destilación, cromatografía en columna, cristalización, etc.) o también puede utilizarse en la siguiente reacción sin ser aislado. Preferentemente, el compuesto (X4') se aísla en forma de cristales libres de impurezas mediante cristalización.

(Etapa C)

Esta etapa es la etapa de hacer reaccionar el compuesto (X3) o una sal del mismo con el compuesto (V3) o una sal del mismo para obtener el compuesto (X4) o una sal del mismo, como se muestra a continuación en la fórmula de reacción:

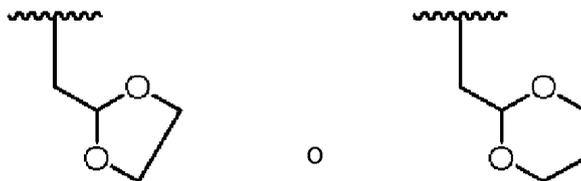


(en la que cada símbolo es como se ha definido anteriormente).

Los ejemplos y realizaciones preferidas de R^{1d} , R^{2d} y R^{4d} en la fórmula (X3) son los mismos que los descritos anteriormente en la Etapa B.

- 5 El compuesto (V3) puede obtenerse como un reactivo disponible en el mercado o mediante un procedimiento conocido en la técnica.

Los ejemplos del "alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" representado por R^{6d} incluyen $\text{HC}(=\text{O})-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{OH})_2-\text{CH}_2-$, $\text{CH}_3\text{O}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$, dimetoxietilo, dietoxietilo, $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$,



- 10 Los ejemplos del "alqueno inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" representado por R^{6d} incluyen $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-$.

Los ejemplos del disolvente de la reacción incluyen acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, xileno, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilimidazolidinona, N-metilmorfolina, N-metilpirrolidinona, metanol, etanol, isopropanol y disolventes mixtos de los mismos.

- 15 La cantidad del compuesto (V3) utilizada es aproximadamente de 1,0 a 2,0 equivalentes molares con respecto al compuesto (X3).

La temperatura de reacción es por lo general de 0°C a la temperatura de reflujo, preferentemente de 20°C a 70°C .

El tiempo de reacción es por lo general de 30 minutos a 50 horas, preferentemente de 2 a 12 horas.

- 20 Cuando R^{6d} en el compuesto formado (X4) no es un grupo aldehído o un grupo que tiene un equivalente del mismo, tal como $\text{HC}(=\text{O})-\text{CH}_2-$, $\text{CH}_3\text{O}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$ o $\text{CH}(\text{OH})_2-\text{CH}_2-$, este resto puede convertirse en $\text{HC}(=\text{O})-\text{CH}_2-$, $\text{CH}_3\text{O}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$ o $\text{CH}(\text{OH})_2-\text{CH}_2-$, que es un grupo aldehído o un grupo que tiene un equivalente del mismo, mediante procedimientos de desprotección para grupos protectores en grupos aldehído descritos en *Protective Groups in Organic Synthesis*, Theodora W Greene (John Wiley & Sons) o un procedimiento conocido en la técnica como se describe en la Publicación Internacional N.º WO 2006/116764 o 2006/088173.

- 25 Cuando R^{6d} en el compuesto (X4) es, por ejemplo, dimetoxietilo, este resto puede convertirse en $\text{HC}(=\text{O})-\text{CH}_2-$ mediante la adición de un ácido a la solución que contiene el compuesto (X4). El ácido no se limita particularmente y se ejemplifica por ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido maleico y ácido oxálico. La cantidad del ácido utilizada es de 2,0 a 10,0 equivalentes molares con respecto al compuesto (X4).
- 30 Pueden usarse ácido acético o ácido fórmico como disolvente y pueden usarse como una mezcla con cualquiera de los ácidos descritos anteriormente.

La temperatura de reacción es por lo general de aproximadamente 0°C a 80°C , preferentemente de 10°C a 40°C .

El tiempo de reacción es por lo general de 30 minutos a 50 horas, preferentemente de 2 a 12 horas.

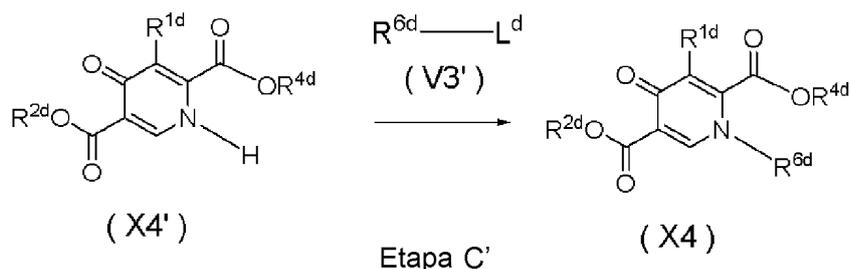
- 35 Cuando el grupo amino está protegido con un grupo protector de amino, también puede obtenerse un compuesto con un grupo amino desprotegido mediante procedimientos de desprotección para los grupos protectores de los grupos amino descritos en *Protective Groups in Organic Synthesis*, Theodora W Greene (John Wiley & Sons) o un procedimiento conocido en la técnica. El orden de las reacciones de desprotección puede cambiarse convenientemente.

Cuando R^{6d} es un grupo protector de amino, el grupo protector de amino del compuesto (X4) puede someterse a una reacción de desprotección, seguido de la reacción con el compuesto (V3') en la etapa posterior, como en la Etapa C' que se muestra a continuación, para obtener el compuesto (X4) de interés.

- 5 El compuesto (X4) puede aislarse mediante un procedimiento de purificación general (extracción, destilación, cromatografía en columna, cristalización, etc.) o también puede utilizarse en la siguiente reacción sin ser aislado. Preferentemente, el compuesto (X4) se aísla en forma de cristales libres de impurezas mediante cristalización.

(Etapa C')

- 10 Esta etapa es la etapa de hacer reaccionar el compuesto (X4') o una sal del mismo con el compuesto (V3'), si se desea en presencia de una base, para obtener el compuesto (X4) o una sal del mismo, como se muestra a continuación en la fórmula de reacción:



Los ejemplos y realizaciones preferidos de R^{1d} , R^{2d} , R^{4d} y R^{6d} en las fórmulas (X4') y (V3') son los mismos que los descritos anteriormente en la Etapa B' y la etapa C.

- 15 Los ejemplos del "grupo saliente" representado por L^d incluyen halógeno, $-O-SO_2-CH_3$, $-O-SO_2-CF_3$, $-O-SO_2-Ph$ y $-O-SO_2-Ph-CH_3$. Se prefiere halógeno. (En este contexto, Ph representa un grupo fenilo).

Cuando R^{6d} en el compuesto formado (X4) no tiene un grupo aldehído o un equivalente del mismo, tal como $HC(=O)-CH_2-CH_3O-CH(-OH)-CH_2-$ o $CH(OH)_2-CH_2-$, el procedimiento de conversión de este resto en el grupo aldehído o el equivalente del mismo es también el mismo que el anterior.

- 20 Los ejemplos del disolvente de la reacción incluyen acetonitrilo, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilimidazolidinona, N-metilmorfolina, N-metilpirrolidinona y disolventes mixtos de los mismos.

Los ejemplos de la base incluyen carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro de sodio, n-butil-litio, terc-butil-litio, terc-butóxido de sodio, t-butóxido de potasio, terc-pentóxido de sodio, metóxido de sodio, trietilamina, 4-dimetilaminopiridina, diisopropiletilamina y DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno).

- 25 La cantidad de la base utilizada es aproximadamente de 1,0 a 5,0 equivalentes molares con respecto al compuesto (X4').

La cantidad del compuesto (V3') utilizada es de aproximadamente 1,0 a 4,0 equivalentes molares con respecto al compuesto (X4') o puede usarse el compuesto (V3') como disolvente.

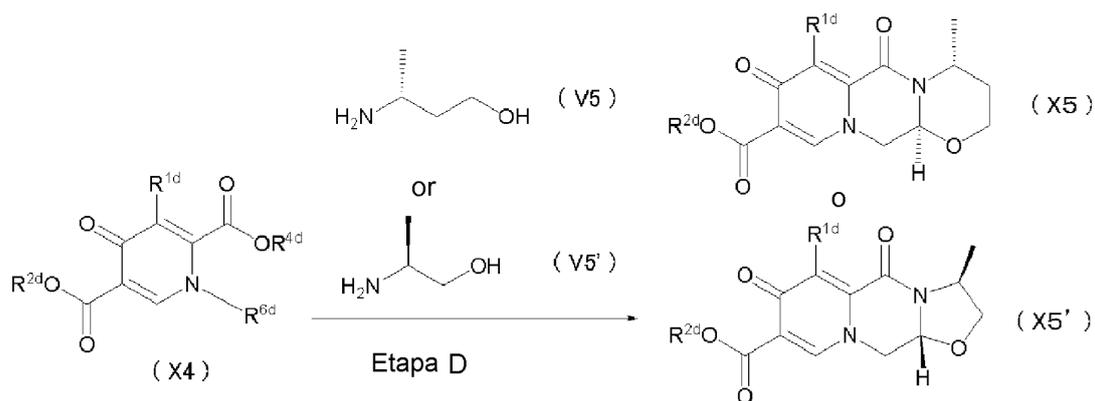
La temperatura de reacción es por lo general de 0 °C a la temperatura de reflujo, preferentemente de 20 °C a 80 °C.

- 30 El tiempo de reacción es por lo general de 30 minutos a 24 horas, preferentemente de 1 a 8 horas.

El compuesto (X4) puede aislarse mediante un procedimiento general de purificación (extracción, destilación, cromatografía en columna, cristalización, etc.) o también puede utilizarse en la siguiente reacción sin ser aislado. Preferentemente, el compuesto (X4) se aísla en forma de cristales libres de impurezas mediante cristalización.

(Etapa D)

- 35 Esta etapa es la etapa de hacer reaccionar el compuesto (X4) o una sal del mismo con el compuesto (V5) o el compuesto (V5'), si se desea en presencia de un ácido, para obtener el compuesto (X5) o el compuesto (X5'), o una sal de los mismos, como se muestra a continuación en la fórmula de reacción:



(en la que R^{1d} , R^{2d} y R^{4d} son como se han definido anteriormente; R^{6d} es un grupo aldehído o un equivalente del mismo, tal como $HC(=O)-CH_2-$, $CH_3O-CH(OH)-CH_2-$ o $CH(OH)_2-CH_2-$; y cuando R^{6d} no es el aldehído o el equivalente del mismo, se realiza el procedimiento descrito anteriormente en la Etapa C).

- 5 Los ejemplos y realizaciones preferidos de R^{1d} , R^{2d} y R^{4d} en las fórmulas (X4), (X5) y (X5') son los mismos que anteriormente.

El compuesto (V5) y el compuesto (V5') son reactivos disponibles en el mercado.

- 10 Los ejemplos del disolvente de la reacción incluyen acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, xileno, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilimidazolidinona, N-metilmorfolina, N-metilpirrolidinona y disolventes mixtos de los mismos.

Los ejemplos del ácido incluyen ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fórmico y ácido metanosulfónico. La cantidad del ácido utilizada es de 0,5 a 3,0 equivalentes molares con respecto al compuesto (X4).

- 15 La cantidad del compuesto (V5) o el compuesto (V5') utilizada es de aproximadamente 1,0 a 2,0 equivalentes molares con respecto al compuesto (X4) o pueden utilizarse el compuesto (V5) o el compuesto (V5') como disolvente.

En esta reacción, pueden añadirse de 1,0 a 5,0 equivalentes molares de un reactivo alcohólico, si se desea, para de este modo mejorar la velocidad de reacción. El reactivo alcohólico es preferentemente metanol, etanol o isopropanol, de forma especialmente preferente metanol.

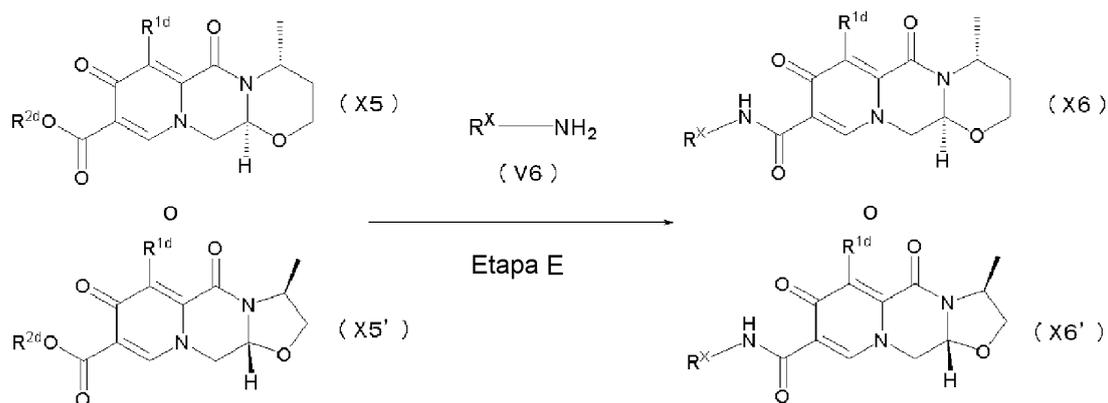
La temperatura de reacción es por lo general de 20 °C a la temperatura de reflujo, preferentemente de 60 °C a 80 °C.

- 20 El tiempo de reacción es por lo general de 30 minutos a 24 horas, preferentemente de 1 a 8 horas.

El compuesto (X5) o el compuesto (X5') pueden aislarse mediante un procedimiento general de purificación (extracción, destilación, cromatografía en columna, cristalización, etc.) o también pueden utilizarse en la siguiente reacción sin ser aislados. Preferentemente, el compuesto (X5) o el compuesto (X5') se aíslan en forma de cristales sin impurezas mediante cristalización.

- 25 (Etapa E)

Esta etapa es la etapa de hacer reaccionar el compuesto (X5) o el compuesto (X5') o una sal de los mismos con el compuesto (V6) o una sal del mismo para obtener el compuesto (X6) o el compuesto (X6'), como se muestra a continuación en la fórmula de reacción:



(en la que R^{1d} y R^{2d} son como se han definido anteriormente; R^x es carbociclilo opcionalmente sustituido con sustituyente E, heterociclilo opcionalmente sustituido con sustituyente E, carbociclil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E, o heterociclil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E).

5 Los ejemplos del "carbociclilo opcionalmente sustituido con sustituyente E" representado por R^x incluyen fenilo, 2,4-difluorofenilo y ciclohexilo

Los ejemplos del "heterociclilo opcionalmente sustituido con sustituyente E" representado por R^x incluyen piridilo, morfolinilo e isoxazolilo.

10 Los ejemplos del "carbociclil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" representado por R^x incluyen bencilo, 4-metoxibencilo y 2,4-difluorobencilo.

Los ejemplos del "heterociclil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" representado por R^x incluyen piridilmetilo e isoxazolilmetilo.

15 Los ejemplos preferidos de sustituyente E para el "carbociclilo opcionalmente sustituidos con sustituyente E", "heterociclilo opcionalmente sustituido con sustituyente E", "carbociclil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" y "heterociclil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" representado por R^x incluyen halógeno, ciano, hidroxilo, carboxilo, formilo, amino, oxo, nitro, alquilo inferior, halógeno alquilo inferior, alquiloxi inferior, halógeno alquiloxi inferior, alquiloxi inferior alquilo inferior, alquiloxi inferior alquiloxi inferior, alquilcarbonilo inferior, alquiloxicarbonilo inferior, alquiloxicarbonilamino inferior, alquilamino inferior, alquilcarbonilamino inferior, alquilaminocarbonilo inferior, alquilsulfonilo inferior y alquilsulfonilamino inferior. Más ejemplos preferidos de los mismos incluyen halógeno, ciano, hidroxilo, carboxilo, formilo, amino, alquilo inferior, halógeno alquilo inferior y alquiloxi inferior. Ejemplos preferidos adicionales de los mismos incluyen halógeno, alquilo inferior y alquiloxi inferior. El halógeno es el más preferido.

25 R^x en las realizaciones preferidas es "carbociclil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" o "heterociclil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E". R^x en realizaciones más preferidas es "carbociclil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E". R^x en realizaciones preferidas adicionales es "carbociclil alquilo inferior opcionalmente sustituido con halógeno". R^x en la realización más preferida es 2,4-difluorobencilo.

Cuando R^{1d} es hidrógeno, este resto puede convertirse convenientemente en halógeno usando un agente de halogenación tal como N-bromosuccinimida, N-clorosuccinimida o cloruro de sulfurilo.

30 R^{1d} puede seleccionarse convenientemente de acuerdo con la reactividad del sustrato de reacción. El orden de estas reacciones puede cambiarse convenientemente.

35 Cuando R^{2d} es hidrógeno, el compuesto (X6) o el compuesto (X6') pueden inducirse a través de una reacción de deshidratación-condensación general (por ejemplo, un procedimiento que utiliza un agente de condensación, un procedimiento de formación de cloruro de ácido o un procedimiento de formación de anhídrido de ácido) del grupo carboxilo y el compuesto (V6). Por ejemplo, el compuesto de amida (X6) o el compuesto (X6') pueden obtenerse a través de la reacción a 0 °C a 60 °C, preferentemente de 10 °C a 40 °C, durante 1 hora a 48 horas, preferentemente de 1 hora a 24 horas, en presencia de un agente de deshidratación-condensación tal como dicitohexilcarbodiimida, carbonildiimidazol, dicitohexilcarbodiimida-N-hidroxibenzotriazol, cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio, hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio o WSC.

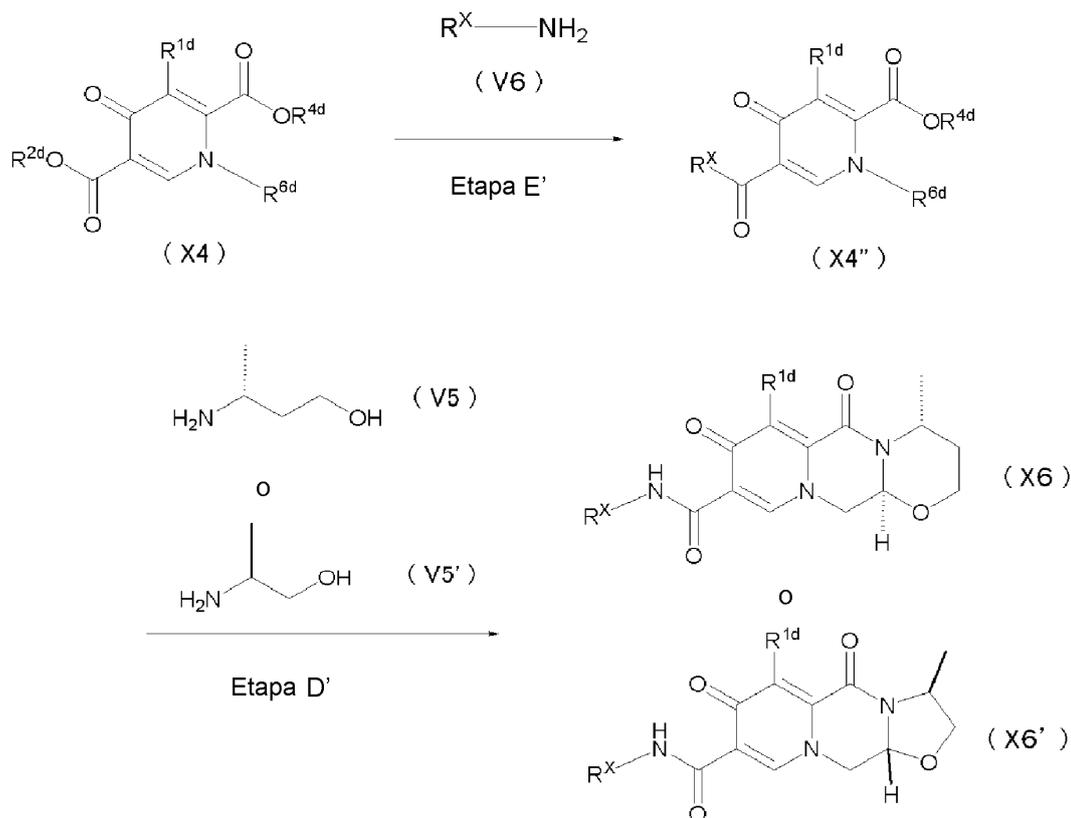
40 Cuando R^{2d} no es hidrógeno, este resto se convierte en un grupo carboxilo a través de una reacción de desprotección general del grupo protector de carboxilo. El compuesto (X6) o el compuesto (X6') pueden inducirse a través de la misma reacción de deshidratación-condensación que anteriormente del grupo carboxilo formado y el compuesto (V6). El grupo protector de carboxilo se ejemplifica mediante los grupos protectores de carboxilo

descritos en, por ejemplo, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Theodora W Greene (John Wiley & Sons). Los ejemplos preferidos de los mismos incluyen los grupos metilo, etilo, terc-butilo, metoximetilo, alilo, bencilo y p-metoxibencilo.

- 5 Cuando R^{2d} es "alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E", el compuesto (X6) o el compuesto (X6') también pueden inducirse a través de reacción de aminólisis usando el compuesto (V6).

El compuesto (X6) o el compuesto (X6') pueden aislarse mediante un procedimiento de purificación general (extracción, destilación, cromatografía en columna, cristalización, etc.) o también pueden utilizarse en la siguiente reacción sin ser aislados. Preferentemente, el compuesto (X6) o el compuesto (X6') se aíslan en forma de cristales libres de impurezas mediante cristalización.

- 10 El compuesto X6 o el compuesto X6' también pueden obtenerse mediante la Etapa E' y la etapa D' siguientes:



(en la que R^{1d}, R^{2d}, R^{4d}, R^{6d} y R^x son como se han definido anteriormente; R^{6d} es un grupo aldehído o un equivalente del mismo, tal como HC(=O)-CH₂-, CH₃O-CH(OH)-CH₂- o CH(OH)₂-CH₂ y cuando R^{6d}, no es el aldehído o el equivalente del mismo, se realiza el procedimiento descrito anteriormente en la Etapa C).

- 15 (Etapa E')

Esta etapa es la etapa de hacer reaccionar el compuesto (X5) o el compuesto (X4), o una sal de los mismos, con el compuesto (V6) o una sal del mismo para obtener el compuesto (X4'').

Los ejemplos y realizaciones preferidos de R^{1d}, R^{2d}, R^{4d} y R^x son los mismos que anteriormente.

- 20 Cuando R^{2d} es hidrógeno, el compuesto (X4'') puede inducirse a través de una reacción general de deshidratación-condensación (por ejemplo, un procedimiento que utiliza un agente de condensación, un procedimiento de formación de cloruro de ácido o un procedimiento de formación de anhídrido de ácido) del grupo carboxilo y el compuesto (V6). Por ejemplo, el compuesto de amida (X6) puede obtenerse a través de la reacción a 0 °C a 60 °C, preferentemente de 10 °C a 40 °C, durante 1 hora a 48 horas, preferentemente de 1 hora a 24 horas, en presencia de un agente de deshidratación-condensación tal como dicitohexilcarbodiimida, carbonildiimidazol, dicitohexilcarbodiimida-N-hidroxibenzotriazol, cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio, hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio o WSC.

25 Cuando R^{2d} no es hidrógeno, este resto se convierte en un grupo carboxilo mediante la reacción general de desprotección del grupo protector carboxilo. El compuesto (X4'') puede inducirse a través de la misma reacción de

deshidratación-condensación como que anteriormente del grupo carboxilo formado y el compuesto (V6). El grupo protector de carboxilo se ejemplifica mediante los grupos protectores carboxilo descritos en, por ejemplo, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Theodora W Greene (John Wiley & Sons). Los ejemplos preferidos del mismo incluyen los grupos metilo, etilo, terc-butilo, metoximetilo, alilo, bencilo y p-metoxibencilo. Se prefiere particularmente un grupo metilo.

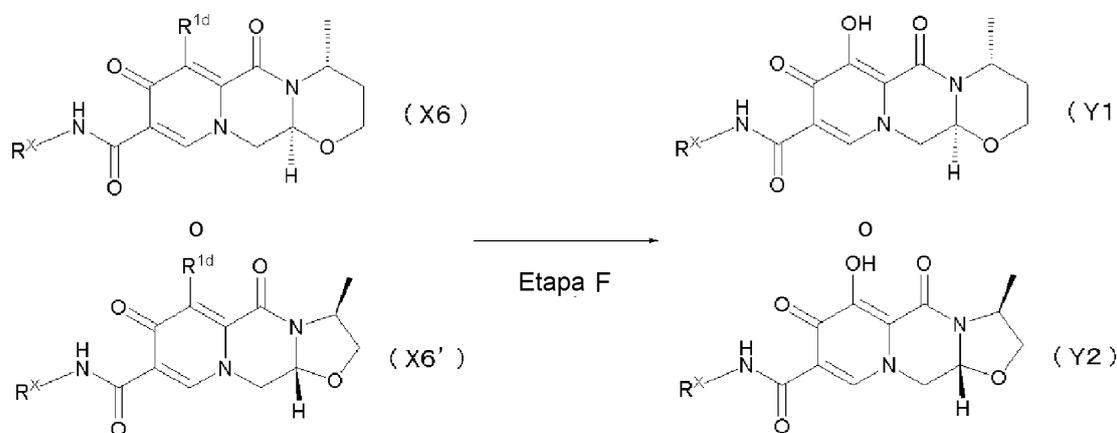
Cuando R^{2d} es "alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E", el compuesto (X4") también puede inducirse a través de la reacción de aminólisis del compuesto (V6).

(Etapa D')

Esta etapa es la etapa de hacer reaccionar el compuesto (X4') obtenido en la etapa E' con el compuesto (V5) o el compuesto (V5'), si se desea en presencia de un ácido, para obtener el compuesto (X6) o el compuesto (X6') o una sal de los mismos.

(Etapa F)

Esta etapa es la etapa de obtener el compuesto (Y1) o el compuesto (Y2) o una sal de los mismos a partir del compuesto (X6) o el compuesto (X6'), como se muestra a continuación en la fórmula de reacción:



(en la que cada símbolo es como se ha definido anteriormente).

Los ejemplos y realizaciones preferidos de R^x son como se han definido anteriormente.

Cuando R^{1d} es alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E, carbocilil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E, heterocilil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E o $-OSi(R^{1e})_3$, este resto puede convertirse en un grupo hidroxilo a través de la reacción de desprotección de hidroxilo conocida en la técnica descrita en, por ejemplo, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Theodora W Greene (John Wiley & Sons).

Específicamente, cuando R^{1d} es metilo, este resto puede convertirse en un grupo hidroxilo usando un reactivo tal como $(CH_3)_3Si-I$, BBr_3 o $BF_3 \cdot Et_2O$. Cuando R^{1d} es bencilo, este resto puede convertirse en un grupo hidroxilo utilizando gas de Pd-C/ H_2 , un reactivo de Ni-Raney o similares. Cuando R^{1d} es $OSi(CH_3)_3$, este resto puede convertirse en un grupo hidroxilo usando un reactivo de fluoruro de tetrametilamonio.

Cuando R^{1d} es halógeno, este resto puede convertirse en un grupo hidroxilo mediante la reacción con trimetilsilanolato de potasio o trimetilsilanolato de litio y la posterior adición de una solución acuosa de un ácido inorgánico. Los ejemplos de otras condiciones para la reacción de conversión del halógeno en un grupo hidroxilo también incluyen el uso de hidruro de sodio/agua (*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17, 1713, 2007), hidróxido de potasio/tris(dibencilidenacetona)dipaladio (Pd_2dba_3)/di-terc-butilarilfosfina (*Journal of the American Chemical Society*, 128, 10694, 2006), hidrato de fosfato de potasio ($K_3PO_4 \cdot H_2O$)/tris(dibencilidenacetona)dipaladio (Pd_2dba_3)/tri-terc-butilarilfosfina (*Tetrahedron Letters*, 48, 473, 2007). Como se describió anteriormente, el halógeno representado por R^{1d} en el material de partida puede derivatizarse directamente. Por tanto, este enfoque requiere un menor número de etapas de reacción y puede construir un procedimiento de producción industrial más ventajoso, en comparación con el procedimiento que implica la protección del alcohol y/o reacciones de desprotección.

Cuando R^{1d} es hidrógeno, este R^{1d} puede convertirse en halógeno a través de la reacción con un agente de halogenación tal como N-bromosuccinimida, N-clorosuccinimida o cloruro de sulfurilo, seguido de reacción con trimetilsilanolato de potasio o trimetilsilanolato de litio y la posterior adición de una solución acuosa de un ácido inorgánico de la misma manera que anteriormente para inducir un grupo hidroxilo. En consecuencia, R^{1d} puede seleccionarse convenientemente entre estos sustituyentes de acuerdo con la reactividad del sustrato de reacción.

En la etapa, el orden de estas reacciones puede cambiarse convenientemente.

El compuesto (Y1) o el compuesto (Y2) pueden aislarse mediante un procedimiento general de purificación (extracción, destilación, cromatografía en columna, cristalización, etc.).

5 El compuesto (Y1) o el compuesto (Y2) pueden convertirse en una sal mediante el procedimiento deseado. La sal es preferentemente una sal básica, más preferentemente una sal de metal alcalino tal como una sal de sodio, una sal de potasio o de litio. El ejemplo más preferente de los mismos incluye la sal de sodio.

10 La sal del compuesto (Y1) o el compuesto (Y2) puede depositarse mediante la disolución del compuesto (Y1) o el compuesto (Y2) en un disolvente orgánico o una solución mixta de un disolvente orgánico y agua y la adición de una solución alcalina acuosa o una base orgánica a la solución, seguida de agitación. Esta disolución se calentando, si es necesario. Además, la precipitación de la sal se realiza mediante enfriamiento, si es necesario.

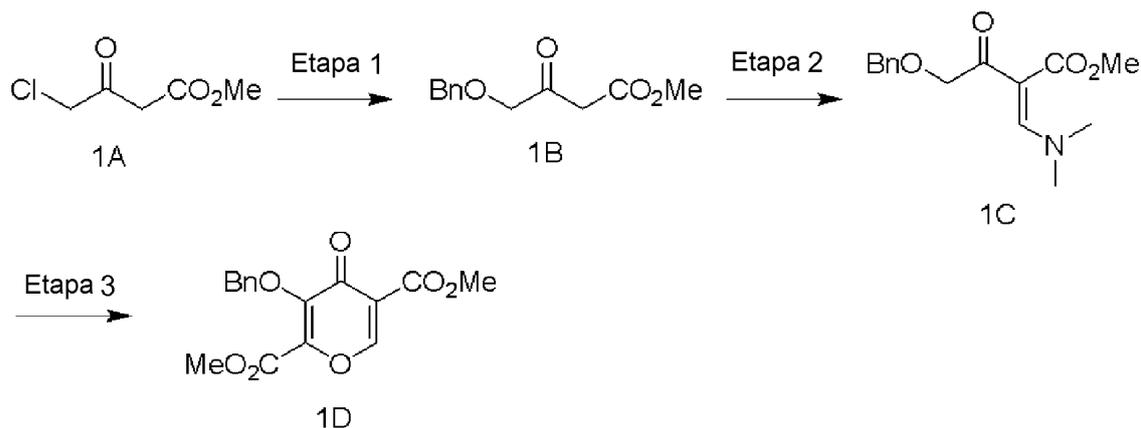
Por ejemplo, pueden utilizarse etanol, metanol, alcohol isopropílico, acetona, acetonitrilo, tetrahidrofurano o diclorometano como disolvente orgánico.

15 En la presente invención, preferentemente, las etapas descritas anteriormente pueden combinarse arbitrariamente para obtener el compuesto (Y1) o el compuesto (Y2) o una sal de los mismos. Además, pueden combinarse una o dos o más reacciones químicas bien conocidas por los expertos en la materia convenientemente antes y/o después de cada etapa.

En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se describirá más específicamente con referencia a los Ejemplos y los Ejemplos de Ensayo de la presente invención. Cada símbolo utilizado en los Ejemplos es como se indica a continuación:

20 Me: Metilo
Et: Etilo
Bn: Bencilo
Ph: Fenilo
DMI: Dimetilimidazolidinona
25 THF: Tetrahidrofurano
WSC: N-Etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
HATU: Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
DBU: 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno
DMF: N,N-Dimetilformamida
30 HOBt: 1-Hidroxibenzotriazol
NBS: N-Bromosuccinimida

Ejemplo 1



Etapa 1

35 Una solución en THF (3 ml) de alcohol bencílico (1,00 g, 9,25 mmol) se añadió a una suspensión en THF (4 ml) de terc-pentóxido de sodio (2,55 g, 23,2 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a 40 °C durante 2 horas. Esta solución de reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió una solución en THF (3 ml) del compuesto 1A (1,53 g, 10,2 mmol) gota a gota a 0-10 °C. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se añadió ácido clorhídrico 2 N (15 ml) a la misma, seguido de la extracción dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua y solución salina saturada en este orden y después se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación y el aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en

40

columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo: 4:1, v/v) para obtener 1,89 g (rendimiento: 92 %) del compuesto 1B en forma de un aceite.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 3,56 (2H, s), 3,71 (3H, s), 4,14 (2H, s), 4,59 (2H, s), 7,27-7,42 (5H, m).

Etapa 2

5 Se disolvió compuesto 1B (1,80 g, 8,1 mmol) en 1,4-dioxano (18 ml). A la solución, se le añadió dimetil acetal de N,N-dimetilformamida (1,45 g, 12,2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Después, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo: 1:4, v/v) para obtener 1,77 g (Rendimiento: 79 %) del compuesto 1C en forma de un aceite.

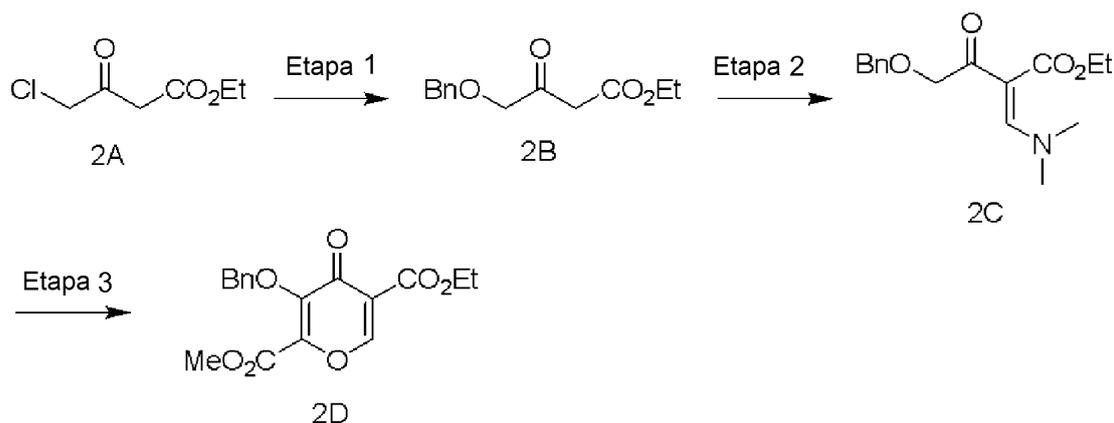
10 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 2,90 (3H, a), 3,25 (3H, a), 3,69 (3H, s), 4,45 (2H, s), 4,59 (2H, s), 7,24-7,40 (5H, m), 7,73 (s, 1H).

Etapa 3

15 Se añadieron terc-butóxido de sodio (2,55 g, 23,2 mmol), oxalato de dimetilo (639 mg, 5,41 mmol) y DMI (3 ml) a un matraz de tres bocas en una atmósfera de nitrógeno y se añadió una solución en DMI (2 ml) del compuesto 1C (0,50 g, 1,80 mmol) gota a gota a 25-30 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 7 horas, se añadió ácido clorhídrico 2 N (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Después de la extracción dos veces con acetato de etilo, los extractos combinados se lavaron con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua y solución salina saturada en este orden y después se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo: 2:1 → 1:1, v/v) para obtener 488 mg (rendimiento: 85 %) del compuesto 1D en forma de cristales de color blanco.

20 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 3,89 (3H, s), 3,93 (3H, s), 5,34 (2H, s), 7,32-7,40 (3H, m), 7,45-7,49 (2H, m), 8,50 (1H, s).

Ejemplo 2



Etapa 1

25 Una solución en DMI (3 ml) de alcohol bencílico (0,66 g, 6,1 mmol) se añadió a una suspensión en DMI (4 ml) de terc-pentóxido de sodio (1,67 g, 15,2 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a 40 °C durante 2 horas. Esta solución de reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió una solución en DMI (3 ml) del compuesto 2A (1,10 g, 6,68 mmol) gota a gota a 0-10 °C. La solución de reacción se agitó a 0-5 °C durante 2 horas y a temperatura ambiente durante 3 horas y después se añadió ácido clorhídrico 2 N (15 ml) a la misma, seguido de extracción dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua y solución salina saturada en este orden y después se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación y el aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo: 4:1, v/v) para obtener 1,29 g (rendimiento: 90 %) del compuesto 2B en forma de un aceite.

30 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,25 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,54 (2H, s), 4,14 (2H, s), 4,17 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,59 (2H, s), 7,28-7,40 (5H, m).

Etapa 2

40 Se disolvió compuesto 2B (9,73 g, 41,2 mmol) en tolueno (45 ml). A la solución, se le añadió dimetil acetal de N,N-dimetilformamida (7,36 g, 61,8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguida de extracción dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua y solución salina saturada en este orden y después se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación y el aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo: 1:1 → 3:7, v/v) para obtener 7,90 g (rendimiento: 66 %) del compuesto 2C en forma

de un aceite.

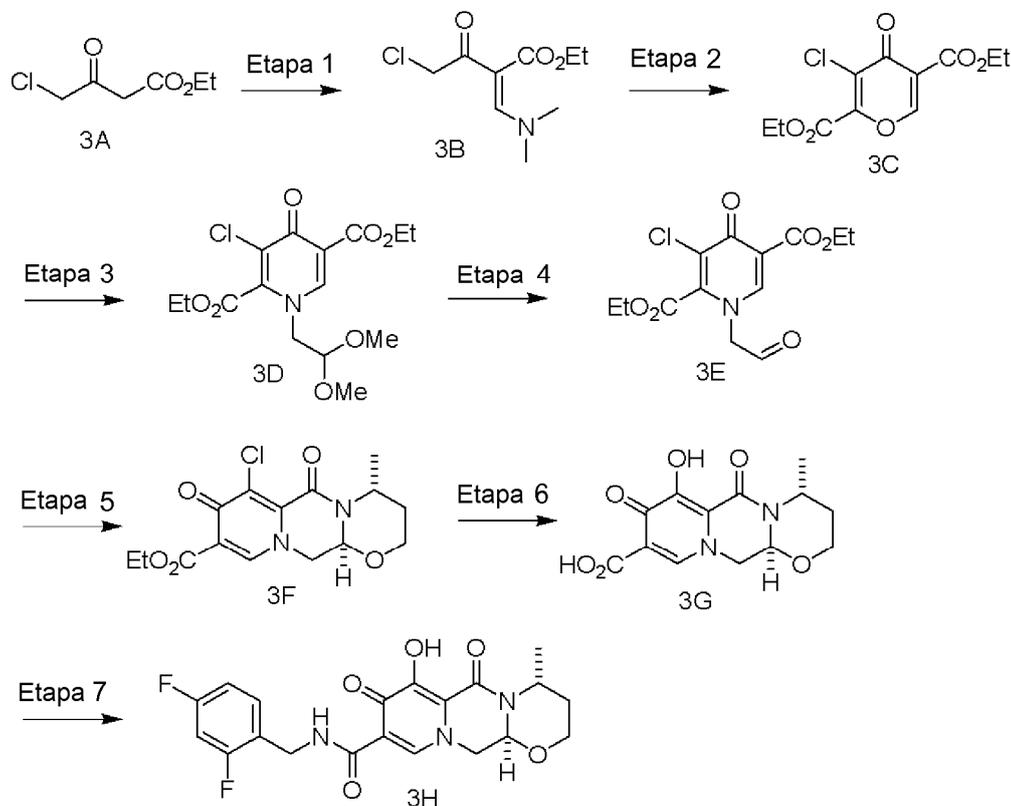
RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,25 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,95 (3H, a), 3,22 (3H, a), 4,15 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,45 (2H, s), 4,59 (2H, s), 7,22-7,40 (5H, m), 7,73 (1H, s).

Etapa 3

- 5 Se añadieron terc-butóxido de sodio (495 mg, 5,15 mmol) y DMI (2 ml) a un matraz de tres bocas en una atmósfera de nitrógeno y se añadió al mismo una solución en DMI (3 ml) de oxalato de dimetilo (608 mg, 5,15 mmol) y compuesto 2C (0,50 g, 1,72 mmol) gota a gota a 25-30 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, se añadió ácido clorhídrico 2 N (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Después de la extracción dos veces con tolueno, los extractos combinados se lavaron con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua y solución salina saturada en este orden y después se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo: 2:1, v/v) para obtener 420 mg (rendimiento: 74 %) del compuesto 2D en forma de cristales de color blanco.

- 10 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,39 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,88 (3H, s), 4,39 (2H, c, J = 7,2 Hz), 5,34 (2H, s), 7,30-7,41 (3H, m), 7,45-7,50 (2H, m), 8,48 (1H, s).

Ejemplo 3



Etapa 1

- 20 Se añadió dimetil acetal de N,N-dimetilformamida (4,9 ml, 36,5 mmol) gota a gota al compuesto 3A (5,0 g, 30,4 mmol) con enfriamiento a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 1 hora, se añadieron 100 ml de acetato de etilo a la solución de reacción y la fase orgánica se lavó con una solución 0,5 N de ácido clorhídrico acuoso (50 ml). La fase acuosa se separó, seguido de extracción con acetato de etilo (50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución salina saturada en este orden y después se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo: 1:1 (v/v) → acetato de etilo) para obtener 4,49 g (rendimiento: 67 %) del compuesto 3B en forma de un aceite.

25 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,32 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,90 (3H, s a), 3,29 (3H, s a), 4,23 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,54 (2H, s), 7,81 (1H, s).

Etapa 2

- 30 Se diluyó hexametildisilazida de litio (solución 1,0 M en tolueno, 49 ml, 49,0 mmol) con tetrahidrofurano (44 ml). Una solución en tetrahidrofurano (10 ml) del compuesto 3B (4,49 g, 20,4 mmol) se añadió a los mismos gota a gota con

enfriamiento a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y después se añadió una solución en tetrahidrofurano (10 ml) de cloruro de etil oxalilo (3,35 g, 24,5 mmol) gota a gota a la mezcla. La mezcla se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 horas y después se calentó a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se añadió ácido clorhídrico 2 N a la solución de reacción y la mezcla se agitó durante 20 minutos, seguido de extracción con acetato de etilo (200 ml, 2 veces). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución salina saturada y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo: 7:3 \rightarrow 5:5 \rightarrow 0:10 (v/v)) para obtener 1,77 g (rendimiento: 31 %) del compuesto 3C en forma de un sólido de color blanco.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 1,36-1,46 (6H, m), 4,35-4,52 (8H, m), 8,53 (1H, s).

10 Etapa 3

Se añadió dimetil acetal de aminoacetaldehído (0,13 ml, 1,20 mmol) a una solución en etanol (6 ml) del compuesto 3C (300 mg, 1,09 mmol) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y la mezcla se agitó a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1,5 horas, después a temperatura ambiente durante 18 horas y a $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 4 horas. El disolvente de la solución de reacción se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo: 5:5 \rightarrow 0:0 (v/v)) para obtener 252 mg (rendimiento: 64 %) del compuesto 3D en forma de un aceite. RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 1,36-1,47 (6H, m), 3,42 (6H, s), 3,90 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,37 (3H, c, J = 7,2 Hz), 4,50 (2H, c, J = 7,2 Hz), 8,16 (1H, s).

Etapa 4

20 Se añadió H_2SO_4 al 62 % (892 mg, 5,64 mmol) a una solución en ácido fórmico (10 ml) del compuesto 3D (1,02 g, 2,82 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El ácido fórmico se separó por destilación a presión reducida. Al residuo, se le añadió cloruro de metileno y la mezcla se ajustó a pH 6,6 mediante la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase de cloruro de metileno se separó, mientras que la fase acuosa se sometió a extracción con cloruro de metileno. Las fases de cloruro de metileno se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación para obtener 531,8 mg del compuesto

25 3E en forma de un aceite de color amarillo. RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 1,28-1,49 (6H, m), 4,27-4,56 (4H, m), 4,84 (2H, s), 8,10 (1H, s), 9,72 (1H, s).

Etapa 5

30 Se añadieron metanol (0,20 ml, 5,0 mmol), (*R*)-3-amino-butan-1-ol (179 mg, 2,0 mmol) y ácido acético (0,096 ml, 1,70 mmol) a una solución en tolueno (5 ml) del compuesto 3E (531 mg, 1,68 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se diluyó con cloroformo y después se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se sometió a extracción con cloroformo. Las fases de cloroformo se combinaron, se lavaron con solución salina saturada y después se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol: 100:0 \rightarrow 90:10) para obtener 309,4 mg del

35 compuesto 3F en forma de un aceite de color marrón. RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 1,40 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,40 (3H, d, J = 7,1 Hz), 1,55-1,61 (1H, m), 2,19-2,27 (1H, m), 4,00 (1H, d, J = 1,5 Hz), 4,03 (1H, d, J = 2,5 Hz), 4,10 (1H, dd, J = 13,2, 6,3 Hz), 4,26 (1H, dd, J = 13,2, 3,8 Hz), 4,38 (2H, c, J = 7,1 Hz), 5,00-5,05 (1H, m), 5,31 (1H, dd, J = 6,4, 3,9 Hz), 8,10 (1H, s).

Etapa 6

40 Se añadió trimetilsilanolato de potasio (333 mg, 2,34 mmol) a una solución en 1,2-dimetoxietano (2 ml) del compuesto 3F (159 mg, 0,47 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. Se añadieron ácido clorhídrico 1 N y solución salina saturada a la solución de reacción, seguidos de extracción con cloroformo. Las fases de cloroformo se combinaron y secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación para obtener 34,4 mg (rendimiento: 25 %) del compuesto 3G en forma de un polvo de color naranja.

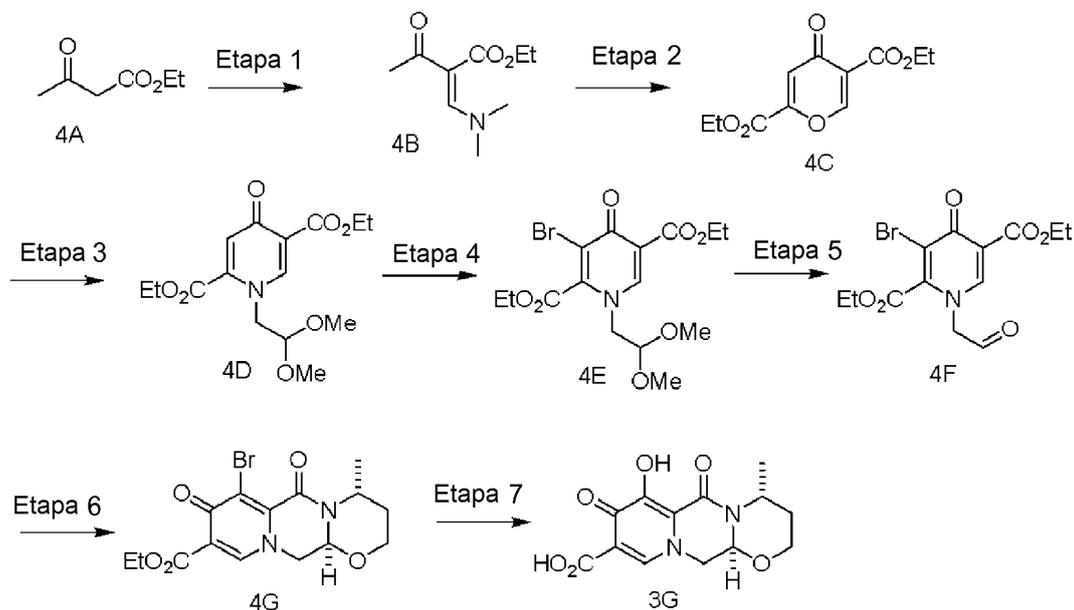
45 RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 1,46 (3H, d, J = 3,5 Hz), 1,58-1,65 (1H, m), 2,26-2,30 (1H, m), 4,6-4,10 (2H, m), 4,31 (1H, dd, J = 13,8, 5,6 Hz), 4,48 (1H, dd, J = 13,6, 3,9 Hz), 5,03 (1H, t, J = 6,4 Hz), 5,36 (1H, dd, J = 5,5, 4,0 Hz), 8,44 (1H, s), 12,80 (1H, s), 14,90 (1H, s).

Etapa 7

50 Se disolvieron compuesto 3G (16 mg, 0,054 mmol) y 2,4-difluorobencilamina (17 mg, 0,12 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml). A la solución, se le añadieron hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (HATU) (53 mg, 0,14 mmol) y N-metilmorfolina (0,031 ml, 0,28 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadieron adicionalmente a la misma 2,4-difluorobencilamina (17 mg, 0,12 mmol), HATU (64 mg, 0,17 mmol) y N-metilmorfolina (0,037 ml, 0,34 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas adicionales. Se añadió ácido clorhídrico 0,5 N a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Las fases de acetato de etilo se combinaron, se lavaron con ácido clorhídrico 0,5 N y después con solución salina saturada y después se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución preparativa para obtener 12,5 mg (rendimiento: 55 %) del compuesto 3H en forma de un sólido de color naranja.

RMN-1H (DMSO-d6) δ : 1,36 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,55-1,60 (1H, m), 2,01-2,05 (1H, m), 3,92-3,94 (1H, m), 4,04 (1H, t, J = 12,6 Hz), 4,38-4,41 (1H, m), 4,57-4,60 (1H, m), 4,81-4,83 (1H, m), 5,46-5,49 (1H, m), 7,08-7,11 (1H, m), 7,25-7,30 (1H, m), 7,41 (1H, dd, J = 15,3, 8,7 Hz), 8,53 (1H, s), 10,38 (1H, s), 12,53 (1H, s).

Ejemplo 4



5

Etapa 1

Se añadió dimetil acetal de N,N-dimetilformamida (12,2 ml, 92,2 mmol) gota a gota al compuesto 4A (10,0 g, 76,8 mmol) con enfriamiento a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 1,5 horas y después a temperatura ambiente durante 2,5 horas, se añadieron 100 ml de acetato de etilo a la solución de reacción y el disolvente se retiró por destilación. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo: 5:5 → 0:10 (v/v)) para obtener 12,45 g (rendimiento: 88 %) del compuesto 4b en forma de un aceite. RMN-¹H (CDCl₃) δ : 1,32 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,33 (3H, s), 3,04 (6H, s a), 4,23 (2H, c, J = 7,2 Hz), 7,68 (1H, s).

10

Etapa 2

Se diluyó hexametildisilazida de litio (solución 1,0 M en tolueno, 24 ml, 24,0 mmol) con tetrahidrofurano (20 ml). Una solución en tetrahidrofurano (5 ml) del compuesto 4B (1,85 g, 10,0 mmol) se añadió gota a gota a los mismos con enfriamiento a -78 °C y después se añadió a los mismos una solución en tetrahidrofurano (5 ml) de cloruro de etil oxalilo (1,34 ml, 12,0 mmol) gota a gota. Después de agitar a -78 °C durante 2 horas, se añadió ácido clorhídrico 2 N a la solución de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después de la extracción con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución salina saturada en este orden y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo: 75:25 → 455:5 (v/v)) para obtener 1,03 g (rendimiento: 43 %) del compuesto 4C en forma de un aceite de color marrón. RMN-¹H (CDCl₃) δ : 1,38 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,42 (3H, t, J = 7,4 Hz), 4,33-4,47 (4H, m), 7,19 (1H, s), 8,54 (1H, s).

15

20

Etapa 3

Se añadió dimetil acetal de aminoacetaldehído (0,34 ml, 3,11 mmol) a una solución en etanol (6,8 ml) del compuesto 4C (680 mg, 2,83 mmol) a 0 °C y la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente de la solución de reacción se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo: 90:10 (v/v)) para obtener 875 mg (rendimiento: 94 %) del compuesto 4D en forma de un aceite. RMN-¹H (CDCl₃) δ : 1,38 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,39 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,40 (6H, s), 4,33 (2H, d, J = 4,7 Hz), 4,37 (4H, c, J = 7,1 Hz), 4,49 (1H, t, J = 4,7 Hz), 7,06 (1H, s), 8,17 (1H, s).

30

Etapa 4

Se añadió N-bromosuccinimida (1,46 g, 8,18 mmol) a una solución en N,N-dimetilformamida (10 ml) del compuesto 4D (2,68 g, 8,18 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La

35

fase orgánica se lavó con agua y solución salina saturada en este orden y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo: 90:10 (v/v)) para obtener 2,83 g (rendimiento: 85 %) del compuesto 4E en forma de un aceite.

- 5 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,41 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,48 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,42 (6H, s), 3,90 (2H, d, J = 5,0 Hz), 4,39 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,53 (3H, c, J = 14,3 Hz), 4,54 (3H, s), 4,57 (3H, t, J = 5,4 Hz), 8,19 (1H, s).

Etapa 5

- 10 Se añadió H₂SO₄ al 62 % (1,74 g, 10,98 mmol) a una solución en ácido fórmico (15 ml) del compuesto 4E (2,23 g, 5,49 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. Se añadió una solución acuosa 0,5 N de hidróxido de sodio (120 ml), seguida de la extracción con cloruro de metileno. Las fases de cloruro de metileno se combinaron, se lavaron con solución salina saturada y después se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación para obtener 1,31 g del compuesto 4F en forma de un polvo de color blanco.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,31-1,46 (6H, m), 4,33-4,48 (4H, m), 4,82 (2H, s), 8,11 (1H, s), 9,71 (1H, s).

Etapa 6

- 15 Se añadieron metanol (0,44 ml, 10,9 mmol), (*R*)-3-amino-butan-1-ol (389 mg, 4,36 mmol) y ácido acético (0,21 ml, 3,64 mmol) a una solución en tolueno (13 ml) del compuesto 4F (1,31 g, 3,64 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se diluyó con cloroformo y después se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se sometió a extracción con cloroformo. Las fases de cloroformo se combinaron, se lavaron con solución salina saturada y después se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol cloroformo: 100:0 → 90:10) para obtener 1,58 g de compuesto 4G en forma de un aceite.

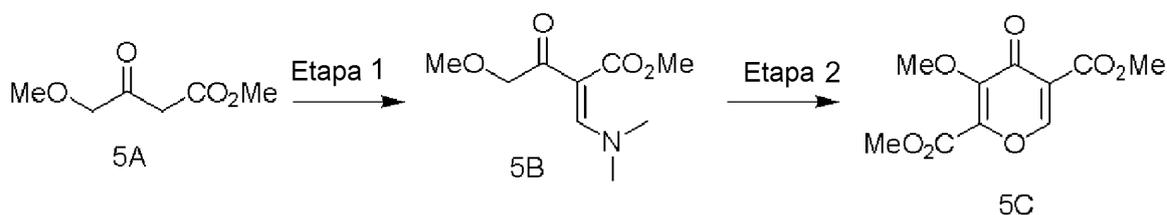
- 20 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,40 (3H, d, J = 5,7 Hz), 1,56-1,60 (1H, m), 2,19-2,24 (1H, m), 3,99 (1H, d, J = 2,0 Hz), 4,02 (1H, d, J = 2,4 Hz), 4,11 (1H, dd, J = 13,3, 6,7 Hz), 4,28 (1H, dd, J = 13,3, 3,9 Hz), 4,36 (3H, c, J = 7,1 Hz), 4,49-4,56 (1H, m), 4,98-5,03 (1H, m), 5,34 (1H, dd, J = 6,6, 3,8 Hz), 8,07 (1H, s).

Etapa 7

- 30 Se añadió trimetilsilanolato de potasio (249 mg, 1,95 mmol) a una solución en 1,2-dimetoxietano (3 ml) del compuesto 4G (300 mg, 0,78 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió trimetilsilanolato de potasio adicional (249 mg, 1,95 mmol) a los mismos y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hora adicional. Se añadieron ácido clorhídrico 1 N y solución salina saturada a la solución de reacción, seguidos de extracción con cloroformo. Las fases de cloroformo se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación para obtener 100,3 mg (rendimiento: 43 %) del compuesto 3G en forma de un polvo de color amarillo.

- 35 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,46 (3H, d, J = 3,5 Hz), 1,58-1,65 (1H, m), 2,26-2,30 (1H, m), 4,06-4,10 (2H, m), 4,31 (1H, dd, J = 13,8, 5,6 Hz), 4,48 (1H, dd, J = 13,6, 3,9 Hz), 5,03 (1H, t, J = 6,4 Hz), 5,36 (1H, dd, J = 5,5, 4,0 Hz), 8,44 (1H, s), 12,80 (1H, s), 14,90 (1H, s).

Ejemplo 5



Etapa 1

- 40 Se disolvieron compuesto 5A (598 mg, 4,09 mmol) y dimetil acetal de N,N-dimetilformamida (488 mg, 4,09 mmol) en tolueno (1 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 11 horas. El disolvente de la solución de reacción se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido (que contenía compuesto 5B) se utilizó en la Etapa 2 sin ser purificado.

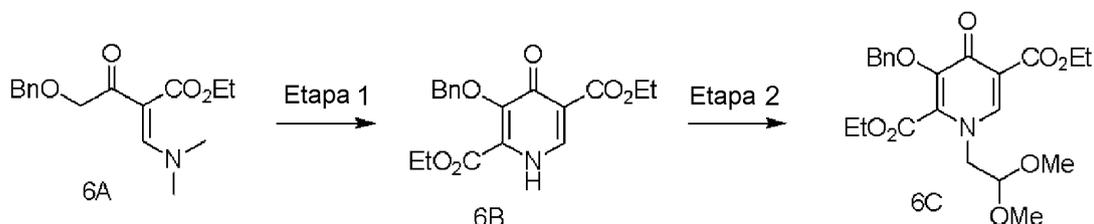
Etapa 2

- 45 Se suspendió terc-butóxido de sodio (400 mg, 4,16 mmol) en dimetilimidazolidinona (5 ml). A esta suspensión, se le añadió una solución en dimetilimidazolidinona (5 ml) del producto en bruto obtenido en la etapa 1. Después, se añadió una solución en THF (10 ml) de oxalato de dimetilo (983 mg, 8,32 mmol) gota a gota a los mismos y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La solución de reacción se añadió a ácido clorhídrico 2 N-metanol (20 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 20 minutos. Se añadió agua a la misma, seguida de

extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución salina saturada en este orden y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 222 mg (rendimiento basado en el compuesto 5A: 22 %) del compuesto 5C.

5 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 3,91 (3H, s), 3,97 (3H, s), 4,05 (3H, s), 8,50 (1H, s).

Ejemplo 6



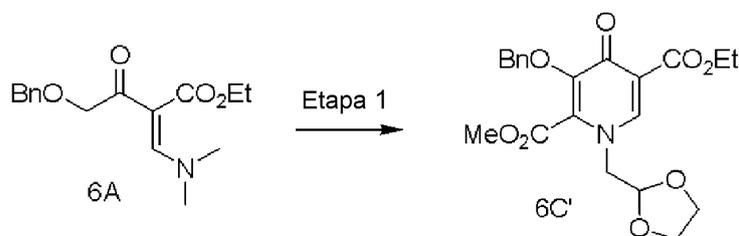
Etapa 1

10 Se diluyó hexametildisilazida de litio (solución 1,0 M en tolueno, 12 ml, 12,0 mmol) con tetrahidrofurano (11 ml). Una solución en tetrahidrofurano (2 ml) del compuesto 6A (1,46 g, 5,0 mmol) se añadió gota a gota a los mismos con enfriamiento a -78 °C y después una solución en tetrahidrofurano (2 ml) de cloruro de etil oxalilo (0,67 ml, 6,0 mmol) se añadió gota a gota a los mismos. Después de agitar a -78 °C durante 2 horas, se añadieron acetato de amonio (500 mg) y ácido acético (10 ml) a la solución de reacción y la mezcla se agitó a 65 °C durante 1,5 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguida de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y una
15 solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio en este orden y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo: 55:45 → 45:55 (v/v)) para obtener 505,1 mg del compuesto 6B en forma de un sólido de color amarillo. Este sólido se lavó con éter isopropílico-hexano (1:2) y se secó a presión reducida para obtener 416,8 mg (rendimiento: 24 %) de compuesto 6B en forma de cristales de color amarillo.
20 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,35 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,46 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,40 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,50 (2H, c, J = 7,1 Hz), 5,20 (2H, s), 7,33-7,41 (3H, m), 7,49-7,52 (2H, m), 8,76 (1H, s), 11,61 (1H, s a).

Etapa 2

25 Se añadieron carbonato de cesio (73,3 mg, 0,23 mmol) y dimetil acetal de bromoacetaldehído (38,0 mg, 0,23 mmol) a una solución en N,N-dimetilformamida (1 ml) del compuesto 6B (51,8 mg, 0,15 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron más carbonato de cesio (73,3 mg, 0,23 mmol) y dimetil acetal de bromoacetaldehído (38,0 mg, 0,23 mmol) a los mismos y la mezcla se agitó a 100 °C durante 20 minutos adicionales. Se añadió agua a la solución de reacción, seguida de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y solución salina saturada en este orden y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo: 50:50 → 30:70 (v/v)) para obtener 35,3 mg (rendimiento: 54 %) del compuesto 6C en forma de un aceite incoloro.
30 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,40 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,39 (6H, s), 3,91 (2H, d, J = 5,0 Hz), 4,29 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,40 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,50 (1H, t, J = 5,0 Hz), 5,30 (2H, s), 7,31-7,37 (3H, m), 7,43-7,46 (2H, m), 8,12 (1H, s).

35 Ejemplo 7

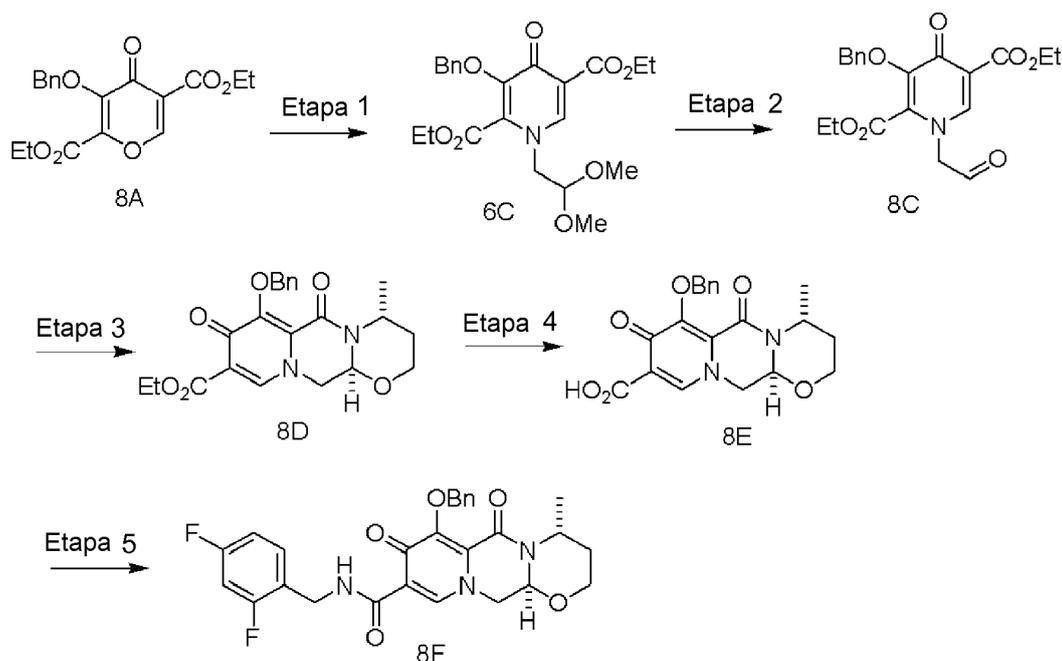


Etapa 1

40 Se disolvieron compuesto 6A (291 mg, 1,0 mmol) y oxalato de dimetilo (354 mg, 3,0 mmol) en dimetilimidazolidinona (1,4 ml). A esta solución, se le añadió metóxido de sodio (solución al 28 % en metanol, 0,30 ml, 1,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron 1,3-dioxolan-2-il-metilamina (154 mg, 1,5 mmol) y ácido acético (0,29 ml, 5,0 mmol) a los mismos y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 38 horas. Una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio se añadió a la solución de reacción, seguida de la

- 5 extracción con acetato de etilo. Las fases de acetato de etilo se combinaron, se lavaron con agua y solución salina saturada en este orden y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo: 33:67 → 15:85) para obtener 294,8 mg (rendimiento: 70 %) del compuesto 6C' en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,43 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,73-3,75 (2H, m), 3,81 (3H, s), 3,82-3,85 (2H, m), 4,21 (2H, d, J = 2,2 Hz), 4,42 (2H, c, J = 7,1 Hz), 5,14 (1H, t, J = 2,3 Hz), 5,32 (2H, s), 7,34-7,37 (3H, m), 7,44-7,46 (2H, m), 8,14 (1H, s).

Ejemplo 8



10 Etapa 1

- Se añadió dimetil acetal de aminoacetaldehído (7,80 mmol) a una solución en etanol (5 ml) del compuesto 8A (900 mg, 2,60 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. Se añadieron acetato de etilo (5 ml) y agua (5 ml) a la solución de reacción, seguidos de extracción con acetato de etilo (5 ml). La fase orgánica se lavó con agua (10 ml). Después, el disolvente se retiró por destilación y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo: 2:1) para obtener 0,37 g (rendimiento: 33 %) del compuesto 6C en forma de un aceite incoloro.

- 15 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 7,90 (1H, s), 7,45-7,43 (5H, m), 5,30 (2H, s), 4,51 (1H, t, J = 5,1 Hz), 4,40 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,30 (2H, c, J = 7,1 Hz), 3,91 (2H, d, J = 5,1 Hz), 3,46 (6H, s), 1,40 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz).

Etapa 2

- 20 Se añadió H₂SO₄ al 62 % (316 mg, 2,0 mmol) a una solución en ácido fórmico (4 ml) del compuesto 6C (433,5 mg, 1,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió cloruro de metileno a la solución de reacción y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa 0,5 N de hidróxido de sodio (12 ml). La fase acuosa se sometió a extracción con cloruro de metileno. Las fases de cloruro de metileno se combinaron, se lavaron con solución salina saturada y después se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación para obtener 207,6 mg (rendimiento: 51 %) de compuesto 8C en forma de una espuma de color amarillo.

- 25 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,23 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,42 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,25 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,42 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,79 (2H, s), 5,34 (2H, s), 7,31-7,53 (5H, m), 8,05 (1H, s), 9,67 (1H, s).

Etapa 3

- 30 Se añadieron metanol (0,061 ml, 1,5 mmol), (R)-3-amino-butan-1-ol (53,5 mg, 0,60 mmol) y ácido acético (0,029 ml, 0,50 mmol) a una solución en tolueno (2 ml) del compuesto 8C (202,6 mg, 0,50 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Después, se añadió cloruro de metileno a la misma y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se sometió a extracción con cloruro de metileno. Las fases de cloruro de metileno se combinaron, se lavaron con solución salina saturada y después se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol: 100:0 → 91:9) para obtener 161,6 mg (rendimiento: 78 %) del compuesto 8D en forma de una espuma de color

amarillo.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,34 (3H, d, J = 7,1 Hz), 1,41 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,49-1,54 (1H, m), 2,14-2,20 (1H, m), 3,96-3,97 (2H, m), 4,03 (3H, dd, J = 13,3, 5,9 Hz), 4,17 (3H, dd, J = 13,3, 3,7 Hz), 4,41 (3H, c, J = 7,1 Hz), 5,01 (1H, t, J = 5,6 Hz), 5,17 (1H, dd, J = 5,9, 3,9 Hz), 5,33 (2H, d, J = 10,1 Hz), 5,39 (2H, d, J = 9,9 Hz), 7,33-7,36 (3H, m), 7,68-7,70 (2H, m), 8,05 (1H, s).

Etapa 4

Se disolvió compuesto 8D (50 mg, 0,12 mmol) en tetrahidrofurano-metanol (0,5 ml y 0,5 ml, respectivamente). A esta solución, se le añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (0,36 ml, 0,36 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se ajustó a pH 2,5 mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N y se sometió a extracción con cloroformo. Las fases de cloroformo se combinaron, se lavaron con solución salina saturada y después se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación para obtener 46,2 mg (rendimiento: 99 %) de compuesto 8E en forma de una espuma de color amarillo pálido.

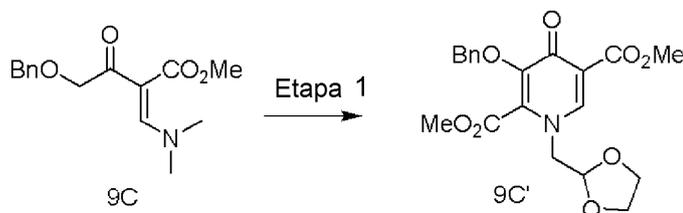
RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,38 (3H, d, J = 7,1 Hz), 1,53-1,56 (1H, m), 2,16-2,18 (1H, m), 3,98-3,99 (2H, m), 4,17 (1H, dd, J = 13,3, 5,9 Hz), 4,29 (1H, dd, J = 13,4, 3,5 Hz), 5,02 (1H, t, J = 6,6 Hz), 5,21 (1H, dd, J = 5,5, 3,9 Hz), 5,40 (1H, d, J = 10,2 Hz), 5,45 (1H, d, J = 10,1 Hz), 7,34-7,39 (3H, m), 7,60-7,62 (2H, m), 8,33 (1H, s), 15,02 (1H, s).

Etapa 5

Se disolvieron compuesto 8E (50 mg, 0,13 mmol) y 2,4-difluorobencilamina (20,5 mg, 0,14 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml). A la solución, se le añadieron hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-iluronio) (HATU) (64 mg, 0,17 mmol) y N-metilmorfolina (0,037 ml, 0,34 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadieron HATU (64 mg, 0,17 mmol) y N-metilmorfolina (0,037 ml, 0,34 mmol) adicionales a la misma y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas adicionales. Se añadió agua a la solución de reacción, seguida de extracción con acetato de etilo. Las fases de acetato de etilo se combinaron, se lavaron con solución salina saturada y después se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol: 100:0 → 95:5) para obtener 48,4 mg (rendimiento: 73 %) del compuesto 8F en forma de un aceite de color amarillo.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,36 (4H, d, J = 7,1 Hz), 1,50-1,55 (1H, m), 2,16-2,18 (1H, m), 3,98-3,99 (2H, m), 4,11 (1H, dd, J = 13,4, 6,0 Hz), 4,24 (1H, dd, J = 13,5, 3,9 Hz), 4,66 (2H, d, J = 5,9 Hz), 5,01-5,04 (1H, m), 5,19 (1H, dd, J = 6,0, 3,9 Hz), 5,29 (1H, d, J = 10,2 Hz), 5,33 (1H, d, J = 9,9 Hz), 6,79-6,87 (2H, m), 7,31-7,43 (4H, m), 7,63-7,65 (2H, m), 8,36 (1H, s), 10,42 (1H, s).

Ejemplo 9

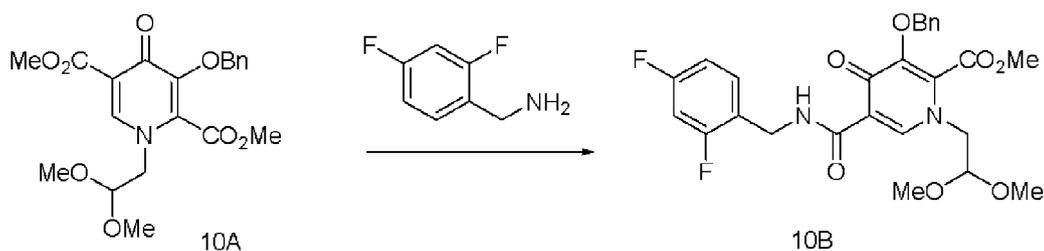


Etapa 1

En un matraz de dos bocas, se disolvió compuesto 9C (291,3 mg, 10 mmol) en DMI (1,4 ml) en una atmósfera de nitrógeno. A la solución, se le añadieron oxalato de dimetilo (354,3 mg, 3,0 mmol) y metóxido de sodio (solución al 28 % en metanol 0,3 ml, 1,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron 2-(aminometil)-1,3-dioxano (154,7 mg, 1,5 mmol) y ácido acético (0,29 ml, 5,0 mmol) a la misma y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió acetato de etilo (50 ml) a la solución de reacción y la fase orgánica se lavó con agua (20 ml), una solución acuosa al 10 % de cloruro de amonio (20 ml), agua (20 ml) y solución salina saturada (20 ml) en este orden, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo: 1:1 → 1:3, v/v) para obtener 99,0 mg (rendimiento: 25 %) del compuesto 9C' en forma de cristales de color blanco.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 8,14 (1H, s), 7,44-7,42 (5H, m), 5,29 (2H, s), 5,12 (1H, s), 4,19 (2H, s), 3,93 (3H, s), 3,83-3,70 (2H, m), 3,83 (2H, s).

Ejemplo de Referencia 10



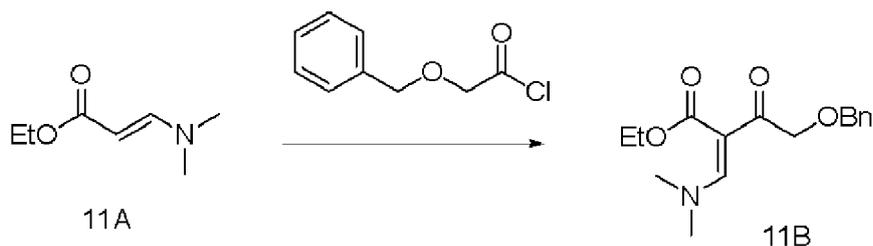
Etapa 1

Se mezcló compuesto 10A (944 mg, 2,33 mmol) con 2,4-difluorobencil amina (401 mg, 2,80 mmol). A la mezcla, se le añadió metanol (2 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hora y después a 95 °C durante 1,5 horas. Se añadió más 2,4-difluorobencil amina (401 mg, 2,80 mmol) a los mismos y la mezcla se agitó a 95 °C durante 3 horas adicionales. Una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico se añadió a la solución de reacción, seguida de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 310 mg (rendimiento: 25 %) de compuesto 10B.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 3,41 (6H, s), 3,82 (3H, s), 4,04 (2H, d, J = 4,9 Hz), 4,49 (1H, t, J = 4,9 Hz), 4,67 (2H, d, J = 5,9 Hz), 5,28 (2H, s), 6,79 -6,89 (2H, m), 7,29-7,46 (5H, m), 8,44 (1H, s), 10,45 (1H, t, J = 5,5 Hz).

El resto acetal del compuesto 10B obtenido en el Ejemplo de Referencia 10 se convirtió en un grupo aldehído de la misma manera que en la Etapa 4 del Ejemplo 3. El compuesto resultante se hizo reaccionar con (*R*)-3-amino-butan-1-ol o (*S*)-2-amino-propan-1-ol. El grupo bencilo, que es un grupo protector de alcohol, puede someterse a una reacción de desprotección (usando, por ejemplo, gas de Pd-C/H₂) para inducir el compuesto (Y1) o (Y2) de interés.

Ejemplo 11



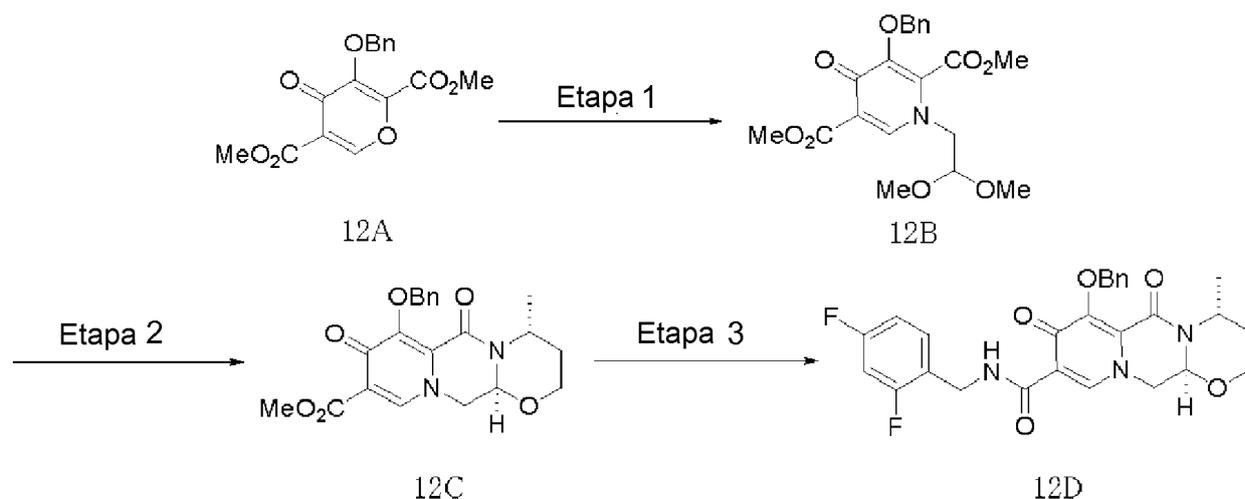
Etapa 1

Una solución en diclorometano (90 ml) del compuesto 11A (12,8 g, 89,4 mmol) y piridina (8,50 g, 107 mmol) se enfrió a 1-3 °C y se añadió una solución en diclorometano (90 ml) de cloruro de benciloxi acetilo (19,8 g, 107 mmol) gota a gota a la misma durante 50 minutos manteniendo la misma temperatura. La solución de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos y después se calentó gradualmente a 15 °C durante 60 minutos y se añadió agua con hielo a la misma. La capa de diclorometano se separó, mientras que la fase acuosa se sometió a extracción una vez con diclorometano. Los extractos combinados se lavaron con agua tres veces y se lavaron con solución salina saturada, y después se secaron. El disolvente se retiró por destilación y el aceite obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para su purificación. La elución se realizó en primer lugar con n-hexano y después con n-hexano-acetato de etilo (1:1, v/v). La fracción de interés se concentró para obtener 22,2 g de compuesto 11B en forma de un aceite.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,25 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,90 (3H, s a), 3,24 (3H, s a), 4,15 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,45 (2H, s), 4,58 (2H, s), 7,25-7,38 (5H, m), 7,72 (1H, s).

El compuesto 11B obtenido en el Ejemplo 11 puede usarse en la siguiente reacción de la misma manera que en el Ejemplo 6.

Ejemplo 12



Etapa 1

Se añadió dimetil acetal de aminoacetaldehído (0,72 g, 6,9 mmol) gota a gota a una solución de suspensión en metanol (20 ml) del compuesto 12A (2,0 g, 6,3 mmol) a temperatura ambiente y después la mezcla se agitó durante 6 horas con calentamiento a reflujo. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 3:17 (v/v)) para obtener 2,26 g (rendimiento: 88 %) del compuesto 12B en forma de un aceite incoloro. RMN-¹H (CDCl₃) δ: 3,38 (6H, s), 3,81 (3H, s), 3,91 (2H, d, J = 4,7 Hz), 3,93 (3H, s), 4,47 (1H, t, J = 4,7 Hz), 5,29 (2H, s), 7,29-7,37 (3H, m), 7,42-7,44 (2H, m), 8,15 (1H, s).

El compuesto 12B se secó en condiciones de concentración a presión reducida y se dejó reposar a 5 °C durante aproximadamente 2 meses. En este caso, este compuesto estaba todavía en forma de aceite y no cristalizó. Como resultado de diversos estudios, sin embargo, el compuesto cristalizó satisfactoriamente mediante la repetición de la adición de acetato de etilo y la concentración y el aislamiento en forma de cristales de color blanco.

Etapa 2

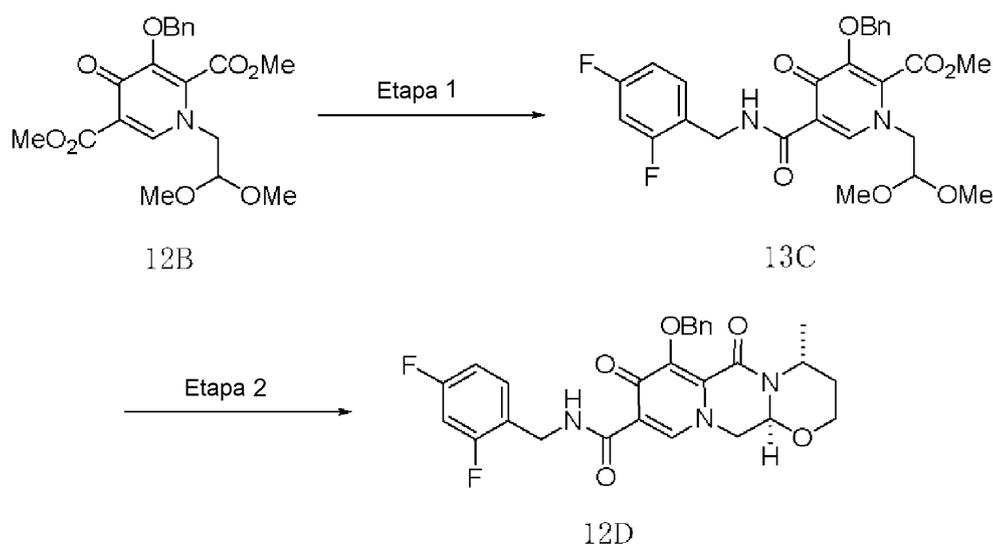
Una solución acuosa al 62 % de ácido sulfúrico (307 mg, 1,9 mmol) se añadió gota a gota a una solución en ácido fórmico (3,7 ml) del compuesto 12B (525 mg, 1,3 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución se enfrió a 5 °C y se neutralizó mediante la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (24,5 g), seguida de la extracción con diclorometano (5 ml, 4 veces). El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Después, se añadió tolueno (5,2 ml) al residuo obtenido y se añadieron adicionalmente metanol (125 mg, 3,9 mmol), (R)-3-amino-butan-1-ol (127 mg, 1,4 mmol) y ácido acético (78 mg, 1,4 mmol) gota a gota, en este orden a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 90 °C, se agitó durante 3 horas y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después, se añadió agua (2 ml) a la misma, seguida de la extracción con acetato de etilo (10 ml, 2 veces). El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cloroformo: metanol = 97:3 (v/v)) para obtener 418 mg (rendimiento: 81 %) del compuesto 12C en forma de una espuma de color blanco.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,33 (3H, d, J = 7,1 Hz), 1,50 (2H, dd, J = 13,9, 2,3 Hz), 2,11-2,20 (1H, m), 3,93 (3H, s), 3,94 (1H, d, J = 2,5 Hz), 3,96 (1H, s), 4,02 (1H, dd, J = 13,4, 5,8 Hz), 4,15 (1H, dd, J = 13,4, 3,8 Hz), 5,04-4,96 (1H, m), 5,16 (1H, dd, J = 6,1, 4,1 Hz), 5,35 (2H, dd, J = 22,8, 10,1 Hz), 7,28-7,36 (3H, m), 7,67 (2H, d, J = 7,1 Hz), 8,07 (1H, s).

Etapa 3

Se añadieron 2,4-difluorobencilamina (75 mg, 0,52 mmol) y ácido acético (31 mg, 0,52 mmol) gota a gota a una solución de suspensión en tolueno (3,4 ml) del compuesto 12C (171 mg, 0,43 mmol) a temperatura ambiente y después la mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 7 horas. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cloroformo:metanol = 97:3 (v/v)) para obtener 150 mg (rendimiento: 69 %) del compuesto 12D en forma de cristales de color amarillo.

Ejemplo de referencia 13



Etapa 1

Se añadieron 2,4-difluorobencilamina (209 mg, 1,4 mmol) y ácido acético (88 mg, 1,4 mmol) a una suspensión en tolueno (5,4 ml) del compuesto 12B (539 mg, 1,3 mmol) a temperatura ambiente y después la mezcla se calentó a 90 °C y se agitó durante 7 horas. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 3:7 (v/v)) para obtener 666 mg (rendimiento: 97 %) del compuesto 13C en forma de un aceite de color amarillo pálido.

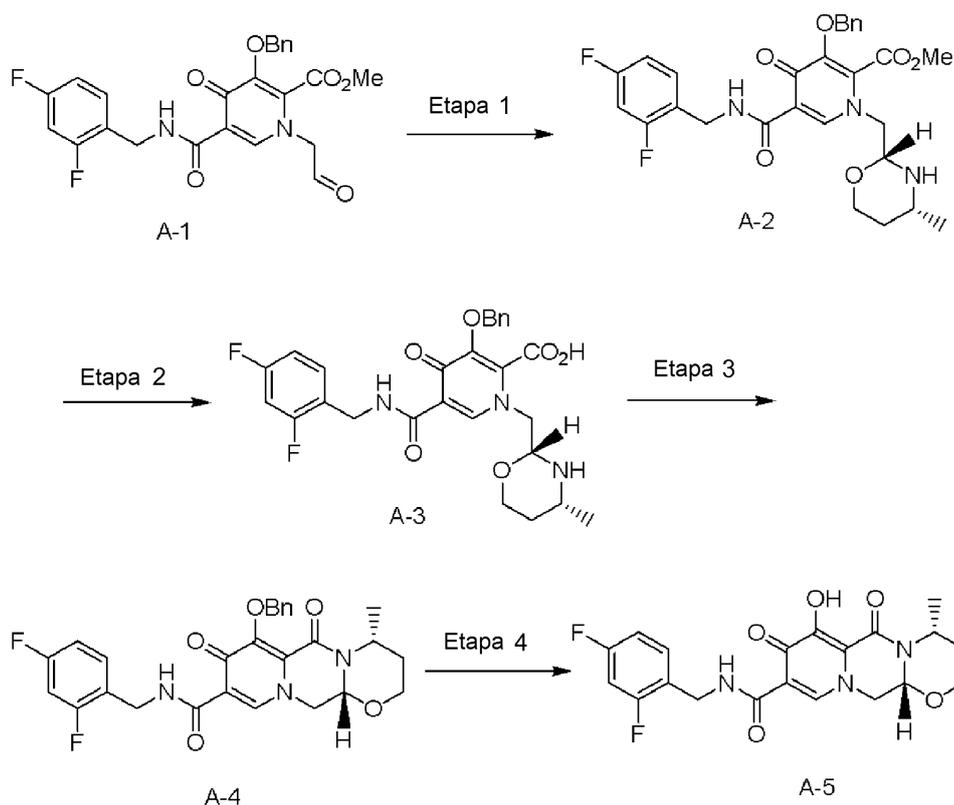
RMN-¹H (CDCl₃) δ: 3,37 (6H, s), 3,79 (3H, s), 4,01 (2H, d, J = 5,0 Hz), 4,47 (1H, t, J = 5,0 Hz), 4,65 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,26 (2H, s), 6,78-6,86 (2H, m), 7,30-7,42 (6H, m), 8,42 (1H, s), 10,41 (1H, t, J = 6,0 Hz).

Etapa 2

Una solución acuosa al 62 % de ácido sulfúrico (306 mg, 1,9 mmol) se añadió a una solución en tolueno (2,7 ml)-ácido fórmico (6,7 ml) del compuesto 13C (666 mg, 1,3 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución se enfrió a 5 °C y se neutralizó mediante la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (37,0 g), seguida de extracción con acetato de etilo (10 ml, 2 veces). El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Después, se añadió tolueno (6,7 ml) al residuo obtenido y se añadieron adicionalmente gota a gota metanol (124 mg, 3,9 mmol), (R)-3-amino-butan-1-ol (138 mg, 1,6 mmol) y ácido acético (85 mg, 1,4 mmol), en este orden a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 90 °C, se agitó durante 2 horas y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después, se añadió agua (7 ml) a la misma, seguida de extracción con acetato de etilo (10 ml, 2 veces). El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y se añadió tolueno al residuo. Después, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para llevar el contenido a aproximadamente 4,0 g. El residuo se concentró y se cristalizó. La solución de suspensión de color amarillo obtenida se filtró para obtener 429 mg (rendimiento: 65 %) del compuesto 12D en forma de cristales de color amarillo pálido.

Se mostrarán a continuación procedimientos para producir los diastereómeros A-5 y B-5 del compuesto 3H en los Ejemplos de Referencia.

Ejemplo de Referencia 1



Etapa 1

Se añadió ácido acético (180 mg, 3,00 mmol) a una solución en tolueno (90 ml) del compuesto A-1 (4,39 g, 9,33 mmol) y (*R*)-3-aminobutan-1-ol (998 mg, 11,2 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 90 minutos. La solución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se vertió a una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se separó, mientras que la fase acuosa se sometió a extracción tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con solución salina saturada y después se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se retiró por destilación para obtener 4,29 g de producto A-2 en bruto.

Etapa 2

El producto A-2 en bruto obtenido en la etapa anterior se disolvió en etanol (40 ml). A la solución, se le añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (20 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. La solución de reacción se neutralizó a pH 7 utilizando una solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico. El disolvente se retiró por destilación directamente. El producto A-3 en bruto obtenido se sometió a azeotropía con tolueno (100 ml) y se utilizó en la siguiente etapa sin ser purificado.

Etapa 3

Se añadieron HOBt (1,65 g, 12,2 mmol) y WSC HCl (2,34 g, 12,2 mmol) a temperatura ambiente a una solución en DMF (100 ml) del producto A-3 en bruto obtenido en la etapa anterior y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguida de extracción tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua tres veces y después se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se retiró por destilación y el aceite obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para su purificación. La elución se realizó primero con *n*-hexano-acetato de etilo (3:7, v/v) y después con acetato de etilo solamente. La fracción de interés se concentró y el aceite obtenido después se disolvió en acetato de etilo. La solución se cristalizó con diisopropil éter como disolvente pobre. Los cristales obtenidos se recogieron por filtración y se disolvieron de nuevo en acetato de etilo. La solución se recrystalizó para obtener 1,84 g del compuesto A-4.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,49 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,88-1,96 (1H, m), 2,13-2,26 (1H, m), 3,90-4,17 (4H, m), 4,42-4,47 (1H, m), 4,63 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,12-5,17 (1H, m), 5,17 (1H, d, J = 9,9 Hz), 5,33 (1H, d, J = 9,9 Hz), 6,77-6,87 (2H, m), 7,27-7,42 (4H, m), 7,59-7,62 (2H, m), 8,35 (1H, s), 10,41 (1H, t, J = 5,7 Hz).

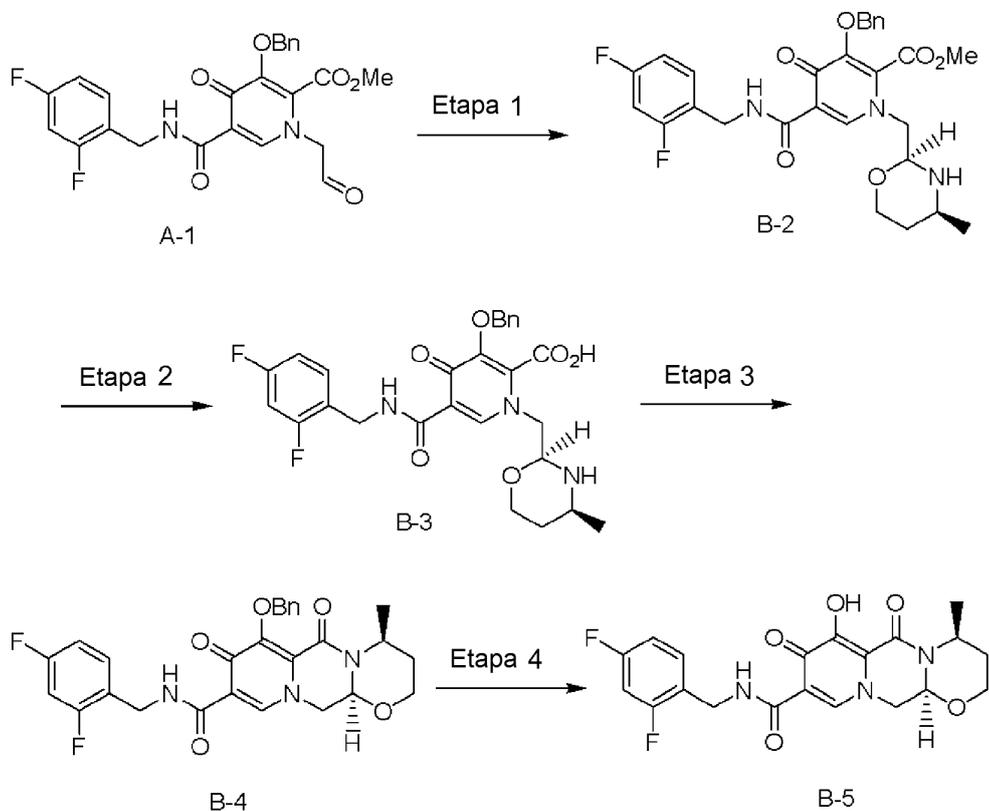
Etapa 4

El compuesto A-4 se sometió a la reacción de desprotección de hidroxil descrita en la Etapa F del párrafo [0088] para obtener el compuesto A-5.

RMN-¹H (DMSO *d*₆) δ: 1,41 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,85-1,92 (1H, m), 1,50-1,75 (1H, m), 4,02-4,09 (3H, m), 4,28-4,34

(1H, m), 4,53 (2H, d, J = 5,7 Hz), 4,64 (1H, dd, J = 3,9 Hz, 12,6 Hz), 5,45 (1H, dd, J = 3,6 Hz, 9,3 Hz), 7,06 (1H, ddd, J = 2,7 Hz, 8,4 Hz, 8,4 Hz), 7,20-7,28 (1H, m), 7,35-7,42 (1H, m), 8,43 (1H, s), 10,37 (1H, t, J = 6,0 Hz), 12,37 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 2



5

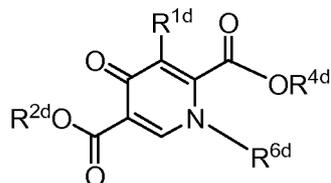
Se hizo reaccionar el compuesto A-1 con (S)-3-aminobutan-1-ol en la Etapa 1. El compuesto B-5 se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 1.

10 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,41 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,85-1,92 (1H, m), 1,50-1,75 (1H, m), 4,02-4,09 (3H, m), 4,28-4,34 (1H, m), 4,53 (2H, d, J = 5,7 Hz), 4,64 (1H, dd, J = 3,9 Hz, 12,6 Hz), 5,45 (1H, dd, J = 3,6 Hz, 9,3 Hz), 7,06 (1H, ddd, J = 2,7 Hz, 8,4 Hz, 8,4 Hz), 7,20-7,28 (1H, m), 7,35-7,42 (1H, m), 8,43 (1H, s), 10,37 (1H, t, J = 6,0 Hz), 12,37 (1H, s a).

Aplicabilidad industrial

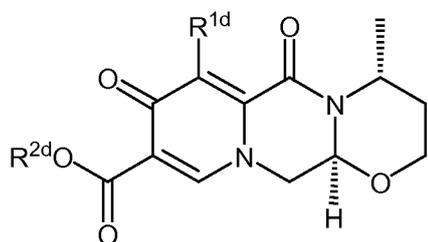
15 El uso del procedimiento de producción de acuerdo con la presente invención puede reducir el número de etapas para producir compuestos que tienen actividad inhibidora de la integrasa del VIH desde, por ejemplo, las 16 a 11 etapas requeridas convencionalmente, a preferentemente 8 a 6 etapas. Por tanto, el procedimiento de producción de la presente invención es aplicable como un procedimiento de producción industrial eficiente y, como tal, tiene aplicabilidad industrial.

sustituido con sustituyente E y el sustituyente E es como se ha definido anteriormente), para obtener un compuesto mostrado por la fórmula (X4) o una sal del mismo:

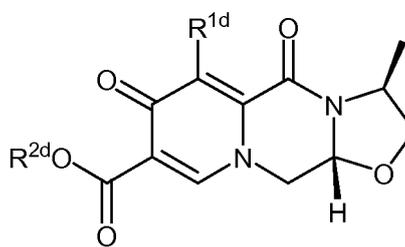


(X4)

- 5 (en la que cada símbolo es como se ha definido anteriormente);
(Etapa D)
hacer reaccionar un compuesto mostrado por la fórmula (X4) o una sal del mismo con (*R*)-3-amino-butan-1-ol o (*S*)-2-amino-propan-1-ol para obtener un compuesto mostrado por la fórmula (X5) o la fórmula (X5'):



(X5)

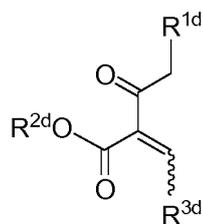


(X5')

(en las que cada símbolo es como se ha definido anteriormente).

- 10 2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto mostrado por la fórmula (X3), o una sal del mismo, se obtiene mediante la (Etapa B),

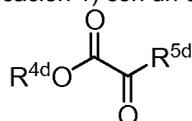
(Etapa B)
hacer reaccionar un compuesto mostrado por la fórmula (X2):



(X2)

- 15 (en la que,
 R^{1d} y R^{2d} son como se han definido en la reivindicación 1,
 R^{3d} es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E, $-N(R^{3e})_2$, o $-OR^{3e}$,
los R^{3e} son cada uno independientemente alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E o dos R^{3e} en $-N(R^{3e})_2$ junto con el átomo de nitrógeno adyacente pueden formar un heterociclo y

- 20 una línea ondulada significa la forma E y/o la forma Z o una mezcla de las mismas, el sustituyente E se define como en la reivindicación 1) con un compuesto mostrado por la fórmula (V2):



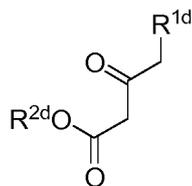
(V2)

(en la que,

R^{4d} se define como en la reivindicación 1,
 R^{5d} es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E o $-O-SO_2-R^{5e}$,
 R^{5e} es alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E, carbociclilo opcionalmente sustituido con
 5 sustituyente E, heterociclilo opcionalmente sustituido con sustituyente E, carbociclil alquilo inferior
 opcionalmente sustituido con sustituyente E o heterociclil alquilo inferior sustituido con sustituyente E, y

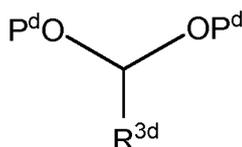
el sustituyente E es como se ha definido en la reivindicación 1)
 para obtener el compuesto mostrado por la fórmula (X3) o una sal del mismo.

3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el compuesto mostrado por la fórmula (X2) se
 obtiene haciendo reaccionar un compuesto mostrado por la fórmula (X1):



(X1)

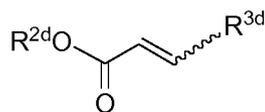
(en la que cada símbolo es como se ha definido en la reivindicación 1)
 con un compuesto mostrado por la fórmula (V1):



(V1)

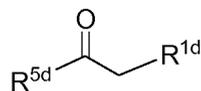
15 (en la que P^d es alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E, y R^{3d} y el sustituyente E son como se
 han definido en la reivindicación 2).

4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el compuesto mostrado por la fórmula (X2) se
 obtiene haciendo reaccionar un compuesto mostrado por la fórmula (Z1):



(Z1)

20 (en la que cada símbolo es como se ha definido en la reivindicación 2)
 con un compuesto mostrado por la fórmula (Z2):



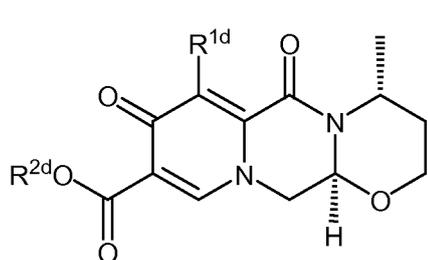
(Z2)

(en la que cada símbolo es como se ha definido en la reivindicación 2).

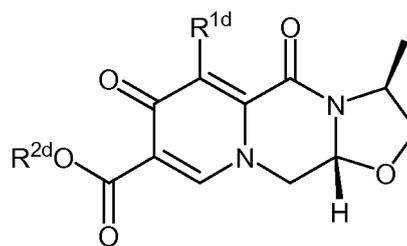
5. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 que comprende una etapa de:

(Etapa E)

25 hacer reaccionar un compuesto mostrado por la fórmula (X5) o la fórmula (X5'), o una sal del mismo:



(X5)

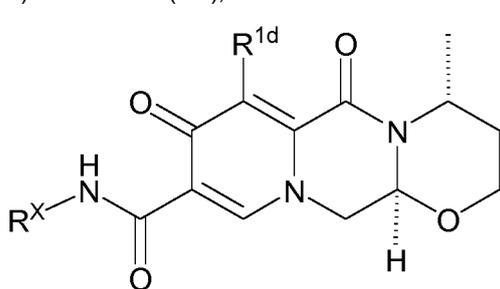


(X5')

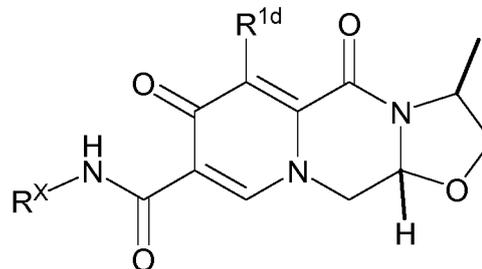
(en las que cada símbolo es como se ha definido en la reivindicación 1) con un compuesto mostrado por la fórmula (V6) o una sal del mismo:



- 5 (en la que R^x es como se ha definido en la reivindicación 1) para obtener un compuesto mostrado por la fórmula (X6) o la fórmula (X6'), o una sal del mismo:



(X6)



(X6')

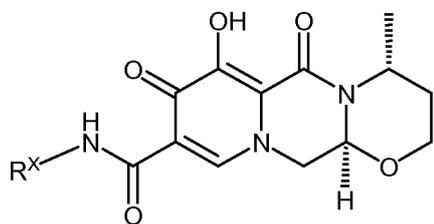
(en las que cada símbolo es como se ha definido en la reivindicación 1).

- 10 6. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en el que la Etapa B y la Etapa C se realizan de forma continua.

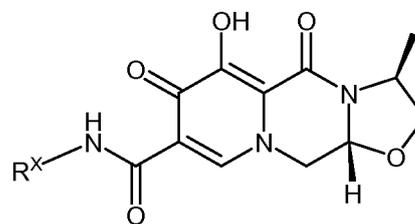
7. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R^x es carbocicilil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E.

8. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R^x es 2,4-difluorobencilo.

- 15 9. Un procedimiento de producción de un compuesto mostrado por la fórmula (Y1) o la fórmula (Y2), o una sal del mismo:



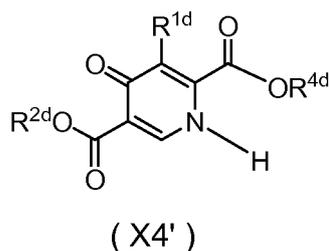
(Y1)



(Y2)

(en las que R^x es como se ha definido en la reivindicación 1) que comprende las etapas de:

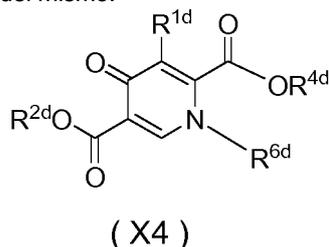
- 20 (Etapa C')
hacer reaccionar un compuesto mostrado por la fórmula (X4')



(en la que cada símbolo es como se ha definido en la reivindicación 1) con un compuesto mostrado por la fórmula (V3'):

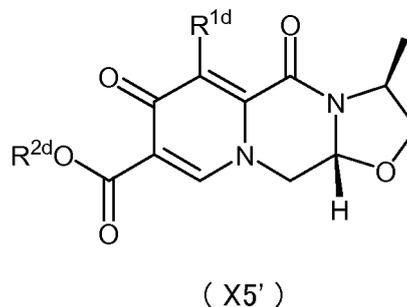
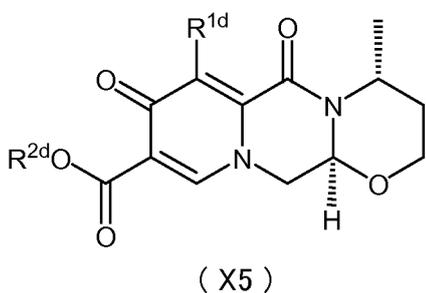


- 5 (en la que R^{6d} es como se ha definido en la reivindicación 1, L^d es un grupo saliente) para obtener un compuesto mostrado por la fórmula (X4) o una sal del mismo:



(en la que cada símbolo es como se ha definido en la reivindicación 1);
(Etapa D)

- 10 hacer reaccionar un compuesto mostrado por la fórmula (X4), o una sal del mismo, con (*R*)-3-amino-butan-1-ol o (*S*)-2-amino-propan-1-ol para obtener un compuesto mostrado por la fórmula (X5) o la fórmula (X5'):

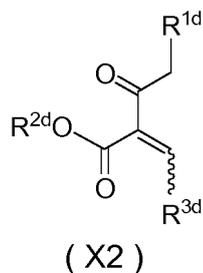


(en las que cada símbolo es como se ha definido en la reivindicación 1)

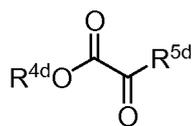
- 15 10. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el compuesto mostrado por la fórmula (X4'), o una sal del mismo, se obtiene mediante la etapa B',

(Etapa B')

hacer reaccionar un compuesto mostrado por la fórmula (X2):



- 20 (en la que cada símbolo es como se ha definido en la reivindicación 2) con un compuesto mostrado por la fórmula (V2):



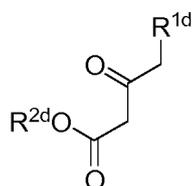
(V2)

(en la que cada símbolo es como se ha definido en la reivindicación 2) y un compuesto mostrado por la fórmula (V2'):



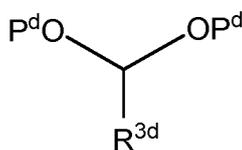
- 5 (en la que X^{d-} es un contra anión del catión amonio) para obtener un compuesto mostrado por la fórmula (X4'), o una sal del mismo.

11. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el compuesto mostrado por la fórmula (X2) se obtiene haciendo reaccionar un compuesto mostrado por la fórmula (X1):



(X1)

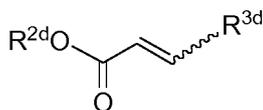
- 10 (en la que cada símbolo es como se ha definido en la reivindicación 1) con un compuesto mostrado por la fórmula (V1):



(V1)

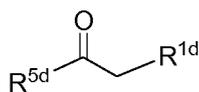
(en la que P^d es alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E, y R^{3d} y el sustituyente E son como se han definido en la reivindicación 2).

- 15 12. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el compuesto mostrado por la fórmula (X2) se haciendo reaccionar un compuesto mostrado por la fórmula (Z1):



(Z1)

(en la que cada símbolo es como se ha definido en la reivindicación 2) con un compuesto mostrado por la fórmula (Z2):



(Z2)

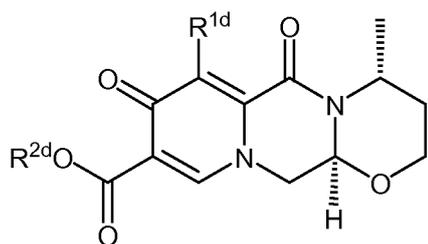
20

(en la que cada símbolo es como se ha definido en la reivindicación 2).

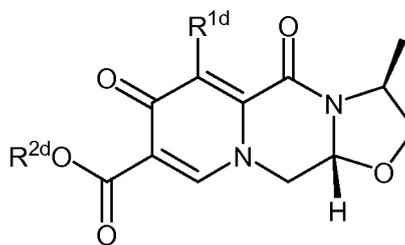
13. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, que comprende una etapa de:

(Etapa E)

hacer reaccionar un compuesto mostrado por la fórmula (X5) o la fórmula (X5')



(X5)



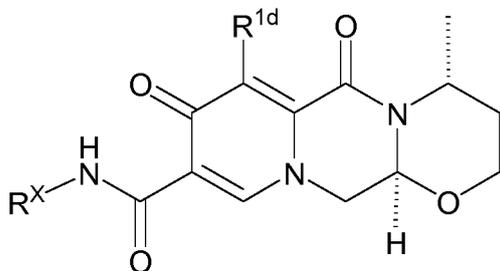
(X5')

(en las que cada símbolo es como se ha definido en la reivindicación 1)
con un compuesto mostrado por la fórmula (V6), o una sal del mismo:

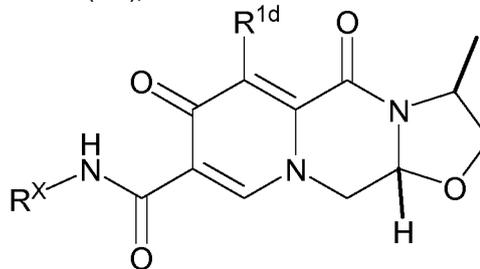
5



(en la que R^x es como se ha definido en la reivindicación 1)
para obtener un compuesto mostrado por la fórmula (X6) o la fórmula (X6'), o una sal del mismo:



(X6)



(X6')

(en las que cada símbolo es como se ha definido en la reivindicación 1).

10 14. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, en el que R^x es carbocicil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E.

15. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, en el que R^x es 2,4-difluorobencilo.