

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 608 496**

51 Int. Cl.:

C07D 317/34 (2006.01)

C07D 319/06 (2006.01)

C07D 249/10 (2006.01)

C07C 233/46 (2006.01)

C07D 207/263 (2006.01)

C07D 207/277 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.02.2013 PCT/US2013/026182**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.08.2013 WO13123222**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.02.2013 E 13707084 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.11.2016 EP 2814819**

54 Título: **Proceso para preparar compuestos del ácido 4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-pentanoico**

30 Prioridad:

15.02.2012 US 201261599020 P

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

11.04.2017

73 Titular/es:

**THERAVANCE BIOPHARMA R&D IP, LLC
(100.0%)
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, CA 94080, US**

72 Inventor/es:

RAPTA, MIROSLAV

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Marta

ES 2 608 496 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

Proceso para preparar compuestos del ácido 4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-pentanoico

5 ANTECEDENTES DE LA PRESENTE INVENCIONÁMBITO DE LA PRESENTE INVENCION

10 La presente invención se refiere a procesos y productos intermedios para preparar compuestos del ácido 4-amino-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-pentanoico, que son útiles en la preparación de compuestos con acción inhibitora de la neprilisina.

ESTADO TÉCNICO

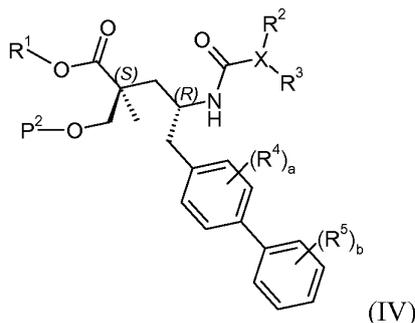
15 La solicitud de patente U.S. de titularidad compartida, con el número de publicación 2012/0213806, otorgada a Fleury y otros, revela compuestos que tienen actividad inhibitora de la neprilisina, tales como el (2*S*,4*R*)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-4-[(3*H*-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoato de 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-il-metilo y su tautómero (2*S*,4*R*)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-4-[(1*H*-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoato de 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-il-metilo.

20 Cuando se preparan compuestos para almacenar durante largo tiempo y cuando se elaboran composiciones y formulaciones farmacéuticas, a menudo es conveniente disponer de una forma cristalina del agente terapéutico que no sea ni higroscópica ni delicuescente. También es ventajoso disponer de una forma cristalina de punto de fusión relativamente alto, que permita procesar el material sin que se descomponga de manera apreciable. En la solicitud de patente provisional de titularidad compartida n° 61/599,023, presentada el 15 de febrero de 2012, y titulada "Forma cristalina del (2*S*,4*R*)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-4-[(1*H*-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoato de 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-il-metilo", se revela una forma cristalina del (2*S*,4*R*)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-4-[(1*H*-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoato de 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-il-metilo.

30 Los compuestos revelados en estas publicaciones y solicitudes de patente se preparan mediante técnicas que requieren normalmente un material de partida diastereoisoméricamente puro y en las cuales uno o más productos intermedios se purifican por cromatografía. Hay varias ventajas para desarrollar procesos que no requieran estas etapas de purificación. La presente invención aborda esta necesidad.

35 RESUMEN DE LA PRESENTE INVENCION

La presente invención se refiere a productos intermedios y a procesos mejorados de preparación de los productos intermedios convenientes para la obtención de los compuestos de la fórmula IV

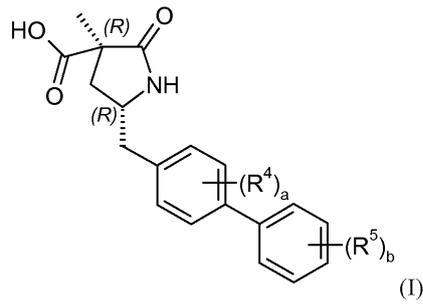


40 o de un tautómero o de una sal de los mismos, donde R¹-R⁵, a, b, X y P² son tal como se definen aquí.

45 En una forma de ejecución concreta, la presente invención se refiere a procesos de preparación de los productos intermedios convenientes para obtener (2*S*,4*R*)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-4-[(1*H*-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoato de 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-il-metilo y tautómeros del mismo.

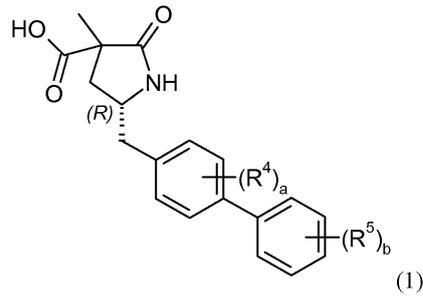
Un aspecto de la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto de la fórmula I:

50



o una sal del mismo, donde R^4 , R^5 , a, y b son tal como se definen aquí; el proceso comprende la etapa de resuspender un compuesto de la fórmula (1):

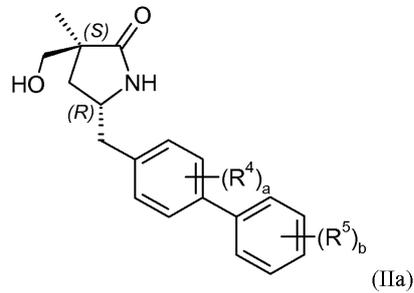
5



en 2-metiltetrahidrofurano y ciclopentil metiléter como disolvente, para formar un compuesto de la fórmula I o una sal del mismo.

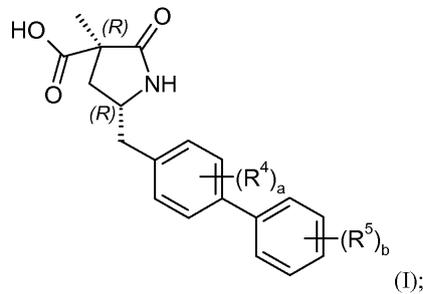
10

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto de la fórmula IIa:



o una sal del mismo, donde R^4 , R^5 , a, y b son tal como se definen aquí; el proceso comprende las etapas de (a) activación del grupo carboxilo de un compuesto de la fórmula I:

15

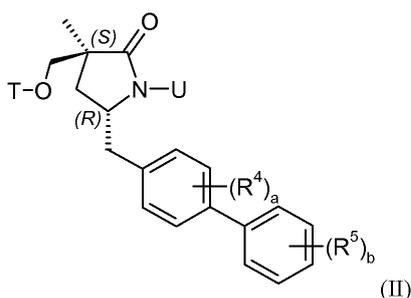


y (b) reacción del producto resultante con un agente reductor, para formar un compuesto de la fórmula IIa o una sal del mismo.

20

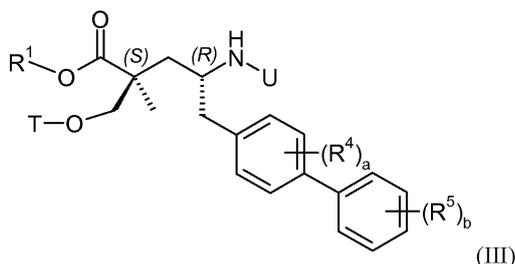
Otro aspecto de la presente invención se refiere a productos intermedios empleados en los procesos de la presente invención. En uno de estos aspectos de la presente invención el producto intermedio tiene la fórmula (II):

25



o una sal del mismo, donde R^4 , R^5 , a, b, T y U son tal como se definen aquí.

5 En otro aspecto de la presente invención el producto intermedio tiene la fórmula (III):

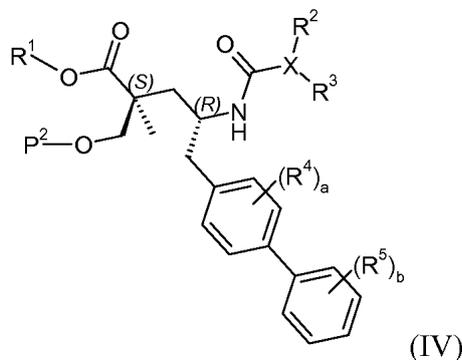


o una sal del mismo, donde R^1 , R^4 , R^5 , a, b, T y U son tal como se definen aquí.

10

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA PRESENTE INVENCION

La presente invención se refiere a procesos para preparar compuestos de la fórmula IV:

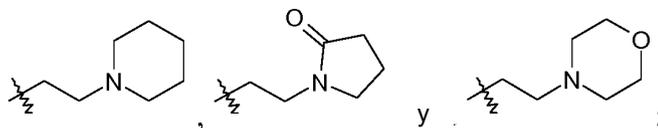


15

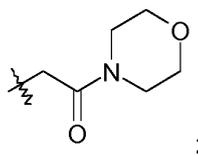
o un tautómero o una sal de los mismos. El resto R^1 se elige entre:

- 20 H;
 -alquilo C_{1-8} , p.ej. $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-(CH_2)_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_3CH_3$, $-(CH_2)_4CH_3$,
 $-(CH_2)_2CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_5CH_3$ y $-(CH_2)_6CH_3$;
 -alquilen C_{1-3} -arilo C_{6-10} , p.ej. bencilo;
 $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$, p.ej. $-(CH_2)_2OCH_3$ y $-[(CH_2)_2O]_2CH_3$;
 -alquilen C_{1-6} -OC(O) R^{10} , p.ej. $-CH_2OC(O)CH_3$, $-CH_2OC(O)CH_2CH_3$, $-CH_2OC(O)(CH_2)_2CH_3$,
 25 $-CH_2CH(CH_3)OC(O)CH_2CH_3$, $-CH_2OC(O)OCH_3$, $-CH_2OC(O)OCH_2CH_3$, $-CH(CH_3)OC(O)OCH_2CH_3$,
 $-CH(CH_3)OC(O)O-CH(CH_3)_2$, $-CH_2OC(O)O$ -ciclopropilo, $-CH(CH_3)-OC(O)-O$ -ciclohexilo, $-CH_2OC(O)O$ -
 ciclopentilo,
 $-CH_2OC(O)-CH[CH(CH_3)_2]-NH_2$ y $-CH_2OC(O)-CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)OCH_3$;
 -alquilen C_{1-6} -NR¹¹R¹², p.ej. $-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$.

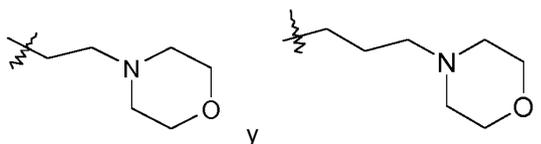
30



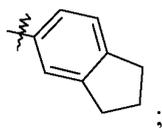
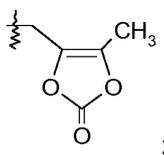
-alquilen C₁₋₆-C(O)R¹³, p.ej. CH₂C(O)OCH₃, -CH₂C(O)O-bencilo, -CH₂C(O)-N(CH₃)₂, y



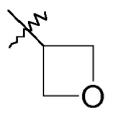
5 -alquilen C₀₋₆-morfolinilo, p.ej. -(CH₂)₂-morfolinilo y -(CH₂)₃-morfolinilo:



10 -alquilen C₁₋₆-SO₂-alquilo C₁₋₆, p.ej. -(CH₂)₂SO₂CH₃;



y

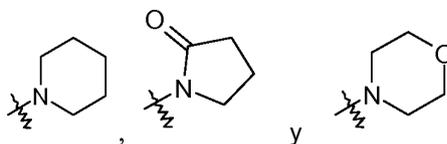


15

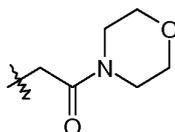
El resto R¹⁰ se elige entre:

- 20 - alquilo C₁₋₆, p.ej. -CH₃ y -CH₂CH₃;
 - O-alquilo C₁₋₆, p.ej. -OCH₃, -O-CH₂CH₃ y -O-CH(CH₃)₂;
 - O-cicloalquilo C₃₋₇, p.ej. -O-ciclopropilo, -O-ciclohexilo y -O-ciclopentilo;
 - CH[CH(CH₃)₂]-NH₂; y
 - CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆.

25 Los restos R¹¹ y R¹² son alquilo C₁₋₆ (p.ej. CH₃) o se juntan como -(CH₂)₃₋₆-, -C(O)-(CH₂)₃-, o -(CH₂)₂O(CH₂)₂-, para formar por ejemplo un grupo tal como:



30 El resto R¹³ se elige entre -O-alquilo C₁₋₆, p.ej. -OCH₃, -O-bencilo y -NR¹¹R¹², p.ej. -N(CH₃)₂ y



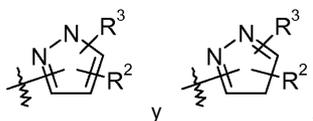
35 Además cada grupo alquilo en R¹ está opcionalmente sustituido con 1 a 8 átomos de flúor. Por ejemplo, cuando R¹ es -alquilo C₁₋₈, R¹ también puede ser un grupo tal como -CH(CH₃)CF₃, -CH₂CF₂CF₃, -CH(CF₃)₂, -(CH₂)₂CF₃, -CH(CH₂F)₂, -C(CF₃)₂CH₃ y -CH(CH₃)CF₂CF₃.

El resto "X" es un heteroarilo seleccionado entre pirazol, imidazol, triazol, benzotriazol, tetrazol, oxazol, isoxazol,

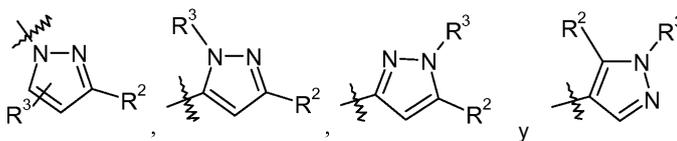
tiazol, pirimidina, piridazina, benzimidazol, pirano y piridiltriazol, y el punto de unión está en cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible en el anillo. Obsérvese que en algunas formas de ejecución R^2 puede estar ausente. Cuando está presente, R^2 puede encontrarse en cualquier átomo de carbono disponible. R^3 está en cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible.

5

Los anillos de pirazol incluyen:

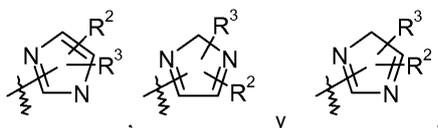


10 cuyos ejemplos específicos comprenden:



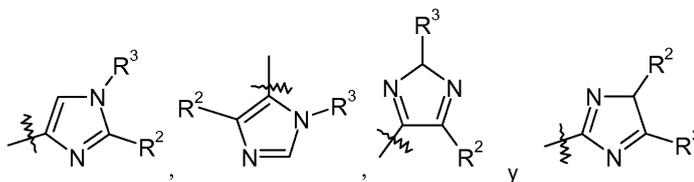
15

Los anillos de imidazol incluyen:

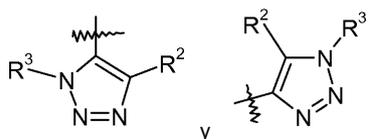


20

cuyos ejemplos específicos comprenden:

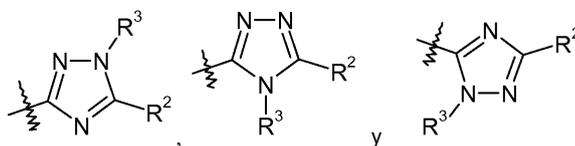


Los anillos de triazol incluyen 1,2,3-triazoles tales como:



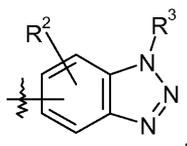
25

así como 1,2,4-triazoles tales como:



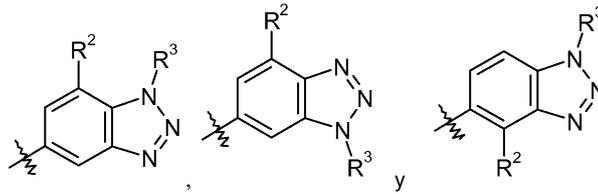
30

Los anillos de benzotriazol incluyen:



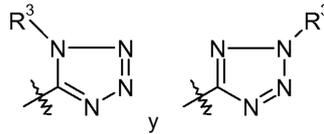
35

cuyos ejemplos específicos comprenden:



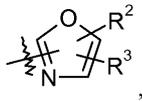
Los anillos de tetrazol incluyen:

5



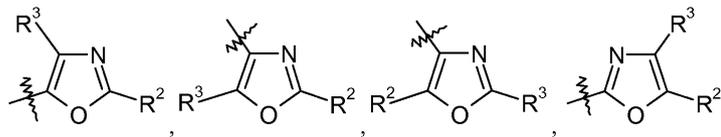
Los anillos de oxazol incluyen:

10

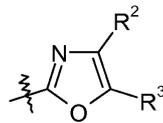


cuyos ejemplos específicos comprenden:

y

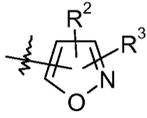


15



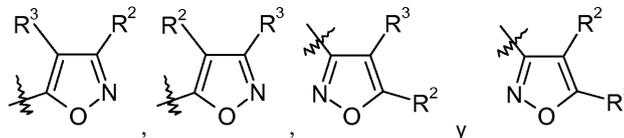
Los anillos de isoxazol incluyen:

20



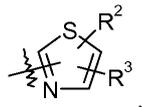
cuyos ejemplos específicos comprenden:

25

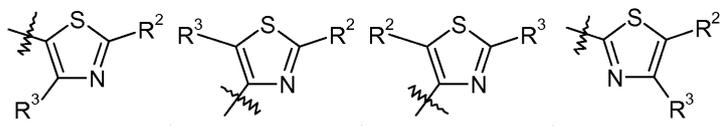


Los anillos de tiazol incluyen:

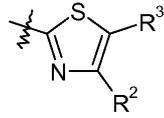
30



cuyos ejemplos específicos comprenden:

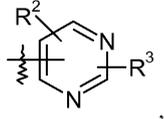


y



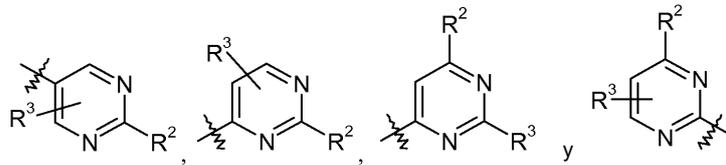
Los anillos de pirimidina incluyen:

5



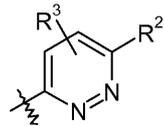
cuyos ejemplos específicos comprenden:

10



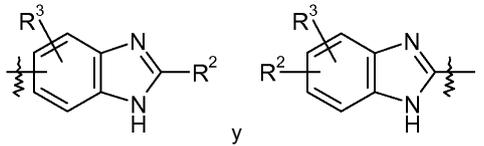
Los anillos de piridazina incluyen:

15



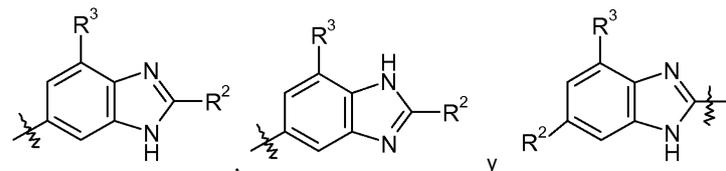
Los anillos de benzimidazol incluyen:

20



cuyos ejemplos específicos comprenden:

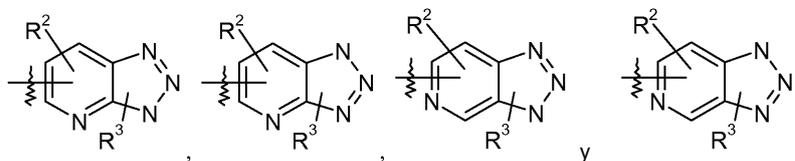
25



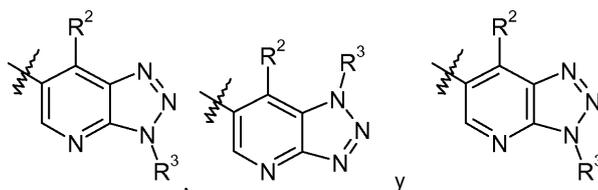
Los anillos de pirano incluyen:

Los anillos de piridiltriazol incluyen:

30



cuyos ejemplos específicos comprenden:



5 Se sobreentiende que algunos anillos heteroarílicos pueden existir en una forma tautómera, y que tales formas tautómeras son parte de la presente invención y están incluidas en el término “heteroarilo”. Por consiguiente, si un compuesto está representado con X siendo un anillo heteroarílico concreto, se entiende que el compuesto también puede existir en una forma tautómera y viceversa, y que ambas formas son cubiertas por la presente invención.

X	Ejemplo de anillo	Ejemplo de tautómero(s)
pirazol		
imidazol		
triazol		
oxazol		
tiazol		
piridazina		

10 El resto R² puede faltar. Cuando está presente, R² va unido a un átomo de carbono del grupo “X” y se elige entre:

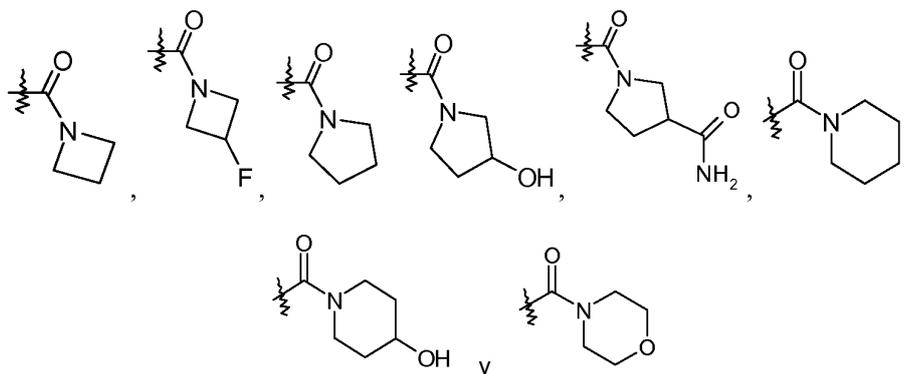
- H;
halo, p.ej. cloro y fluoro;
-alkileno C₀₋₅-OH, p.ej. -OH, -CH₂OH, -CH(OH)CH₃ y -C(CH₃)₂-OH;
15 -alquilo C₁₋₆, p.ej. -CH₃, -(CH₂)₂CH₃, -CH(CH₃)₂ y -(CH₂)₃-CH₃;
-cicloalquilo C₃₋₇, p.ej. ciclopropilo y ciclohexilo;
-alkileno C₀₋₂-O-alkilo C₁₋₆, p.ej. -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂-OCH₃ y -(CH₂)₂-OCH₃;
-C(O)alkilo C₁₋₆, p.ej. -C(O)CH₃;
-alkileno C₀₋₁-COOH, p.ej. -COOH y -CH₂-COOH;
20 -C(O)NR²⁰R²¹, p.ej. -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)NH-(CH₂)₂CH₃, -C(O)NH-(CH₂)₂-OH, -C(O)NH-ciclopropilo, -C(O)N(CH₃)-CH₂CH(CH₃)₂ y -C(O)N(CH₃)[(CH₂)₂OCH₃];
-NHC(O)-fenileno-OCH₃, p.ej. -NHC(O)-2-metoxifenilo;

=O;

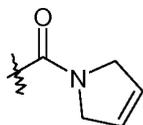
fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos independientemente entre halo, -OH, y -OCH₃, p.ej. fenilo, 2-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 2-hidroxifenilo, 2-metoxifenilo, 3-clorofenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxifenilo, 2,5-dimetoxifenilo, 2,4-diclorofenilo, 2-metoxi, 5-fluorofenilo y 3,4-diclorofenilo;

piridinilo; y
pirazinilo.

El resto R²⁰ es H o alquilo C₁₋₆ (p.ej. -CH₃ y -(CH₂)₂CH₃). El resto R²¹ se elige entre H, alquilo C₁₋₆ (p.ej. -CH₃ y -(CH₂)₂CH₃), -(CH₂)₂OH, -(CH₂)₂OCH₃, -(CH₂)₂SO₂NH₂ y - alquilen C₀₋₁-cicloalquilo C₃₋₇ (p.ej. ciclopropilo y -CH₂-ciclopropilo). R²⁰ y R²¹ también pueden formar juntos un resto -heterociclo C₁₋₅ saturado o parcialmente insaturado, que puede estar sustituido con halo u -OH, o contener un átomo de oxígeno en el anillo. Los -heterociclos C₃₋₅ saturados incluyen azetidina, pirrolidina, piperidina y morfolina, de manera que como ejemplos de grupos R² hay:



Los -heterociclos C_{3,5} parcialmente insaturados incluyen el 2,5-dihidro-1H-pirrol, de manera que los ejemplos de grupos R² incluyen:



Además cada grupo alquilo de R² está sustituido opcionalmente con 1 hasta 8 átomos de flúor. Por ejemplo, cuando R² es -alquilo C₁₋₆, R² también puede ser un grupo tal como -CH(CH₃)CF₃, -CH₂CF₂CF₃, -CH(CF₃)₂, -(CH₂)₂CF₃, -CH(CH₂F)₂, -C(CF₃)₂CH₃ y -CH(CH₃)CF₂CF₃.

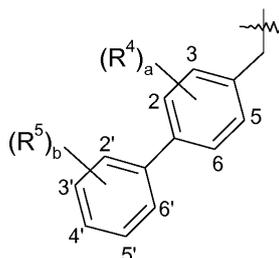
El resto R³ va unido a un átomo de carbono o de nitrógeno en el grupo "X" y está seleccionado entre:

H;
-OH;
-alquilo C₁₋₆, p.ej. -CH₃;
-alquilen C₁₋₂-COOH, p.ej. -CH₂COOH y -(CH₂)₂-COOH;
-CH₂OC(O)CH(R³⁰)NH₂, p.ej. -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]NH₂;
-CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆;
piridinilo; y

fenilo o bencilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos elegidos entre halo y -OCH₃ (p.ej. 4-clorofenilo, 3-metoxifenilo, 2,4-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2-cloro, 5-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 2,6-difluoro, 4-clorofenilo, 2-clorobencilo, 3-clorobencilo, 4-clorobencilo, 3-metoxibencilo, 2-cloro, 5-fluorobencilo, 3-cloro, 5-fluorobencilo, 2-fluoro, 4-clorobencilo, 3-cloro, 4-fluorobencilo, 2,6-difluoro, 3-clorobencilo, 2,6-difluoro, 4-clorobencilo y 2,3,5,6-tetrafluoro, 4-metoxibencilo).

El resto R³⁰ se elige entre H, -CH(CH₃)₂, fenilo y bencilo. Asimismo, cuando R³ va unido a un átomo de nitrógeno, R³ puede ser P⁴, siendo P⁴ un grupo protector de amino. Además, cada grupo alquilo en R³ puede estar sustituido con 1 a 8 átomos de flúor. Por ejemplo, cuando R³ es -alquilo C₁₋₆, R³ también puede ser un grupo tal como -CH(CH₃)CF₃, -CH₂CF₂CF₃, -CH(CF₃)₂, -(CH₂)₂CF₃, -CH(CH₂F)₂, -C(CF₃)₂CH₃ y -CH(CH₃)CF₂CF₃.

La numeración posicional para los grupos R⁴ y R⁵ es la siguiente:



El número entero "a" es 0 o 1. Cuando está presente, el resto R^4 se elige entre halo, $-CH_3$ y $-CN$. En una forma de ejecución, a es 0. En otra forma de ejecución, a es 1 y R^4 es halo, por ejemplo 3-cloro o 3-fluoro. El número entero "b" es 0 o está comprendido entre 1 y 3. Cuando está presente, el resto R^5 se elige de manera independiente entre halo, $-OH$, $-CH_3$, $-OCH_3$ y $-CF_3$. En una forma de ejecución, b es 0. En otra forma de ejecución, b es 1 y R^5 se elige entre Cl, F, $-OH$, $-CH_3$, $-OCH_3$ y $-CF_3$, por ejemplo 2'-cloro, 3'-cloro, 2'-fluoro, 3'-fluoro, 2'-hidroxi, 3'-hidroxi, 3'-metilo, 2'-metoxi o 3'-trifluorometilo. En otra forma de ejecución, b es 2 y R^5 es halo, $-CH_3$ o $-OCH_3$, por ejemplo 3'-cloro, 3'-metilo o 2'-metoxi. En una forma de ejecución, b es 2 y R^5 es 2'-fluoro-5'-cloro, 2',5'-dicloro, 2',5'-difluoro, 2'-metil-5'-cloro, 3'-fluoro-5'-cloro, 3'-hidroxi-5'-cloro, 3',5'-dicloro, 3',5'-difluoro, 2'-metoxi-5'-cloro, 2'-metoxi-5'-fluoro, 2'-hidroxi-5'-fluoro, 2'-fluoro-3'-cloro, 2'-hidroxi-5'-cloro o 2'-hidroxi-3'-cloro; y en otra forma de ejecución, b es 2 y cada R^5 es de manera independiente halo, por ejemplo 2'-fluoro-5'-cloro y 2',5'-dicloro. En otra forma de ejecución, b es 3 y cada R^5 es de manera independiente halo o $-CH_3$, por ejemplo 2'-metil-3', 5'-dicloro o 2'-fluoro-3'-metil-5'-cloro. En otra forma más de ejecución, a es 1 y b es 1, y R^4 y R^5 son independientemente halo, por ejemplo 3-cloro y 3'-cloro.

DEFINICIONES

En la descripción de los compuestos y de los procesos de la presente invención los siguientes términos tienen los significados siguientes, a no ser que se indique lo contrario. Asimismo, tal como se usan aquí, las formas del singular "un", "una" y "el", "la" comprenden las respectivas formas del plural, a no ser que el contexto indique claramente lo contrario. Los términos "comprende", "incluye" y "tiene" están pensados con sentido inclusivo y significan que puede haber elementos adicionales a los enumerados. Debe entenderse que todos los números empleados aquí para indicar cantidades de ingredientes, propiedades tales como el peso molecular, condiciones de reacción, etc., están modificados en todos los casos por el término "aproximadamente", a no ser que se indique lo contrario. Por lo tanto los números que aparecen aquí son aproximaciones que pueden variar en función de las propiedades deseadas que se quieren obtener mediante la presente invención.

Los compuestos aquí descritos se han nombrado normalmente utilizando la aplicación AutoNom del programa comercialmente disponible MDL[®] ISIS/Draw (Symyx, Santa Clara, California).

Tal como se usa aquí, la frase "que tiene la fórmula" o "que tiene la estructura" no pretende ser limitativa y se utiliza comúnmente del mismo modo que el término "comprende". Se entiende, por ejemplo, que la representación de una estructura engloba todas las formas estereoisómeras y tautómeras, a no ser que se indique otra cosa.

El término "alquilo" significa un grupo hidrocarbonado saturado monovalente que puede ser lineal o ramificado. A no ser que se definan de otra manera, estos grupos alquilo suelen contener 1 hasta 10 átomos de carbono e incluyen, por ejemplo, -alquilo C_{1-4} , -alquilo C_{1-5} , -alquilo C_{2-5} , -alquilo C_{1-6} , -alquilo C_{1-8} y -alquilo C_{1-10} . Como grupos alquilo representativos cabe mencionar, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *s*-butilo, isobutilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, *n*-heptilo, *n*-octilo, *n*-nonilo, *n*-decilo y análogos.

Cuando se atribuye un número concreto de átomos de carbono a un término particular empleado aquí, el número de átomos de carbono se indica como subíndice tras el término. Por ejemplo, el término "-alquilo C_{1-6} " significa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y el término "-cicloalquilo C_{3-7} " significa un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono respectivamente, con los átomos de carbono en cualquier configuración aceptable.

El término "alquileo" significa un grupo hidrocarbonado saturado divalente que puede ser lineal o ramificado. A no ser que se definan de otro modo, estos grupos alquileo suelen llevar 0 hasta 10 átomos de carbono e incluyen, por ejemplo, -alquileo C_{0-1} , -alquileo C_{0-6} , -alquileo C_{1-3} y -alquileo C_{1-6} . Como grupos alquileo representativos cabe mencionar, por ejemplo, metileno, etano-1,2-diilo ("etileno"), propano-1,2-diilo, propano-1,3-diilo, butano-1,4-diilo, pentano-1,5-diilo y análogos. Se sobreentiende que cuando el término alquileo incluye cero carbonos, tal como el -alquileo C_{0-1} , tales términos quieren incluir la ausencia de átomos de carbono, esto es, el grupo alquileo no está presente, exceptuando un enlace covalente que une los grupos separados por el término alquileo.

El término "arilo" significa un hidrocarburo aromático monovalente que tiene un solo anillo (es decir fenilo) o uno o más anillos fusionados. Los anillos fusionados incluyen aquellos que están totalmente insaturados (p.ej. naftaleno), así como los parcialmente insaturados (p.ej. 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno). A no ser que se definan de otra manera, estos grupos arilo suelen contener 6 hasta 10 átomos de carbono en el anillo e incluyen, por ejemplo, -arilo C_{6-10} .

Como grupos arilo representativos cabe citar, por ejemplo, fenilo y naftalen-1-ilo, naftalen-2-ilo y análogos.

El término "cicloalquilo" significa un grupo hidrocarbonado carbocíclico saturado monovalente. A no ser que se definan de otra manera, estos grupos cicloalquilo contienen 3 hasta 10 átomos de carbono e incluyen, por ejemplo,

5 -cicloalquilo C₃₋₅, -cicloalquilo C₃₋₆ y -cicloalquilo C₃₋₇. Como grupos cicloalquilo cabe citar, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y análogos.

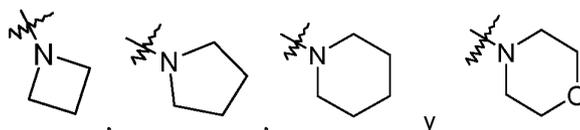
El término "halo" significa fluoro, cloro, bromo y yodo.

10 El término "heterociclo" se refiere a heterociclos insaturados (aromáticos) monovalentes que tienen un solo anillo o dos anillos condensados, así como a grupos monovalentes saturados y parcialmente insaturados que tienen un solo anillo o varios anillos condensados. El anillo heterocíclico puede estar integrado por 3 hasta 15 átomos, de los cuales 1 hasta 14 son átomos de carbono y 1 hasta 4 son heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Típicamente, sin embargo, el anillo heterocíclico está integrado por 3 hasta 10 átomos, de los cuales 1 hasta 9 son átomos de carbono y 1 hasta 4 son heteroátomos. El punto de unión es cualquier átomo de carbono o de nitrógeno disponible. Como ejemplos de heterociclos cabe mencionar: -heterociclo C₁₋₇, -heterociclo C₃₋₅, -heterociclo C₂₋₆,

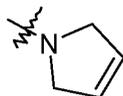
15 -heterociclo C₃₋₁₂, -heterociclo C₅₋₉, -heterociclo C₁₋₉, -heterociclo C₁₋₁₁ y -heterociclo C₁₋₁₄.

Los heterociclos insaturados monovalentes también suelen designarse como grupos "heteroarilo". A no ser que se definan de otro modo, los grupos heteroarilo suelen llevar en total 5 hasta 10 átomos en el anillo, de los cuales 1 hasta 9 son átomos de carbono y 1 hasta 4 son heteroátomos, incluyendo por ejemplo -heteroarilo C₁₋₉ y -heteroarilo C₅₋₉. Los grupos heteroarilo representativos incluyen por ejemplo: pirrol (p.ej. 3-pirrolilo y 2H-pirrol-3-ilo), imidazol (p.ej. 2-imidazolilo), furano (p.ej. 2-furilo y 3-furilo), tiofeno (p.ej. 2-tienilo), triazol (p.ej. 1,2,3-triazolilo y 1,2,4-triazolilo), pirazol (p.ej. 1H-pirazol-3-ilo), oxazol (p.ej. 2-oxazolilo), isoxazol (p.ej. 3-isoxazolilo), tiazol (p.ej. 2-tiazolilo y 4-tiazolilo) e isotiazol (p.ej. 3-isotiazolilo), piridina (p.ej. 2-piridilo, 3-piridilo, y 4-piridilo), piridilimidazol, piridiltriazol, pirazina, piridazina (p.ej. 3-piridazinilo), pirimidina (p.ej. 2-pirimidinilo), tetrazol, triazina (p.ej. 1,3,5-triazinilo), indolilo (p.ej. 1H-indol-2-ilo, 1H-indol-4-ilo y 1H-indol-5-ilo), benzofurano (p.ej. benzofuran-5-ilo), benzotiofeno (p.ej. benzo[*b*]tien-2-ilo y benzo[*b*]tien-5-ilo), benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzotriazol, quinolina (p.ej. 2-quinolilo), isoquinolina, quinazolina, quinoxalina y análogos.

Los heterociclos saturados monovalentes contienen en total 3 hasta 10 átomos en el anillo, de los cuales 2 hasta 9 son átomos de carbono y 1 hasta 4 son heteroátomos, incluyendo por ejemplo -heterociclo C₃₋₅. Como heterociclos saturados monovalentes son representativos por ejemplo las especies monovalentes de pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, piperidina, 1,4-dioxano, morfolina, tiomorfolina, piperazina, 3-pirrolina y análogas. En algunos casos los restos se pueden describir tomados en conjunto para formar un -heterociclo C₃₋₅ saturado que puede contener un átomo de oxígeno en el anillo. Estos grupos incluyen:



Los heterociclos monovalentes parcialmente insaturados suelen contener en total 3 hasta 10 átomos en el anillo, de los cuales 2 hasta 10 son átomos de carbono y 1 hasta 3 son heteroátomos, incluyendo por ejemplo -heterociclo C₃₋₅ y -heterociclo C₂₋₁₂. Como heterociclos monovalentes parcialmente insaturados son representativos por ejemplo: pirano, benzopirano, benzodioxol (p.ej. benzo[1,3]dioxol-5-ilo), tetrahidropiridazina, 2,5-dihidro-1H-pirrol, dihidroimidazol, dihidrotriazol, dihidrooxazol, dihidroisoxazol, dihidrotiazol, dihidroisotiazol, dihidrooxadiazol, dihidrotiadiazol, tetrahidropiridazina, hexahidropirroloquinoxalina y dihidrooxadiazabenz[e]azuleno. En algunos casos los restos se pueden describir tomados en conjunto para formar un -heterociclo C₃₋₅ parcialmente insaturado. Estos grupos incluyen:



El término "opcionalmente sustituido" significa que el grupo en cuestión puede estar sin sustituir o sustituido una o varias veces, por ejemplo 1 hasta 3 veces o 1 hasta 5 veces o 1 hasta 8 veces. Por ejemplo, un grupo fenilo que está "opcionalmente sustituido" con átomos de halógeno puede estar sin sustituir o llevar 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de halógeno; y un grupo alquilo que está "opcionalmente sustituido" con átomos de flúor puede estar sin sustituir o llevar 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de flúor. Análogamente, un grupo que está "opcionalmente sustituido" con uno o dos grupos -alquilo C₁₋₆ puede estar sin sustituir o llevar uno o dos grupos -alquilo C₁₋₆.

El término “grupo protector” o “grupo bloqueante” se refiere a un grupo que, unido por enlace covalente a un grupo funcional tal como un grupo amino o alcohol, impide que el grupo funcional sufra reacciones no deseadas pero permite regenerarlo (es decir, desprotegerlo o desbloquearlo) al tratar el grupo protector con un reactivo adecuado.

- 5 El término “sal”, utilizado en relación con un compuesto, significa una sal del compuesto procedente de una base inorgánica u orgánica o de un ácido inorgánico u orgánico. Las sales procedentes de bases inorgánicas incluyen las aluminicas, amónicas, cálcicas, sales de cobre, férricas, ferrosas, líticas, magnésicas, mangánicas, manganosas, potásicas, sódicas, sales de cinc y similares. Se prefieren especialmente las sales amónicas, cálcicas, magnésicas, potásicas y sódicas. Las sales procedentes de bases orgánicas incluyen las sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, incluyendo aminas sustituidas, aminas cíclicas, aminas de origen natural y similares, como por ejemplo arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfina, piperazina, piperadina, resinas poliamínicas, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y análogas. Las sales procedentes de ácidos incluyen las de los ácidos acético, ascórbico, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glucurónico, glutámico, hipúrico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múcico, naftalensulfónico, nicotínico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluensulfónico y análogos. Se prefieren especialmente las sales de los ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico y tartárico. Además, cuando un compuesto lleva a la vez un resto básico, como una amina, y un resto ácido, como un ácido carboxílico, pueden formarse zwitteriones, los cuales se incluyen en el término “sal”, tal como se emplea aquí. El término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sal preparada a partir de una base o de un ácido aceptable para la administración a un paciente, tal como un mamífero (p.ej. sales que tienen una seguridad aceptable para los mamíferos a un determinado régimen de dosificación). No obstante se entiende que las sales cubiertas por la presente invención no tienen por qué ser sales farmacéuticamente aceptables, pues se trata de sales de compuestos intermedios que no están pensadas para la administración a un paciente.

CONDICIONES DE PROCESO

- 30 Los diluyentes inertes adecuados para usar en el proceso de la presente invención incluyen, a modo de ejemplos no limitativos, diluyentes orgánicos tales como ácido acético, tetrahidrofurano (TF), acetonitrilo (MeCN), N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidiona, dimetilsulfóxido (DMSO), tolueno, diclorometano (DCM), acetona, acetato de etilo, acetato de isopropilo, metil *t*-butil éter, cloroformo (CCl₃), tetracloruro de carbono (CCl₄), 1,4-dioxano, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, etilenglicol y análogos. También se pueden usar diluyentes acuosos, incluyendo agua y diluyentes acuosos básicos y ácidos. También pueden usarse combinaciones de cualquiera de dichos diluyentes.

Los grupos protectores de amino (simbolizados aquí como P¹, P³ y P⁴) representativos incluyen, pero no están limitados a ellos:

- 40 grupos protectores de N- α -aminoácidos, que son lábiles en presencia de bases y son eliminados mediante ellas, por ejemplo 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc) y benzoilo (Bz);
 grupos protectores eliminados mediante ácidos, por ejemplo *t*-butoxicarbonilo (Boc), β -trimetilsililetiloxicarbonilo (TEOC), *t*-amiloxicarbonilo (Aoc), adamantil-oxicarbonilo (Adoc), 1-metilciclobutiloxicarbonilo (Mcb), 2-(*p*-bifenilil)propil-2-oxicarbonilo (Bpoc), 2-(*p*-fenilazofenil)propil-2-oxicarbonilo (Azoc), 2,2-dimetil-3,5-dimetiloxibenciloxicarbonilo (Ddz), 2-fenilpropil-2-oxicarbonilo (Poc), benciloxicarbonilo (Cbz), 2-furanmetiloxicarbonilo (Foc), *p*-metoxibencil carbonilo (Moz), *o*-nitrofenilsulfenilo (Nps), tosilo (Ts), tritilo, trifenilmetilo (Tr) y sililo (p.ej. éteres de trimetilsililo (TMS), *t*-butildimetilsililo (TBS), tri-iso-propilsililoximetilo (TOM) y trisopropilsililo (TIPS));
 grupos protectores eliminados por hidrogenólisis, por ejemplo ditiasuccinoilo (Dts), bencilo (Bn), Cbz, *p*-metoxibencilo (PMB), 3,4-dimetoxibencilo (DMPM) y Moz;
 50 grupos protectores eliminados por nucleófilos, por ejemplo 2-(*t*-butilsulfonilo)-2-propeniloxicarbonilo (Bspoc), benzotiofeno sulfona-2-metoxicarbonilo (Bsmoc) y Nps; y
 grupos protectores derivados de ácidos carboxílicos, como por ejemplo formilo, acetilo y trifluoroacetilo, que son eliminados por ácidos, bases o nucleófilos.

- 55 En una forma de ejecución el grupo protector de amino se elige entre: acetilo, adamantil-oxicarbonilo, *t*-amiloxicarbonilo, benzotiofeno sulfona-2-metoxicarbonilo, benzoilo, bencilo, benciloxicarbonilo, 2-(*p*-bifenilil)propil-2-oxicarbonilo, *t*-butiloxicarbonilo, 2-(*t*-butilsulfonil)-2-propeniloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibencilo, 2,2-dimetil-3,5-dimetiloxibenciloxicarbonilo, ditiasuccinoilo, formilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo, 2-furanmetiloxicarbonilo, *p*-metoxibencilo, *p*-metoxibencil carbonilo, 1-metilciclobutiloxicarbonilo, *o*-nitrofenilsulfenilo, 2-fenilpropil-2-oxicarbonilo, 2-(*p*-fenilazofenil)propil-2-oxicarbonilo, éteres de sililo, tosilo, trifluoroacetilo, β -trimetilsililetiloxicarbonilo, trifenilmetilo y tritilo.

- Para añadir un grupo protector de amino y eliminarlo más tarde se usan técnicas y reactivos estándar de protección y desprotección. Por ejemplo, el grupo protector de amino Boc se añade mediante el reactivo aminoprotector di-*t*-butil-dicarbonato y se elimina con un ácido como el HCl, etc. Otras técnicas y reactivos representativos están descritos, por ejemplo, en T. W. Greene and G. M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, cuarta edición, Wiley, Nueva York, 2006.

Los grupos protectores de alcoholes (simbolizados aquí como P²) representativos incluyen, pero no están limitados a ellos:

grupos protectores eliminados por ácidos, por ejemplo acetilo (Ac), benzoílo (Bz), β-metoxietoximetil éter (MEM), *p*-metoxibencil éter (PMB), metiltiometil éter, pivaloílo (Piv), tetrahidropiraniolo (THP), tritilo o trifenilmetilo (Tr), y éteres de sililo (p.ej. éteres de trimetilsililo (TMS), *t*-butildimetilsililo (TBS), tri-iso-propilsililoximetil (TOM) triisopropilsililo (TIPS));

grupos protectores eliminados por bases, por ejemplo Ac, Bz y Piv;

grupos protectores eliminados por hidrogenólisis, por ejemplo bencilo (Bn), PMB y Tr;

grupos protectores eliminados por oxidación, por ejemplo PMB; y

grupos protectores eliminados por iones fluoruro (p.ej. NaF, fluoruro de tetra-*n*-butilamonio, HF-piridina o HF-trietilamina), por ejemplo éteres de sililo.

En una forma de ejecución el grupo protector de alcoholes se elige entre acetilo, benzoílo, bencilo, *p*-metoxibencil éter, β-metoxietoximetil éter, metiltiometil éter, pivaloílo, éteres de sililo, tetrahidropiraniolo, trifenilmetilo y tritilo.

Para añadir un grupo protector de alcohol y eliminarlo más tarde se usan técnicas y reactivos estándar de protección y desprotección. Por ejemplo, el grupo protector de alcohol THP se añade mediante el reactivo protector de alcohol dihidropirano y se elimina con un ácido como el HCl; el grupo protector de alcohol Tr se añade mediante el cloruro de trifenilmetilo y se elimina con un ácido como el HCl, etc. Otras técnicas y reactivos representativos se describen, por ejemplo, en T. W. Greene and G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, cuarta edición, Wiley, Nueva York, 2006.

Hay numerosos ácidos que son apropiados para usar en el proceso de la presente invención, incluyendo a modo de ejemplos no limitativos los ácidos bórico, carbónico, nítrico (HNO₃), fosfórico (H₃PO₄), sulfámico y sulfúrico (p.ej. ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico y ácido *p*-toluensulfónico), así como ácidos hidrohálidos como el bromhídrico (HBr), clorhídrico (HCl), fluorhídrico (HF) y yodhídrico (HI).

Hay numerosas bases que son apropiadas para usar en el proceso de la presente invención. Los ejemplos de bases orgánicas comprenden, sin limitarse a ellas: aminas, incluyendo las alquilaminas primarias (p.ej. metilamina, etanolamina, el agente tamponador tris y similares), las alquilaminas secundarias (p.ej. dimetilamina, metiletanolamina, *N,N*-diisopropiletilamina y análogas), las alquilaminas terciarias (p.ej. trimetilamina, trietilamina, *N*-metilmorfolina y análogas); compuestos amónicos como el hidróxido amónico y la hidrazina; hidróxidos de metal alcalino tales como el hidróxido lítico, el hidróxido sódico, el metóxido sódico, el hidróxido potásico, el *t*-butóxido potásico y análogos; hidruros metálicos; y sales de carboxilatos de metales alcalinos como el acetato sódico y análogos. Los ejemplos de bases inorgánicas comprenden, sin limitarse a ellas: carbonatos de metales alcalinos tales como el carbonato lítico, el carbonato potásico, el carbonato de cesio, el carbonato sódico, el bicarbonato sódico y análogos; otros carbonatos como el carbonato cálcico y análogos; fosfatos de metales alcalinos tales como el fosfato potásico y análogos; y complejos metálicos de bis(trimetilsilil)amida tales como la hexametildisilazida de sodio, la bis(trimetilsilil)amida de litio y la bis(trimetilsilil)amida de potasio.

Los diluyentes inertes adecuados para emplear en estos esquemas incluyen a modo de ejemplos no limitativos: tetrahidrofurano, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, tolueno, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,4-dioxano, metanol, etanol, agua y similares.

Los éteres disolventes adecuados incluyen a modo de ejemplos no limitativos: ciclopentil metil éter, di-*t*-butil éter, dietil éter, diglima, diisopropil éter, dimetoxietano, dimetoximetano, 1,4-dioxano, etil *t*-butil éter, metoxietano, metil *t*-butil éter, 2-metiltetrahidrofurano, morfolina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano y combinaciones de los mismos.

Los agentes reductores adecuados incluyen a modo de ejemplos no limitativos: hidruros reactivos como el hidruro de litio y aluminio (LiAlH₄), el borohidruro sódico (NaBH₄) y el diborano; reactivos metálicos y organometálicos como los reactivos de Grignard, reactivos de dialquilocobre-litio (dialquilocuprato de litio), y sodio, alquil-sodio y alquil-litio.

Los reactivos adecuados para el acoplamiento ácido/amina incluyen benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato (BOP), benzotriazol-1-il-oxi-tripirrolidinofosfonio hexafluorofosfato (PiBOP), *N,N,N,N'*-tetrametil-*O*-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio hexafluorofosfato (HATU), (2-(6-cloro-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilaminio hexafluorofosfato (HCTU), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDCI), carbonildiimidazol (CDI), 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) y análogos.

En algunos casos las etapas del proceso se efectuaron a temperatura ambiente, sin medir la temperatura real. Se entiende que temperatura ambiente puede referirse a una temperatura dentro del intervalo asociado normalmente con la temperatura ambiente en un laboratorio, la cual suele estar comprendida en un margen de 18°C hasta 30°C aproximadamente. En otros casos las etapas del proceso se efectuaron a la temperatura ambiente, midiendo y registrando la temperatura real. Aunque las condiciones óptimas de reacción variarán típicamente en función de diversos parámetros de reacción, como los reactivos, los disolventes y las cantidades particulares, los especialistas en la materia podrán determinar fácilmente las condiciones de reacción adecuadas, utilizando procedimientos de optimización rutinarios.

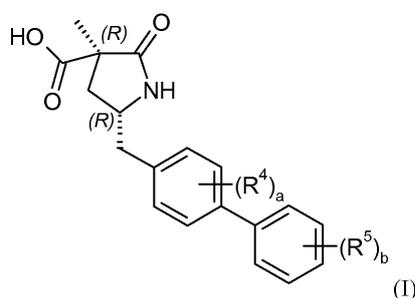
Después de completar cualquiera de las etapas del proceso la mezcla o el producto de reacción resultante se puede seguir tratando para obtener el producto deseado. Por ejemplo, la mezcla o el producto de reacción resultante se puede someter a uno o más de los siguientes procedimientos: concentración o reparto (por ejemplo entre EtOAc y agua o entre EtOAc con 5% de THF y ácido fosfórico 1 M), extracción (por ejemplo con EtOAc, CHCl₃, DCM, HCl), lavado (por ejemplo con KHSO₄ acuoso, etanol, heptanos, NaCl acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado, NH₄Cl acuoso saturado, Na₂CO₃ (5%), CHCl₃ o NaOH 1 M), destilación, secado (por ejemplo sobre MgSO₄, sobre Na₂SO₄, bajo atmósfera de nitrógeno a presión reducida), precipitación; filtración; cristalización (por ejemplo a partir de etanol, heptanos o acetato de isopropilo), concentración (por ejemplo al vacío) y/o purificación.

Una vez completada cualquiera de las etapas de cristalización, el compuesto cristalino se puede separar de la mezcla reactiva por cualquier método convencional, como por ejemplo precipitación, concentración, centrifugación, secado (por ejemplo a temperatura ambiente) y similares.

COMPUESTOS DE FÓRMULA I

15

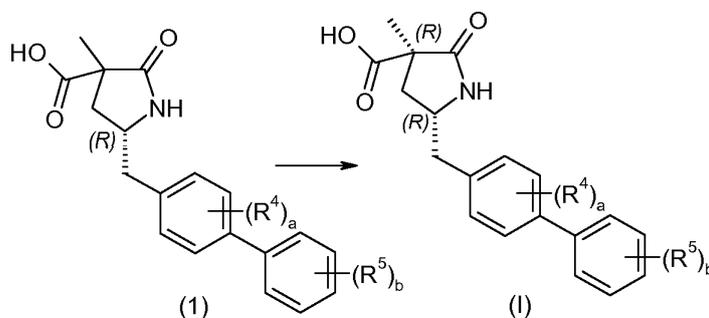
La presente invención se refiere a procesos para preparar los compuestos de la fórmula I:



o una sal de los mismos, donde a es 0 o 1; R⁴ se elige entre halo, -CH₃, -CF₃ y -CN; b es 0 o un número entero de 1 a 3, y cada R⁵ se escoge independientemente entre halo, -OH, -CH₃, -OCH₃ y -CF₃. En una forma de ejecución particular a y b son 0.

25

El proceso para preparar un compuesto de la fórmula I es una reacción de cristalización en una sola etapa:

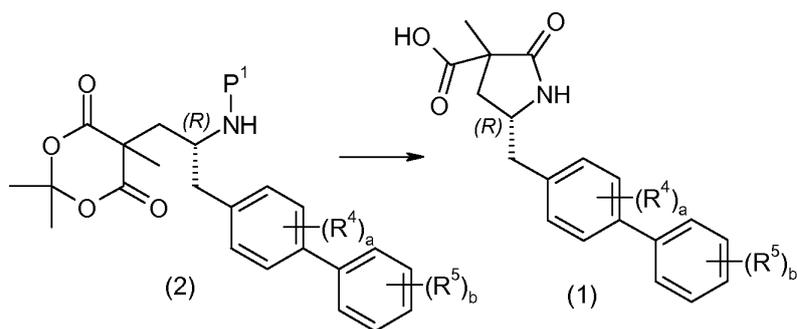


Esta reacción implica la resuspensión del compuesto 1 para formar un compuesto de fórmula I o una sal del mismo. La resuspensión se lleva a cabo en 2-metiltetrahydrofurano combinado con ciclopentil metil éter. En general este proceso se efectúa a temperatura ambiente.

Este proceso proporciona un compuesto que tiene $\geq 95\%$ del diastereoisómero (R,R) deseado y en una forma de ejecución $\geq 98\%$ del diastereoisómero (R,R) deseado.

35

Como material de partida, el compuesto 1 se prepara mediante una reacción de una sola etapa:

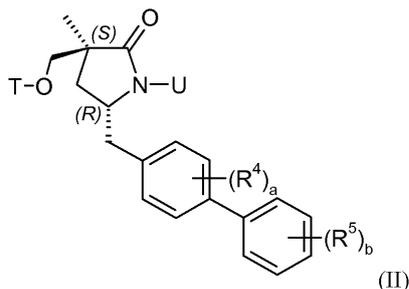


P¹ es un grupo protector de amino y en una forma de ejecución es *t*-butoxicarbonilo. Esta reacción implica la desprotección ácida del compuesto 2. En general la desprotección tiene lugar en un éter disolvente a temperatura ambiente. En una forma de ejecución la desprotección ácida se efectúa utilizando ácido clorhídrico, por ejemplo HCl 3 M. En una forma de ejecución el éter disolvente es ciclopentil metil éter. En general el producto se obtiene como una mezcla de diastereoisómeros.

El compuesto 2 se puede preparar por métodos convencionales, empleando materiales de partida comercialmente asequibles y reactivos corrientes.

COMPUESTOS DE FÓRMULA II

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula II y a procesos para prepararlos:



o a una sal de los mismos. El número entero a es 0 o 1, y R⁴ se elige entre halo, -CH₃, -CF₃ y -CN. En una forma de ejecución particular a es 0. El número entero b es 0 o un número entero de 1 a 3, y cada R⁵ se selecciona independientemente entre halo, -OH, -CH₃, -OCH₃ y -CF₃. En una forma de ejecución particular b es 0.

T es H o P², donde P² es un grupo protector de alcoholes. En una forma de ejecución particular T es H o tetrahidropirano.

U es H o P³, donde P³ es un grupo protector de amino. En una forma de ejecución particular U es H o *t*-butoxicarbonilo.

Como ejemplos de formas de ejecución cabe citar:

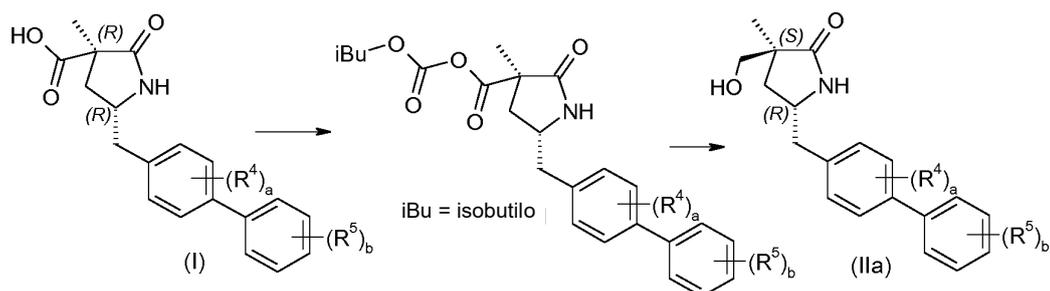
compuestos de fórmula IIa: T es H; U es H; y a, b, R⁴ y R⁵ son tal como se han definido para los compuestos de la fórmula II;

compuestos de fórmula IIb: T es P²; U es H; y a, b, R⁴ y R⁵ son tal como se han definido para los compuestos de la fórmula II;

compuestos de fórmula IIc: T es P²; U es P³; y a, b, R⁴ y R⁵ son tal como se han definido para los compuestos de la fórmula II; y

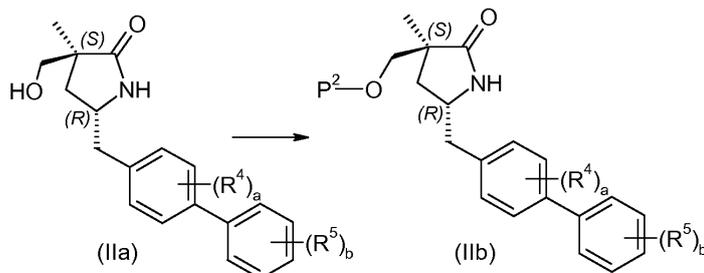
compuestos de fórmula IId: T es H; U es P³; y a, b, R⁴ y R⁵ son tal como se han definido para los compuestos de la fórmula II.

El proceso de preparación de un compuesto de fórmula IIa consta de dos etapas:



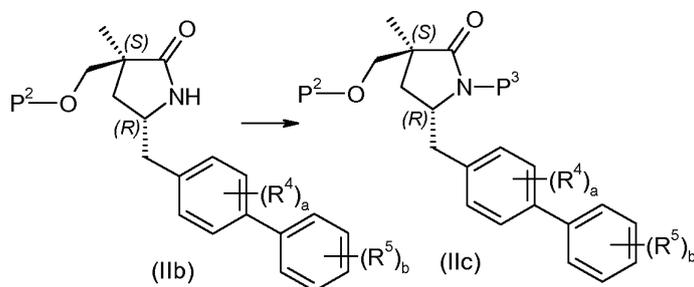
La etapa (a) implica la activación del grupo carboxilo del compuesto de la fórmula (I), lo cual se realiza en general con cloroformiato de isobutilo en presencia de una base amínica terciaria. En una forma de ejecución la base es *N*-metilmorfolina. Esta etapa suele llevarse a cabo en un diluyente inerte adecuado, tal como tetrahidrofurano, y en general se efectúa a una temperatura comprendida aproximadamente en el intervalo de -5 hasta 5°C. La etapa (b) implica la reacción del compuesto activado con un agente reductor. En una forma de ejecución el agente reductor es borohidruro sódico. Esta etapa suele llevarse a cabo en un diluyente inerte adecuado, tal como agua, y en general se efectúa a una temperatura comprendida aproximadamente en el intervalo de -5 hasta 5°C.

El proceso de preparación de un compuesto de fórmula IIb implica la protección del alcohol en el compuesto de la fórmula IIa:



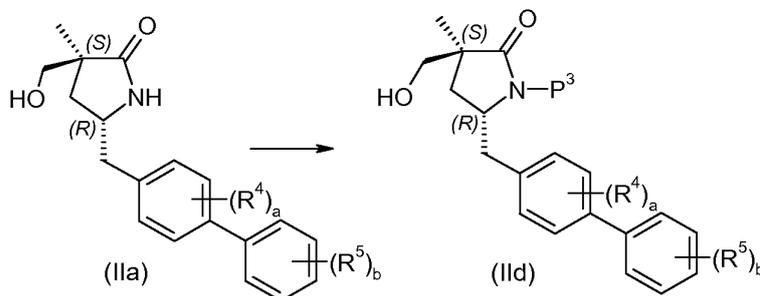
Este procedimiento implica la reacción de un compuesto de fórmula IIa con un reactivo protector de alcoholes, en presencia de un ácido. En una forma de ejecución el reactivo protector de alcoholes es dihidropirano y por tanto P² es tetrahidropiranilo. Un ácido especialmente adecuado es el *p*-toluensulfónico. Esta etapa suele efectuarse en un diluyente inerte adecuado, tal como el diclorometano, y en general tiene lugar inicialmente a una temperatura comprendida aproximadamente en el intervalo de -5 hasta 5°C y luego aproximadamente a temperatura ambiente. En otra forma de ejecución el compuesto de fórmula IIb se prepara en forma de una sustancia cristalina, añadiendo a la mezcla reactiva un diluyente inerte tal como el diisopropil éter y opcionalmente cristales de siembra, seguido de resuspensión, filtración y secado.

El proceso de preparación de un compuesto de fórmula IIc implica la protección de la amina en el compuesto de la fórmula IIb:



Este procedimiento implica la reacción de un compuesto de fórmula IIb con un reactivo protector de amino, en presencia de una base. En una forma de ejecución el reactivo protector de amino es di-*t*-butildicarbonato, y por tanto P³ es *t*-butoxicarbonilo. Una base especialmente adecuada es la hexametildisilazida sódica. Esta etapa suele efectuarse en un diluyente inerte adecuado, tal como el tetrahidrofurano, y en general tiene lugar a una temperatura comprendida aproximadamente en el intervalo de -5 hasta 5°C. En una forma de ejecución P² es tetrahidropiranilo. En otra forma de ejecución P³ es *t*-butoxicarbonilo.

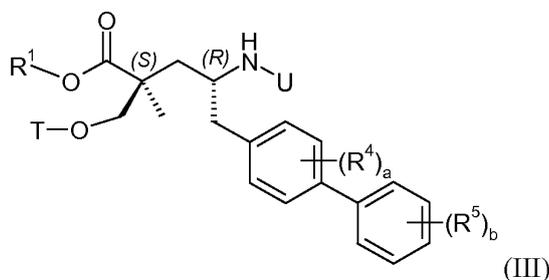
El proceso de preparación de un compuesto de fórmula IId implica la protección de la amina en el compuesto de la fórmula IIa:



5 Esto se puede lograr de manera similar a la descrita para proteger la amina en el compuesto de la fórmula IIb, con el fin de preparar un compuesto de fórmula IId. En una forma de ejecución P³ es *t*-butoxicarbonilo.

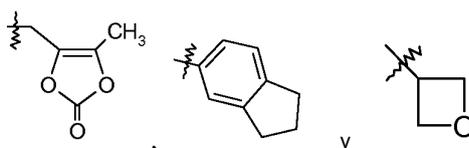
10 COMPUESTOS DE FÓRMULA III

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula III y a procesos para prepararlos:

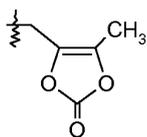


15 o a una sal de los mismos. El número entero a es 0 o 1, y R⁴ se elige entre halo, -CH₃, -CF₃ y -CN. En una forma de ejecución particular a es 0. El número entero b es 0 o un número entero de 1 a 3, y cada R⁵ se selecciona independientemente entre halo, -OH, -CH₃, -OCH₃ y -CF₃. En una forma de ejecución particular b es 0.

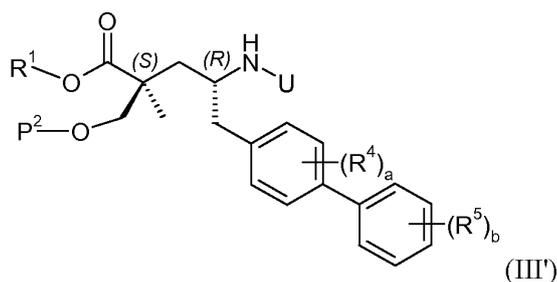
20 R¹ se elige entre H, -alquilo C₁₋₈, -alquilen C₁₋₃-arilo C₆₋₁₀, -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, -alquilen C₁₋₆-OC(O)R¹⁰, -alquilen C₁₋₆-NR¹¹R¹², -alquilen C₁₋₆-C(O)R¹³, -alquilen C₀₋₆-morfolinilo, -alquilen C₁₋₆-SO₂-alquilo C₁₋₆,



25 El grupo R¹⁰ se elige entre -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₇, -CH[CH(CH₃)₂]-NH₂ y -CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆. Los grupos R¹¹ y R¹² son -alquilo C₁₋₆ o conjuntamente -(CH₂)₃₋₆-, -C(O)-(CH₂)₃- o -(CH₂)₂O-(CH₂)₂-. El grupo R¹³ se elige entre -O-alquilo C₁₋₆, -O-bencilo y -NR¹¹R¹². En una forma de ejecución concreta R¹ es:



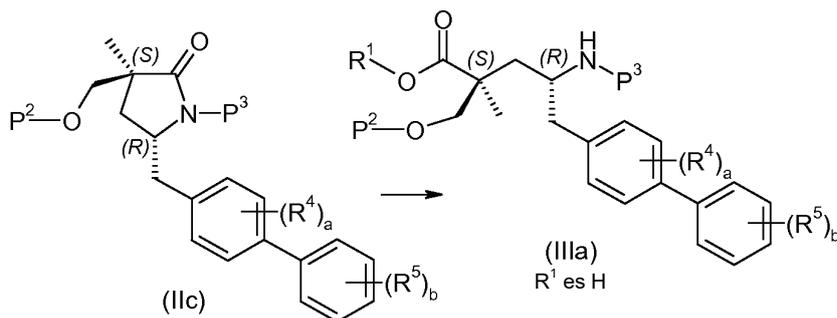
30 T es H o P², donde P² es un grupo protector de alcohol. En una forma de ejecución particular los compuestos de la fórmula III son nuevos y T es P², por ejemplo tetrahidropirano. Esta forma de ejecución se puede representar como fórmula III'



U es H o P³, donde P³ es un grupo protector de amino. En una forma de ejecución particular U es H o *t*-butoxicarboxilo.

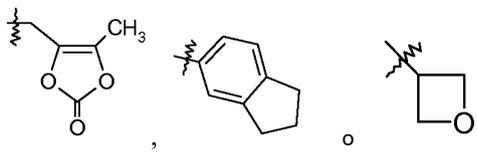
- 5 Como ejemplos de formas de ejecución cabe citar:
- compuestos de fórmula IIIa: T es P²; U es P³; y a, b, R⁴ y R⁵ son tal como se han definido para los compuestos de la fórmula III;
- 10 compuestos de fórmula IIIb: T es H; U es H; y a, b, R⁴ y R⁵ son tal como se han definido para los compuestos de la fórmula III;
- compuestos de fórmula IIIc: T es P²; U es H; y a, b, R⁴ y R⁵ son tal como se han definido para los compuestos de la fórmula III; y
- 15 compuestos de fórmula III'd: T es H; U es P³; y a, b, R⁴ y R⁵ son tal como se han definido para los compuestos de la fórmula III.

El proceso para preparar un compuesto de la fórmula IIIa en el que R¹ sea H implica:

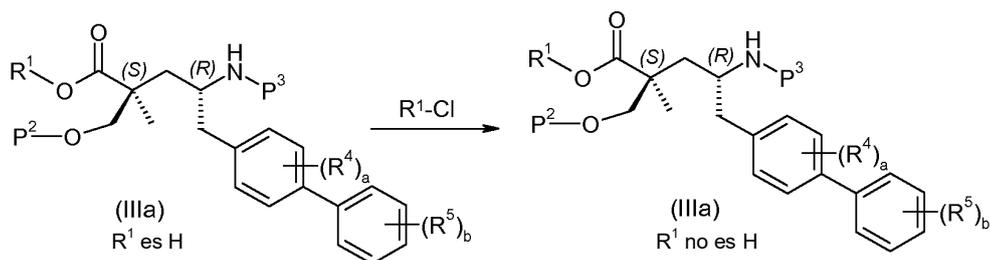


- 20 Esta apertura del anillo de pirrolidona se efectúa haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IIc) con una base. En una forma de ejecución la base es hidróxido lítico. Esta etapa suele efectuarse en un diluyente inerte adecuado, tal como el tetrahidrofurano, y en general tiene lugar inicialmente a una temperatura comprendida aproximadamente en el intervalo de -5 hasta 5°C, luego se calienta a una temperatura comprendida aproximadamente en el intervalo de 25-40°C. En una forma de ejecución P² es tetrahidropiraniolo. En otra forma de ejecución P³ es *t*-butoxicarbonilo.

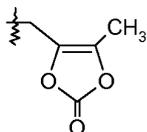
25 El proceso para preparar un compuesto de la fórmula IIIa en el cual R¹ no sea H, es decir con R¹ igual a -alquilo C₁₋₈, -alquilen C₁₋₃-arilo C₆₋₁₀, -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, -alquilen C₁₋₆-OC(O)R¹⁰, -alquilen C₁₋₆-NR¹¹R¹², -alquilen C₁₋₆-C(O)R¹³, -alquilen C₀₋₆-morfolinilo, -alquilen C₁₋₆-SO₂-alquilo C₁₋₆,



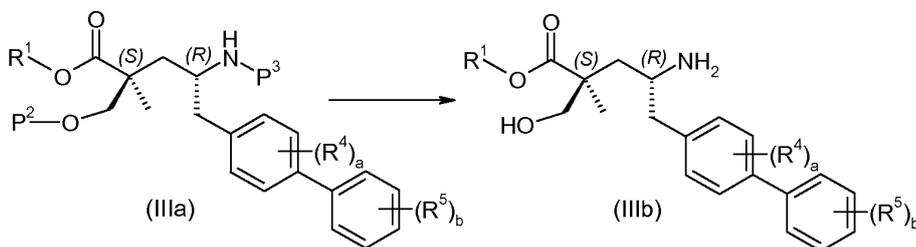
implica:



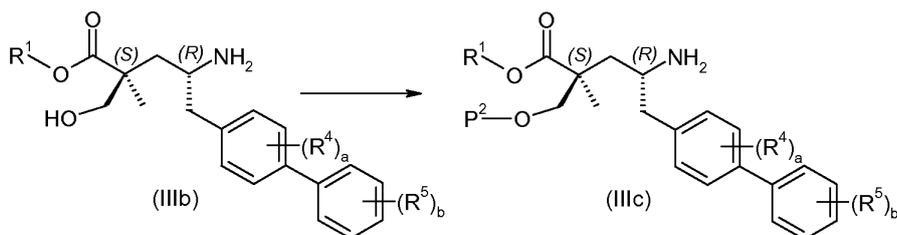
- 5 Este procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IIIa, donde R^1 es H, con un compuesto de la fórmula $R^1\text{-Cl}$, donde R^1 es el resto sin hidrógeno deseado, en presencia de una base. En una forma de ejecución la base es un carbonato de metal alcalino tal como el carbonato potásico. En una forma de ejecución $R^1\text{-Cl}$ es 4-clorometil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona, y por tanto R^1 es:



- 10 Esta etapa suele llevarse a cabo en un diluyente inerte adecuado, tal como la *N,N*-dimetilformamida, y en general se efectúa inicialmente a una temperatura comprendida aproximadamente en el intervalo de -5 hasta 5°C y luego se mantiene a la temperatura ambiente hasta completar la reacción. En una forma de ejecución P^2 es tetrahidropiraniolo. En otra forma de ejecución P^3 es *t*-butoxicarbonilo.
- 15 El proceso de preparación de un compuesto de la fórmula IIIb implica la eliminación del grupo P^2 protector de alcohol y del grupo P^3 protector de amino:



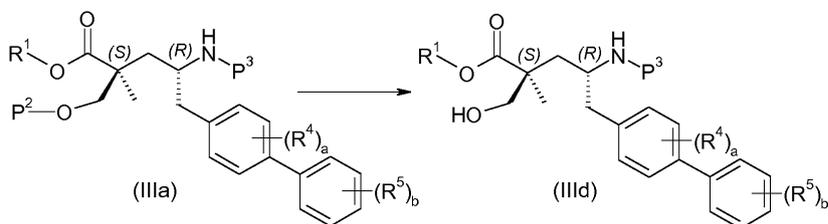
- 20 En general la desprotección tiene lugar en un éter disolvente y se realiza a temperatura ambiente. En una forma de ejecución el éter disolvente es ciclopentil metil éter. Es preferible, aunque no necesario, elegir los grupos P^2 y P^3 de manera que puedan eliminarse mediante el mismo reactivo. Por ejemplo, cuando P^2 es un grupo protector de alcohol eliminable por ácido tal como el tetrahidropiraniolo y P^3 es un grupo protector de amino eliminable por ácido tal como el *t*-butoxicarbonilo, la desprotección se puede realizar con un solo reactivo, por ejemplo con ácido clorhídrico. Esta etapa suele llevarse a cabo en un diluyente inerte adecuado, tal como el diclorometano. En otra forma de ejecución el compuesto de la fórmula IIIb se prepara en forma de una sustancia cristalina, añadiendo a la mezcla reactiva un diluyente inerte tal como el diisopropil éter y opcionalmente cristales de siembra, seguido de resuspensión, filtración y secado.
- 30 El proceso de preparación de un compuesto de la fórmula IIIc implica la protección del alcohol en el compuesto de la fórmula IIIb:



- 35 Este procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IIIb con un reactivo protector de alcohol en presencia de un ácido. En una forma de ejecución el reactivo protector de alcohol es dihidropirano y por tanto P^2 es tetrahidropiraniolo. Un ácido especialmente adecuado es el *p*-toluensulfónico. Esta etapa suele realizarse en un diluyente inerte adecuado, tal como el diclorometano, y en general se efectúa inicialmente a una temperatura

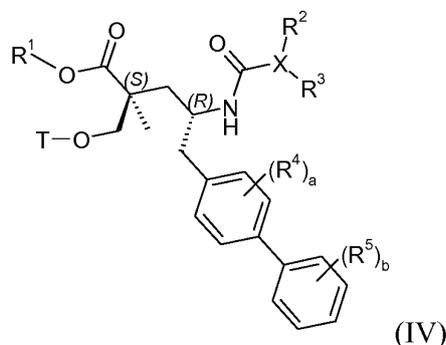
comprendida aproximadamente en el intervalo de -5 hasta 5°C y luego a temperatura ambiente aproximadamente. En otra forma de ejecución el compuesto de la fórmula IIIc se prepara en forma de sustancia cristalina, añadiendo a la mezcla reactiva un diluyente inerte tal como el diisopropil éter, seguido de resuspensión, filtración y secado.

- 5 El proceso de preparación de un compuesto de la fórmula III d implica la eliminación selectiva del grupo P² protector de alcohol de un compuesto de fórmula III a:



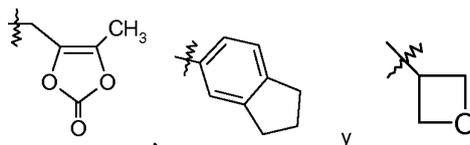
10 COMPUESTOS DE FÓRMULA IV

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula IV y a procesos para prepararlos:

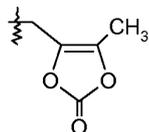


- 15 o a un tautómero o a una sal de los mismos.

20 R¹ se elige entre -alquilo C₁₋₈, -alquilen C₁₋₃-arilo C₆₋₁₀, -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, -alquilen C₁₋₆-OC(O)R¹⁰, -alquilen C₁₋₆-NR¹¹R¹², -alquilen C₁₋₆-C(O)R¹³, -alquilen C₀₋₆-morfolinilo, -alquilen C₁₋₆-SO₂-alquilo C₁₋₆,



25 El grupo R¹⁰ se elige entre -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₇, -CH[CH(CH₃)₂]-NH₂ y -CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆. Los grupos R¹¹ y R¹² son -alquilo C₁₋₆ o conjuntamente -(CH₂)₃₋₆-, -C(O)-(CH₂)₃- o -(CH₂)₂O-(CH₂)₂-. El grupo R¹³ se elige entre -alquilo C₁₋₆, -O-bencilo y -R¹¹R¹². En una forma de ejecución particular R¹ es:



30 Además cada grupo alquilo en R¹ está opcionalmente sustituido con 1 a 8 átomos de flúor. Por ejemplo, R¹ puede ser -alquilo C₁₋₈ o un grupo tal como -CH(CH₃)CF₃, -CH₂CF₂CF₃, -CH(CF₃)₂, -(CH₂)₂CF₃, -CH(CH₂F)₂, -C(CF₃)₂CH₃ o -CH(CH₃)CF₂CF₃.

35 X se selecciona entre pirazol, imidazol, triazol, benzotriazol, tetrazol, oxazol, isoxazol, tiazol, pirimidina, piridazina, benzimidazol, pirano y piridiltriazol. En una forma de ejecución particular X es triazol.

El resto R² puede faltar. Cuando está presente, R² va unido a un átomo de carbono del anillo de X y se elige entre H, halo, -alquilen C₀₋₅-OH, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇, -alquilen C₀₋₂-O-alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -alquilen C₀₋₁-COOH, -C(O)NR²⁰R²¹, -NHC(O)-fenilen-OCH₃, =O, fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos independientemente entre halo, -OH y -OCH₃; piridinilo y pirazinilo. El resto R²⁰ es H o alquilo C₁₋₆. El resto R²¹ es

elige entre H, -alquilo C₁₋₆, -(CH₂)₂OH, -(CH₂)₂OCH₃, -(CH₂)₂SO₂NH₂ y -alquilen C₀₋₁-cicloalquilo C₃₋₇. Como alternativa R²⁰ y R²¹ pueden formar juntos un resto -heterociclo C₁₋₅ saturado o parcialmente insaturado, que puede estar sustituido con halo u -OH, o llevar un átomo de oxígeno en el anillo. Además cada grupo alquilo en R² puede estar sustituido con 1 a 8 átomos de flúor. Por ejemplo, R² puede ser -alquilo C₁₋₆ o un grupo tal como -CH(CH₃)CF₃, -CH₂CF₂CF₃, -CH(CF₃)₂, -(CH₂)₂CF₃, -CH(CH₂F)₂, -C(CF₃)₂CH₃ o -CH(CH₃)CF₂CF₃. En una forma de ejecución particular R² es H.

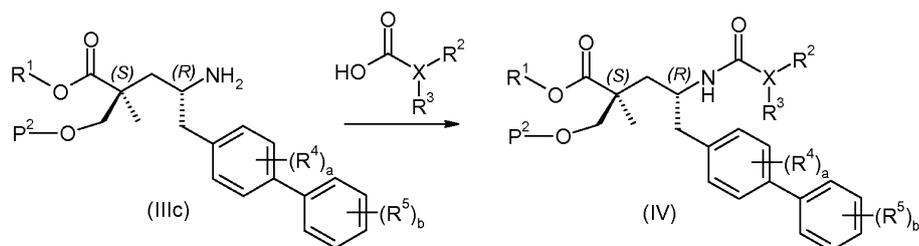
R³ puede ir unido a un átomo de carbono o de nitrógeno del anillo X y se elige entre H, -OH, -alquilo C₁₋₆, -alquilen C₁₋₂-COOH, -CH₂OC(O)CH(R³⁰)NH₂; -CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆, piridinilo, y fenilo o bencilo sustituidos opcionalmente con uno o más grupos elegidos entre halo y -OCH₃. Además, cuando R³ está unido a un átomo de nitrógeno, R³ puede ser P⁴, siendo P⁴ un grupo protector de amino. El grupo R³⁰ se elige entre H, -CH(CH₃)₂, fenilo y bencilo. Además, cada grupo alquilo en R³ puede estar sustituido con 1 a 8 átomos de flúor. Por ejemplo R³ puede ser -alquilo C₁₋₆ o un grupo tal como -CH(CH₃)CF₃, -CH₂CF₂CF₃, -CH(CF₃)₂, -(CH₂)₂CF₃, -CH(CH₂F)₂, -C(CF₃)₂CH₃ o -CH(CH₃)CF₂CF₃. En una forma de ejecución particular R³ es tritilo.

El número entero a es 0 o 1 y R⁴ se elige entre halo, -CH₃, -CF₃ y -CN. En una forma de ejecución particular a es 0.

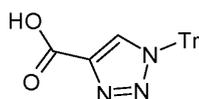
El número entero b es 0 o un número entero de 1 a 3, y cada R⁵ se elige independientemente entre halo, -OH, -CH₃, -OCH₃ y -CF₃. En una forma de ejecución particular b es 0.

P² es un grupo protector de alcoholes. En una forma de ejecución particular T es H o tetrahidropirano.

El proceso de preparación de un compuesto de la fórmula IV implica la siguiente reacción de acoplamiento:

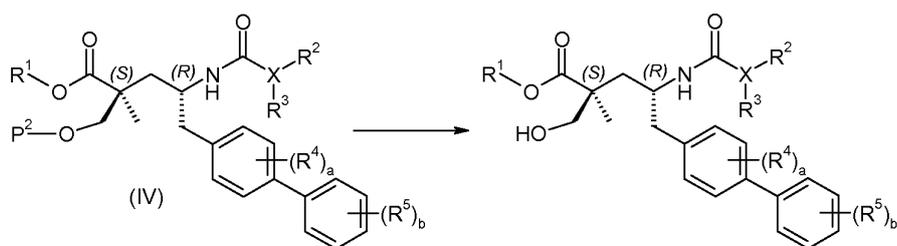


Esta reacción consiste en acoplar un compuesto de la fórmula IIIc con HOOC-XR²R³ a un reactivo adecuado de acoplamiento basado en ácido carboxílico/amina. Esta etapa se efectúa en un diluyente inerte, en presencia de una base tal como *N,N*-diisopropiletilamina, y en las condiciones corrientes de formación de enlaces amida. En una forma de ejecución el reactivo de acoplamiento es HCTU. Esta etapa suele llevarse a cabo en un diluyente inerte adecuado tal como tetrahidrofurano y en general se realiza a una temperatura comprendida en el intervalo de -5 a 5°C, por ejemplo a 0°C. En una forma de ejecución HOOC-XR²R³ es:



donde Tr es tritilo. En otra forma de ejecución el compuesto de la fórmula IV se prepara como sustancia cristalina, resuspendiéndolo en un diluyente inerte tal como metanol, seguido de filtración y secado.

Luego se puede eliminar el grupo P² protector de alcohol en el compuesto de la fórmula IV:



En general la desprotección se efectúa a temperatura ambiente, utilizando un agente de desprotección adecuado. Por ejemplo, cuando P² es un grupo protector de alcoholes eliminable por ácido, tal como el tetrahidropirano, la desprotección se puede realizar mediante un ácido tal como el clorhídrico. En otra forma de ejecución el producto se prepara como sustancia cristalina, incluyendo un diluyente inerte como el metanol en la etapa de desprotección y añadiendo opcionalmente cristales de siembra, seguido de filtración y secado.

EJEMPLOS

Las preparaciones y ejemplos siguientes se ofrecen para ilustrar formas de ejecución específicas de la presente invención. No obstante, estas formas de ejecución específicas no pretenden limitar de ningún modo el alcance de la presente invención, a no ser que se indique concretamente.

Las siguientes abreviaciones tienen los significados indicados, a no ser que se especifique alguno diferente, y otras abreviaciones no definidas y empleadas aquí tienen su significado general comúnmente aceptado:

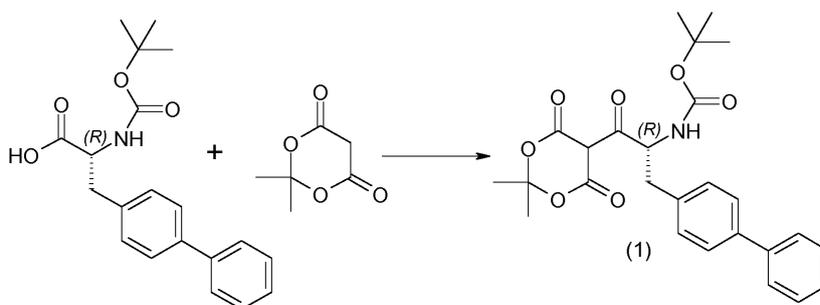
AcOH	ácido acético
CPME	ciclopentil metil éter
DCM	diclorometano o cloruro de metileno
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
EDCI	<i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
EtOAc	acetato de etilo
HCTU	(2-(6-cloro-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilaminio hexafluorofosfato)
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
MeTHF	2-metiltetrahidrofurano
NaHMDS	hexametildisilazida sódica
NMM	<i>N</i> -metilmorfolina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

A no ser que se indique de otra manera, todos los materiales, como reactivos, materias primas y disolventes, se adquirieron a proveedores comerciales (tales como Sigma-Aldrich, Fluka Riedel-de Haën, Strem Chemicals, Inc. y similares) y se usaron sin purificarlos adicionalmente.

De no indicarse lo contrario, las reacciones se efectuaron en atmósfera de nitrógeno. El avance de las reacciones se controló mediante cromatografía de capa fina (CCF), cromatografía líquida analítica de alto rendimiento (HPLC analítica) y espectrometría de masas, cuyos detalles se indican en los ejemplos concretos. Los disolventes usados en la HPLC analítica fueron los siguientes: el disolvente A fue 98% de agua / 2% de MeCN / 1,0 ml/l de TFA; el disolvente B fue 90% de MeCN / 10% de agua / 1,0 ml/l de TFA.

Las reacciones se terminaron del modo descrito específicamente para cada preparación o ejemplo; las mezclas de reacción corrientes se purificaron por extracción u otros métodos, tales como cristalización dependiente de la temperatura y del disolvente, y por precipitación. Además las mezclas de reacción se purificaron rutinariamente por HPLC preparativa, empleando típicamente los rellenos de columna Microsorb C18 y Microsorb BDS, con eluyentes habituales. Los productos de reacción se caracterizaron rutinariamente por espectrometría de masas y RMN- ^1H . Para la medición por RMN las muestras se disolvieron en un disolvente deuterado (CD_3OD , CDCl_3 o $\text{DMSO-}d_6$) y los espectros de RMN- ^1H se obtuvieron con un aparato Varian Gemini 2000 (400 MHz) en condiciones de observación estándar. La identificación de los compuestos por espectrometría de masas se efectuó utilizando típicamente un método de ionización por electrospray (ESMS), con un aparato de Applied Biosystems (Foster City, CA) modelo API 150 EX o de Agilent (Palo Alto, CA) modelo 1200 LC/MSD.

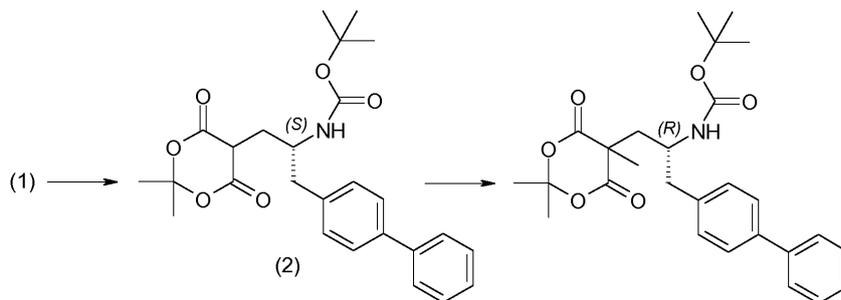
Preparación 1

[(*R*)-1-Bifenil-4-il-metil-2-(2,2,5-trimetil-4,6-dioxo-[1,3]dioxan-5-il)-etil]-carbamato de *t*-butilo

Se mezcló ácido (*R*)-3-bifenil-4-il-2-*t*-butoxicarbonilamino-propiónico (5,0 g, 15 mmoles) con 2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona (2,3 g, 16,1 mmoles) en DMAP (3,2 g, 26,4 mmoles). Se añadió más DMAP (2,0 g, 16,1 mmoles) y DCM (50 ml) y la mezcla resultante se agitó y se enfrió a -5°C (purga de nitrógeno) durante 30 minutos. Se agregó EDCI (HCl; 3,1 g, 16,1 mmoles) en porciones, manteniendo la temperatura interna por debajo de 0°C y agitando. Luego la

mezcla se enfrió a -5°C , se agitó a esta temperatura durante 3 horas y después se dejó a -20°C por la noche. Luego la mezcla se lavó con KHSO_4 acuoso 0,4 M (80 ml) y NaCl acuoso saturado (20 ml), después se secó sobre MgSO_4 durante la noche. Los sólidos se separaron por filtración y luego el filtrado se evaporó a sequedad para obtener el compuesto 1 crudo (3,2 g).

5



Se añadió AcOH (8,6 ml) a una solución del compuesto 1 crudo (6,4 g, 14 mmoles, 1,0 eq.) en MeCN anhidro (90 ml) a -5°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a -5°C durante 30 minutos y luego se agregó borohidruro sódico (1,3 g, 34,5 mmoles, 2,5 eq.) en pequeñas porciones a lo largo de 2 horas. Después de agitar otra hora más a -5°C se añadió solución acuosa saturada de NaCl y 1,7 M de NaCl en agua (30 ml). Se separaron las capas y la capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado (2 x 30 ml) y agua (2 x 30 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó. El producto crudo resultante se purificó adicionalmente por cromatografía (heptano:EtOAc 5:1) para dar el compuesto 2 (1,1 g, 98,4% de pureza) en forma de un sólido ligeramente amarillo.

10

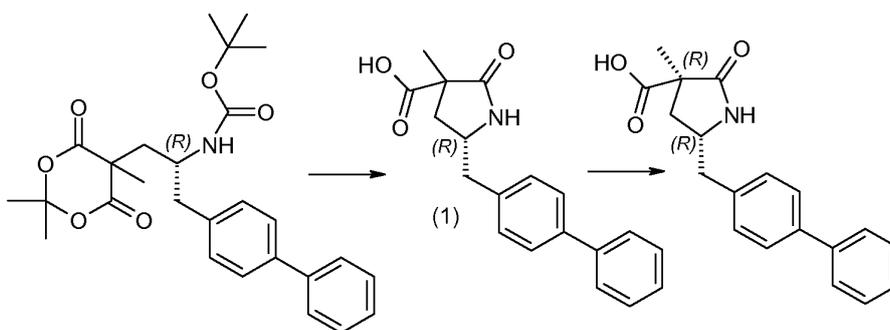
15

Se disolvió el compuesto 2 (5,0 g, 11 mmoles, 1,0 eq.) y K_2CO_3 (1,8 g, 13,2 mmoles, 1,2 eq.) en DMF (33,9 ml) y se enfrió a 0°C , agitando en atmósfera de nitrógeno. Se agregó yoduro de metilo (892 ml, 1,3 eq.) y la mezcla obtenida se agitó a 0°C durante 1 hora. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente (23°C) y se mantuvo por la noche. Se añadió NaCl acuoso saturado (35 ml) y EtOAc (35 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 2 minutos. Se separaron las capas y la capa orgánica se evaporó. El residuo se trituroó con EtOAc (20 ml). El sólido se separó por filtración y se secó al vacío. El filtrado se concentró y se trituroó de nuevo con EtOAc para obtener el compuesto del epígrafe (3,9 g).

20

EJEMPLO 1

25

Ácido (3*R*,5*R*)-5-bifenil-4-il-metil-3-metil-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico

30

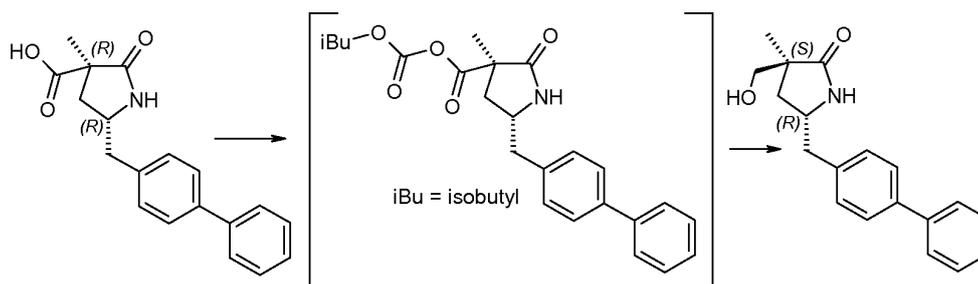
Se combinó [(*R*)-1-bifenil-4-il-metil-2-(2,2,5-trimetil-4,6-dioxo-[1,3]dioxan-5-il)-etil]-carbamato de *t*-butilo (400,0 g, 855,5 mmoles) con CPME (2 l) para formar una suspensión. La suspensión se enfrió a 0°C y se añadió HCl 3,0 M en CPME (2,0 l). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas dando una suspensión fluida. Por filtración y secado se obtuvo el compuesto 1 como una mezcla 93:7 de diastereoisómeros (206 g en total). Por resuspensión en MeTHF (1 l) a temperatura ambiente, seguido de la adición de CPME (1 l, suspensión durante la noche a temperatura ambiente) se obtuvo el compuesto del epígrafe (170 g; 98% de pureza).

35

EJEMPLO 2

(3*S*,5*R*)-5-bifenil-4-il-metil-3-hidroxi-metil-3-metil-pirrolidin-2-ona

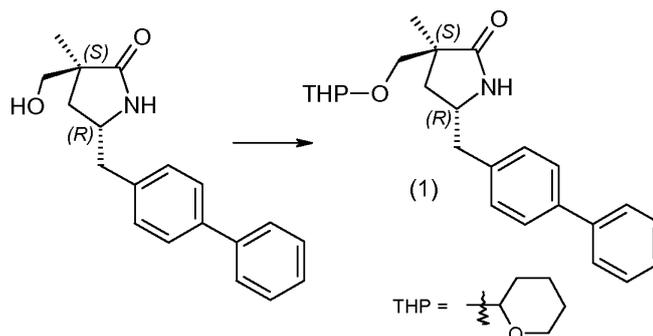
40



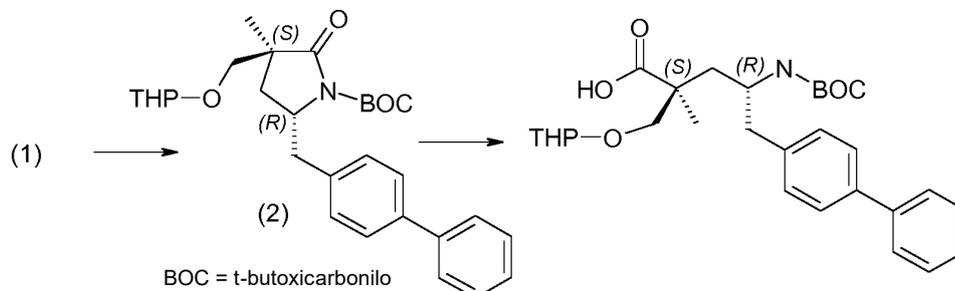
Se combinó ácido (3*R*,5*R*)-5-bifenil-4-il-metil-3-metil-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico (25,0 g, 80,8 mmoles) con THF (500 ml) y NMM (25 ml, 230 mmoles). La mezcla resultante se enfrió a 0°C (temperatura de camisa ajustada a -5°C) y se añadió cloroformiato de isobutilo (21,0 ml, 162 mmoles) gota a gota a través de un embudo, manteniendo la temperatura interna por debajo de 5°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 20 minutos. Se agregó gota a gota borohidruro sódico (12,2 g, 323 mmoles) disuelto en agua (40 ml) y la mezcla se agitó a 0°C durante 20 minutos (conversión > 98%). La reacción se paró con HCl acuoso 1 M (300 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mayor parte del disolvente se separó por destilación, dejando una suspensión blanca que se agitó durante 60 minutos y luego se filtró (partículas pequeñas, filtración lenta) para obtener el compuesto del epígrafe en forma de un sólido blanco (23 g; > 98% de pureza).

EJEMPLO 3

15 Ácido (2*S*,4*R*)-5-bifenil-4-il-4-*t*-butoxicarbonilamino-2-metil-2-(tetrahidro-piran-2-il-oximetil)-pentanoico



Se combinó (3*S*,5*R*)-5-bifenil-4-il-metil-3-hidroxi-metil-3-metil-pirrolidin-2-ona (300 g, 1,0 mol) con DCM (3,8 l) y la mezcla resultante se enfrió a 0°C. Se añadió dihidropirano (185 ml, 2,0 moles) y ácido *p*-toluensulfónico (52,5 g, 305 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó NaHCO₃ acuoso (NaHCO₃: agua 10:90, 3 l) y se separaron las fases. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y luego se eliminó disolvente hasta unos 500 ml. Se agregó diisopropil éter (2 l) y cristales de siembra al producto crudo. La suspensión resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Por filtración y secado se obtuvo el compuesto 1 cristalino (320 g; > 98% de pureza).



El compuesto 1 (320,0 g, 843,2 mmoles) se disolvió en THF (2,5 l) para obtener una solución transparente, que se purgó con nitrógeno. La solución se enfrió a 0°C y se le añadió gota a gota NaHMDS 1,0 M en THF (920 ml, 920 mmoles) a lo largo de 30 minutos. La mezcla se agitó a 0°C durante 15 minutos y a continuación se agregó gota a gota dicarbonato de di-*t*-butilo (202 g, 926 mmoles) disuelto en THF (500 ml), a lo largo de 1 h, manteniendo la temperatura interna por debajo de 5°C. La mezcla se dejó calentar hasta llegar a temperatura ambiente (> 99% de conversión al compuesto 2). La mezcla se enfrió a < 5°C y seguidamente se agregó LiOH acuoso 1,0 M (2,5 l, 2,5 moles). Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se agitó durante la noche a 27°C (~ 4% de material de partida restante). La mezcla se calentó a 35°C durante 4 horas (> 98% de conversión) y luego se enfrió a 15°C. La mezcla

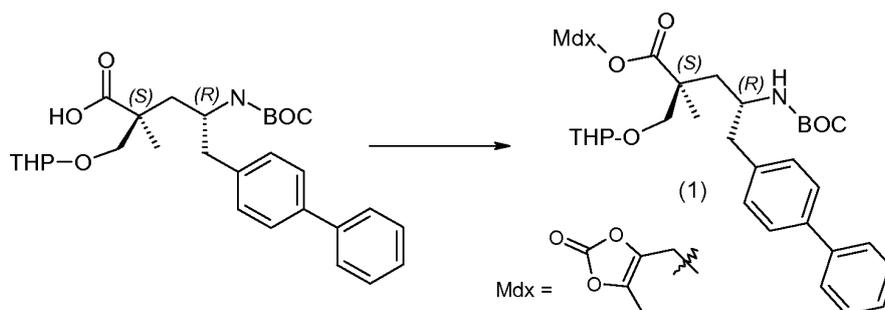
se diluyó con EtOAc (3 l) y NH₄Cl acuoso saturado (NH₄Cl: agua 0,37:0,63, 3 l). Se separaron las fases y la capa orgánica se lavó con NH₄Cl acuoso saturado (3 l) y NaCl acuoso saturado (3 l). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ (1 kg) y luego se eliminó el disolvente para obtener el compuesto del epígrafe crudo (463 g) en forma de un sólido vítreo pegajoso.

5

EJEMPLO 4

(2S,4R)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-4-[(1H-[1,2,3]triazolo-4-carbonil)-amino]-pentanoato de 5-metil-2-oxo-[1,3]-dioxol-4-il-metilo

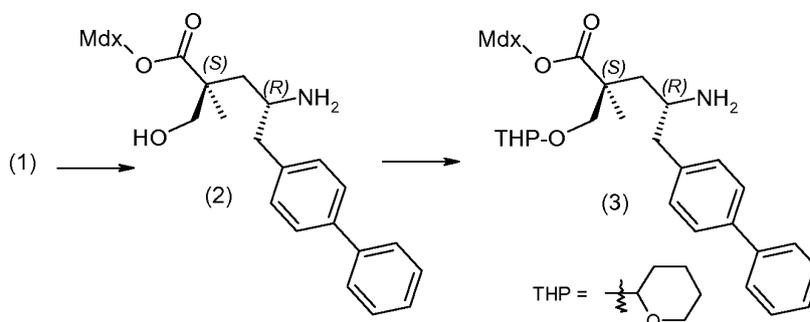
10



Se disolvió ácido (2S,4R)-5-bifenil-4-il-4-*t*-butoxicarbonilamino-2-metil-2-(tetrahidro-piran-2-il-oximetil)-pentanoico (79,4 g; crudo) en DMF (640 ml). Se añadió K₂CO₃ (23,8 g, 172 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a 0°C y luego se agregó 4-clorometil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (20,6 ml, 188 mmoles). La mezcla se mantuvo a 0°C y se agitó durante 3 horas (~55% de material de partida y ~38% de producto). Después la mezcla se agitó a temperatura ambiente (20,2°C) durante la noche (~16 horas, material de partida no detectable). Se añadió EtOAc (1,5 l). La capa orgánica se lavó con NH₄Cl acuoso 3 M (2 x 1,5 l) y NaCl acuoso saturado (1,5 l), se secó con Na₂SO₄ (40 g) y después se eliminó el disolvente para obtener el compuesto crudo 1 en forma de un aceite espeso.

15

20



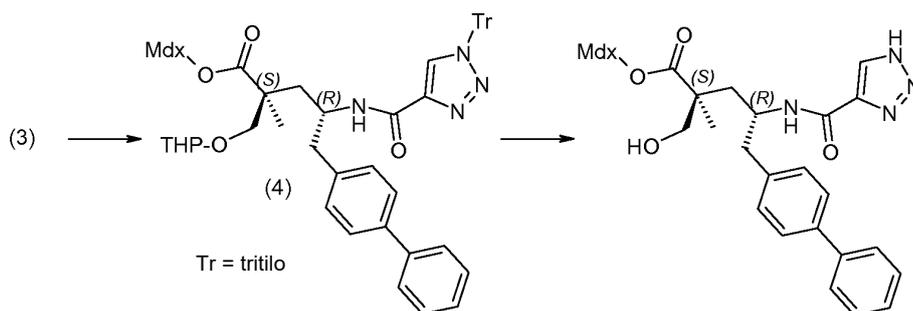
25

El compuesto crudo 1 se disolvió en DCM (500 ml) y después se añadió HCl acuoso 3,0 M en CPME (798 ml, 2,4 moles). Se agregaron cristales de siembra y la mezcla resultante se agitó por la noche para obtener una suspensión fluida. Se redujo el volumen a la mitad y la suspensión resultante se filtró, se enfrascó y la torta de filtración se lavó con diisopropil éter para dar el compuesto 2 como un sólido blanquecino en forma de sal cristalina de HCl (69,1 g; 96,2% de pureza).

30

Se combinó el compuesto 2 (350 g, 757,7 mmoles) con DCM (4 l) y la mezcla resultante se enfrió a 0°C. Se añadió dihidropirano (173 ml, 1,9 moles) y ácido *p*-toluensulfónico (19,6 g, 113,6 mmoles) y la mezcla se agitó a 0°C durante 18 horas (> 95% de conversión). Se agregó diisopropil éter (2 l) y la solución se concentró por evaporación rotativa. la suspensión resultante se agitó a 4°C durante 4 horas. Después de filtrar y secar se obtuvo el compuesto 3 (312 g; > 98% de pureza).

35



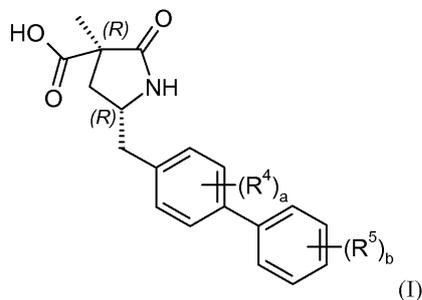
Se disolvió ácido 1-tritilo-1H-1,2,3-triazolo-4-carboxílico (2823 g, 796 mmoles) en THF (6 l). Se añadió DIPEA (330 ml, 1,9 moles) y la mezcla resultante se enfrió a 0°C. Se agregó HCTU (380 g, 918 mmoles) en porciones y la mezcla se agitó a 0°C durante 15 minutos. Se añadió el compuesto 3 (312 g, 612 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos (conversión completa). La reacción se paró con agua (5 l) y después se agregó EtOAc (5 l). Se separaron las fases y la capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado (5 l), se secó con Na₂SO₄ y se concentró por evaporación rotativa. El producto crudo se resuspendió en 5 volúmenes de MeOH para obtener el compuesto 4 en forma de un material cristalino (400 g; > 98% de pureza).

El compuesto 4 (40,0 g, 47,2 mmoles) se disolvió en HCl 1,25 M en MeOH (200 ml) y se agitó para ayudar a su disolución (> 95% de desprotección tras 2 horas a la temperatura ambiente). Se añadió lentamente agua (200 ml) hasta que la solución se enturbió (100 ml). Se añadieron cristales de siembra y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos para dar una suspensión fluida. El agua restante se añadió gota a gota y se agitó a la temperatura ambiente durante la noche. Después de filtrar y secar se obtuvo el compuesto del epígrafe como un producto de calidad intermedia (30 g). Este material se suspendió en EtOAc (150 ml) y se agitó durante 30 minutos. Se añadieron hexanos (150 ml) lentamente a través de un embudo de dosificación y la suspensión fluida obtenida se agitó a la temperatura ambiente durante la noche. Después de filtrar y secar se obtuvo el compuesto del epígrafe como un material cristalino (15,3 g; 99,1% de pureza).

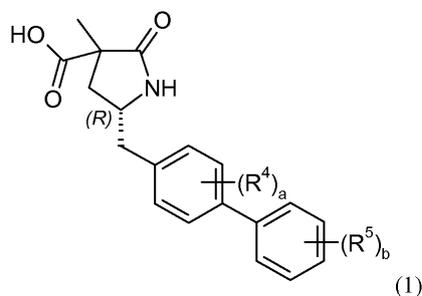
Se entiende que los compuestos como éste pueden existir en forma tautómera, por ejemplo como (2*S*,4*R*)-5-bifenil-4-il-2-hidroximetil-2-metil-4-[(3H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-amino]-pentanoato de 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-il-metilo.

REIVINDICACIONES

1. Proceso para preparar un compuesto de la fórmula I:

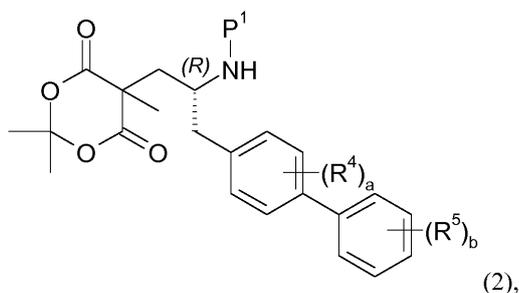


o una sal del mismo, donde a es 0 o 1; R^4 se elige entre halo, $-CH_3$, $-CF_3$ y $-CN$; b es 0 o un número entero de 1 a 3, y cada R^5 se escoge independientemente entre halo, $-OH$, $-CH_3$, $-OCH_3$ y $-CF_3$; el proceso comprende las etapas de resuspender un compuesto de la fórmula (1):



en 2-metiltetrahidrofurano y ciclopentil metiléter como disolvente, para formar un compuesto de la fórmula I o una sal del mismo.

2. El proceso de la reivindicación 1, en el cual el compuesto de la fórmula (1) se prepara por desprotección ácida de un compuesto de la fórmula (2):



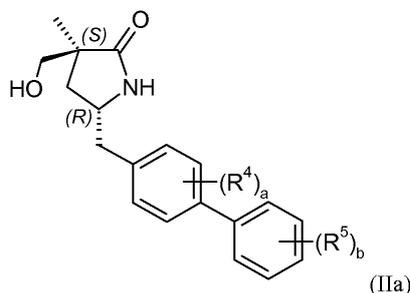
donde P^1 es un grupo protector de amino.

3. El proceso de la reivindicación 2, en el cual la desprotección ácida se realiza con HCl 3 M.

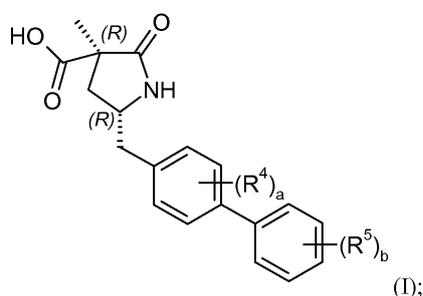
4. El proceso de la reivindicación 2, en el cual P^1 se selecciona entre acetilo, adamantil-oxicarbonilo, *t*-amiloxi-carbonilo, benzotiofeno sulfona-2-metoxicarbonilo, benzoilo, bencilo, benciloxicarbonilo, 2-(*p*-bifenilil)propil-2-oxicarbonilo, *t*-butoxicarbonilo, 2-(*t*-butilsulfonil)-2-propeniloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibencilo, 2,2-dimetil-3,5-dimetil-oxibenciloxicarbonilo, ditasuccinoilo, formilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo, 2-furanmetiloxicarbonilo, *p*-metoxibencilo, *p*-metoxibencil carbonilo, 1-metilciclobutiloxicarbonilo, *o*-nitrofenilsulfenilo, 2-fenilpropil-2-oxicarbonilo, 2-(*p*-fenilazo-fenil)propil-2-oxicarbonilo, éteres de sililo, tosilo, trifluoroacetilo, β -trimetilsililetiloxicarbonilo, trifenilmetilo y tritilo.

5. El proceso de la reivindicación 4, en el cual P^1 es *t*-butoxicarbonilo.

6. Proceso para preparar un compuesto de la fórmula IIa:



5 o una sal del mismo, donde a es 0 o 1; R^4 se elige entre halo, $-CH_3$, $-CF_3$ y $-CN$; b es 0 o un número entero de 1 a 3, y cada R^5 se escoge independientemente entre halo, $-OH$, $-CH_3$, $-OCH_3$ y $-CF_3$; el proceso comprende las etapas de (a) activación del grupo carboxilo de un compuesto de la fórmula I:



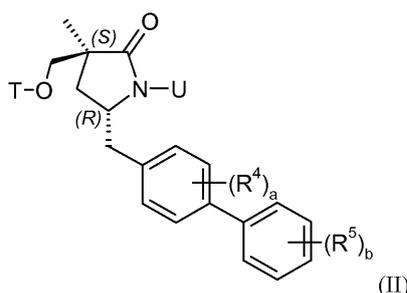
10 y (b) reacción del producto resultante con un agente reductor, para formar un compuesto de la fórmula IIa o una sal del mismo.

7. El proceso de la reivindicación 6, en el cual la etapa (a) se realiza con cloroformiato de isobutilo en presencia de una base amínica terciaria.

8. El proceso de la reivindicación 7, en el cual la base amínica terciaria es *N*-metilmorfolina.

9. El proceso de la reivindicación 6, en el cual el agente reductor es tetrahidrobórato sódico.

20 10. Un compuesto de la fórmula II:



25 donde:

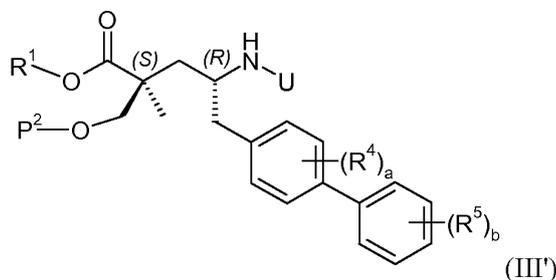
a es 0 o 1; R^4 se elige entre halo, $-CH_3$, $-CF_3$ y $-CN$;

b es 0 o un número entero de 1 a 3, y cada R^5 se elige independientemente entre halo, $-OH$, $-CH_3$, $-OCH_3$ y $-CF_3$; T es H o P^2 , donde P^2 es un grupo protector de alcoholes elegido entre acetilo, benzoilo, bencilo, *p*-metoxibencil éter, β -metoxietoximetil éter, metiltiometil éter, pivaloilo, éteres de sililo, tetrahidropirano, trifenilmetilo y tritilo; y

30 U es H o P^3 , donde P^3 es un grupo protector de amino elegido entre acetilo, adamantil-oxicarbonilo, *t*-amiloxi-carbonilo, benzotiofeno sulfona-2-metoxicarbonilo, benzoilo, bencilo, benciloxicarbonilo, 2-(*p*-bifenilil)propil-2-oxicarbonilo, *t*-butoxicarbonilo, 2-(*t*-butilsulfonyl)-2-propeniloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibencilo, 2,2-dimetil-3,5-dimetiloxibenciloxicarbonilo, ditasuccinoilo, formilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo, 2-furanmetiloxicarbonilo, *p*-metoxi-bencilo, *p*-metoxibencil carbonilo, 1-metilciclobutiloxicarbonilo, *o*-nitrofenilsulfenilo, 2-fenilpropil-2-oxicarbonilo, 2-(*p*-fenilazofenil)propil-2-oxicarbonilo, éteres de sililo, tosilo, trifluoroacetilo, β -trimetilsililetiloxicarbonilo, trifenil-metilo y tritilo;

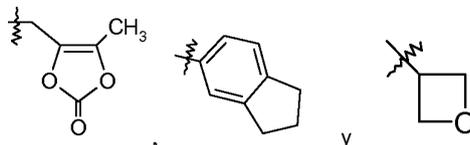
35 o una sal del mismo.

11. El compuesto de la reivindicación 10, en el cual T es H o tetrahidropiraniolo.
 12. El compuesto de la reivindicación 10, en el cual U es H o *t*-butoxicarbonilo.
 5 13. Un compuesto de la fórmula III':



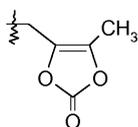
donde:

- 10 R¹ se escoge entre H, -alquilo C₁₋₈, -alquilen C₁₋₃-arilo C₆₋₁₀, -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, -alquilen C₁₋₆-OC(O)R¹⁰, -alquilen C₁₋₆-NR¹¹R¹², -alquilen C₁₋₆-C(O)R¹³, -alquilen C₀₋₆-morfolinilo, -alquilen C₁₋₆-SO₂-alquilo C₁₋₆,



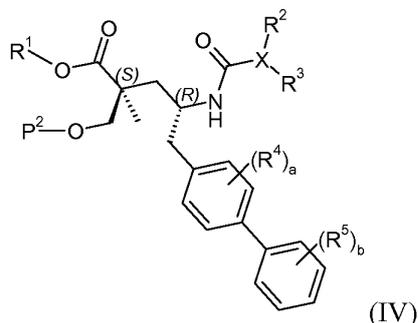
- 15 R¹⁰ se escoge entre -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₇, -CH[CH(CH₃)₂]-NH₂ y -CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆; R¹¹ y R¹² son -alquilo C₁₋₆ o conjuntamente -(CH₂)₃₋₆-, -C(O)-(CH₂)₃- o -(CH₂)₂O-(CH₂)₂-; R¹³ se elige entre -O-alquilo C₁₋₆, -O-bencilo y -NR¹¹R¹²,
 a es 0 o 1; R⁴ se elige entre halo, -CH₃, -CF₃ y -CN;
 b es 0 o un número entero de 1 a 3, cada R⁵ se elige independientemente entre halo, -OH, -CH₃, -OCH₃ y -CF₃;
 20 P² es un grupo protector de alcoholes elegido entre acetilo, benzoílo, bencilo, *p*-metoxibencil éter, β-metoxietoximetil éter, metiltiometil éter, pivaloílo, éteres de sililo, tetrahidropiraniolo, trifenilmetilo y tritilo;
 U es H o P³, donde P³ es un grupo protector de amino elegido entre acetilo, adamantil-oxicarbonilo, *t*-amiloxi-carbonilo, benzotiofeno sulfona-2-metoxicarbonilo, benzoílo, bencilo, benciloxicarbonilo, 2-(*p*-bifenilil)propil-2-oxicarbonilo, *t*-butoxicarbonilo, 2-(*t*-butilsulfonil)-2-propeniloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibencilo, 2,2-dimetil-3,5-dimetiloxibenciloxicarbonilo, ditiasuccinoílo, formilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo, 2-furanmetiloxicarbonilo, *p*-metoxi-bencilo, *p*-metoxibencil carbonilo, 1-metilciclobutiloxicarbonilo, *o*-nitrofenilsulfenilo, 2-fenilpropil-2-oxicarbonilo, 2-(*p*-fenilazofenil)propil-2-oxicarbonilo, éteres de sililo, tosilo, trifluoroacetilo, β-trimetilsililetiloxicarbonilo, trifenilmetilo y tritilo;
 y donde cada grupo alquilo en R¹ está sustituido opcionalmente con 1 a 8 átomos de flúor; o una sal del mismo.

- 30 14. El compuesto de la reivindicación 13, en el cual P² es tetrahidropiraniolo.
 15. El compuesto de la reivindicación 13, en el cual U es H o *t*-butoxicarbonilo.
 35 16. El compuesto de la reivindicación 13, en el cual R¹ es:



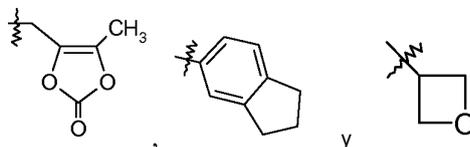
40

17. Un compuesto de la fórmula IV:



5 donde:

R¹ se escoge entre H, -alquilo C₁₋₈, -alquilen C₁₋₃-arilo C₆₋₁₀, -[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃, -alquilen C₁₋₆-OC(O)R¹⁰, -alquilen C₁₋₆-NR¹¹R¹², -alquilen C₁₋₆-C(O)R¹³, -alquilen C₀₋₆-morfolinilo, -alquilen C₁₋₆-SO₂-alquilo C₁₋₆,



10 R¹⁰ se escoge entre -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₇, -CH[CH(CH₃)₂]-NH₂ y -CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆; R¹¹ y R¹² son -alquilo C₁₋₆ o conjuntamente -(CH₂)₃₋₆-, -C(O)-(CH₂)₃- o -(CH₂)₂O-(CH₂)₂-; R¹³ se elige entre -O-alquilo C₁₋₆, -O-bencilo y -NR¹¹R¹²;

15 X se elige entre pirazol, imidazol, triazol, benzotriazol, tetrazol, oxazol, isoxazol, tiazol, pirimidina, piridazina, benzimidazol, pirano y piridiltriazol;

R² falta o se escoge entre H, halo, -alquilen C₀₋₅-OH, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇, -alquilen C₀₋₂-O-alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -alquilen C₀₋₁-COOH, -C(O)NR²⁰R²¹, -NHC(O)-fenilen-OCH₃, =O, fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos independientemente entre halo, -OH y -OCH₃; piridinilo y pirazinilo; R²⁰ es H o alquilo C₁₋₆; R²¹ se elige entre H, -alquilo C₁₋₆, -(CH₂)₂OH, -(CH₂)₂OCH₃, -(CH₂)₂SO₂NH₂ y -alquilen C₀₋₁-cicloalquilo C₃₋₇; o R²⁰ y R²¹ forman juntos un resto -heterociclo C₃₋₅ saturado o parcialmente insaturado, que puede estar sustituido con halo u -OH, o llevar un átomo de oxígeno en el anillo; y R², cuando está presente, va unido a un átomo de carbono;

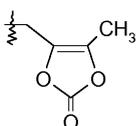
20 R³ se elige entre H, -OH, -alquilo C₁₋₆, -alquilen C₁₋₂-COOH, -CH₂OC(O)CH(R³⁰)NH₂; -CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)O-alquilo C₁₋₆, piridinilo, y fenilo o bencilo sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados entre halo y -OCH₃; R³⁰ se elige entre H, -CH(CH₃)₂, fenilo y bencilo, y R³ va unido a un átomo de carbono o de nitrógeno, y cuando R³ va unido a un átomo de nitrógeno, R³ puede ser P⁴, siendo P⁴ un grupo protector de amino elegido entre acetilo, adamantil-oxicarbonilo, *t*-amiloxi-carbonilo, benzotiofeno sulfona-2-metoxicarbonilo, benzoílo, bencilo, benciloxicarbonilo, 2-(*p*-bifenilil)propil-2-oxicarbonilo, *t*-butoxicarbonilo, 2-(*t*-butilsulfonyl)-2-propeniloxi-carbonilo, 3,4-dimetoxibencilo, 2,2-dimetil-3,5-dimetiloxibenciloxicarbonilo, ditiasuccinoílo, formilo, 9-fluorenil-metoxicarbonilo, 2-furanmetiloxicarbonilo, *p*-metoxibencilo, *p*-metoxibencil carbonilo, 1-metilciclobutiloxicarbonilo, *o*-nitrofenilsulfonyl, 2-fenilpropil-2-oxicarbonilo, 2-(*p*-fenilazofenil)propil-2-oxicarbonilo, éteres de sililo, tosilo, trifluoroacetilo, β-trimetilsililetiloxicarbonilo, trifenilmetilo y tritilo;

25 a es 0 o 1; R⁴ se elige entre halo, -CH₃, -CF₃ y -CN;

30 b es 0 o un número entero de 1 a 3, cada R⁵ se elige independientemente entre halo, -OH, -CH₃, -OCH₃ y -CF₃; P² es un grupo protector de alcoholes elegido entre acetilo, benzoílo, bencilo, *p*-metoxibencil éter, β-metoxietoxi-metil éter, metiltiometil éter, pivaloílo, éteres de sililo, tetrahidropiranilo, trifenilmetilo y tritilo;

35 y donde cada grupo alquilo en R¹, R² y R³ está sustituido opcionalmente con 1 a 8 átomos de flúor; o un tautómero o una sal del mismo.

40 18. El compuesto de la reivindicación 17, en el cual R¹ es:



45 19. El compuesto de la reivindicación 17, en el cual X es triazol.

20. El compuesto de la reivindicación 17, en el cual R² es H.

21. El compuesto de la reivindicación 17, en el cual R^3 es P^4 y P^4 es tritilo.
22. El compuesto de la reivindicación 17, en el cual P^2 se elige entre acetilo, benzoílo, bencilo, *p*-metoxibencil éter, β -metoxietoximetil éter, metiltiometil éter, pivaloílo, éteres de sililo, tetrahidropiranilo, trifenilmetilo y tritilo.
23. El compuesto de la reivindicación 22, en el cual P^2 es tetrahidropiranilo.

5