

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 641 765**

51 Int. Cl.:

C07D 213/803 (2006.01)

C07D 213/81 (2006.01)

C07D 471/22 (2006.01)

C07D 487/22 (2006.01)

C07D 498/14 (2006.01)

A61K 31/351 (2006.01)

A61K 31/4412 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.12.2009 PCT/US2009/006422**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.06.2010 WO10068253**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.12.2009 E 09832226 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.09.2017 EP 2376080**

54 Título: **Síntesis de inhibidores de integrasa de VIH carbamoilpiridona y productos intermedios**

30 Prioridad:

11.12.2008 US 193634 P

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

13.11.2017

73 Titular/es:

**SHIONOGI & CO., LTD. (50.0%)
1-8, Doshomachi 3-chome
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP y
VIIV HEALTHCARE COMPANY (50.0%)**

72 Inventor/es:

**YOSHIDA, HIROSHI;
TAODA, YOSHIYUKI;
JOHNS, BRIAN, ALVIN;
KAWASUJI, TAKASHI y
NAGAMATSU, DAIKI**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 641 765 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

Síntesis de inhibidores de integrasa de VIH carbamoilpiridona y productos intermedios

5 **Campo de la invención**

La presente invención comprende modificaciones de procesos conocidos para sintetizar compuestos que tienen actividad inhibidora de la integrasa de VIH.

10 **Antecedentes de la invención**

El documento WO 2006/116764, publicado el 2 de noviembre de 2006, describe varios compuestos y esquemas de síntesis detallados para su preparación. En particular, en la página 79 del mismo, se representa una secuencia de reacción donde se broma 3-benciloxi-2-metil-1H-piridin-4-ona de fórmula 3 en bromopiridina **4** que se hace reaccionar después con metanol y monóxido de carbono para producir el éster metílico de ácido nicotínico **5** que se hace reaccionar después de varias etapas con una bencilamina para crear la piridina que contiene una cadena lateral amida **10**. Por lo tanto, la cadena lateral amida queda ubicada antes de la creación del anillo Z^1Z^2 de la fórmula (I) del producto final en dicho documento en la reacción representada en la página 80 de **16 a 17-1**.

En la página 13 del documento WO 2006/116764 se representa una segunda secuencia de reacción en la que se deja condensar un compuesto pirrolidina **102** en un compuesto tricíclico **103** que se broma después para producir un compuesto de bromo **104** que se hace reaccionar después con una bencilamina para crear un compuesto tricíclico que contiene una cadena lateral amida **105** en dicho documento. Por tanto, la bromación tiene lugar después de la creación del anillo Z^1Z^2 del producto final de fórmula (I) en dicho documento.

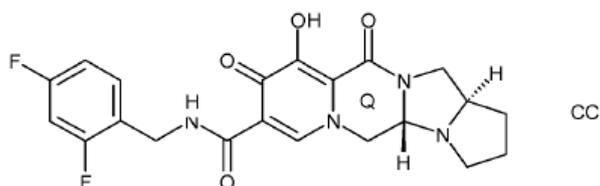
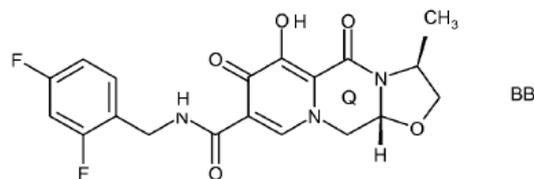
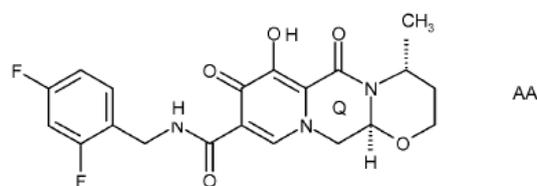
Se pueden preparar N-metoxi-N-metil amidas por aminocarbonilación catalizada con Pd de bromuros de alilo, tal como describe J.R. Martinelli et al en Organic Letters, Vol. 8, No. 21, páginas 4843-4846 (2006). Se convierten bromoanilinas y bromoanisoles en ésteres, tal como describe J. Albaneze-Walker et al en Organic Letters, Vol. 6, No.13, páginas 2097-2100 (2004).

30 **Sumario de la invención**

Se proporcionan procesos que utilizan una etapa de bromación temprana en la construcción de compuestos útiles por tener actividad inhibidora de la integrasa de VIH, tal como se expone en el documento WO 2006/116764. La bromación proporciona un grupo saliente para la unión de una cadena lateral amida en un anillo de piridona.

35 **Descripción detallada de la invención**

Se proporciona un proceso dentro de la síntesis de un compuesto de piridona de la siguiente fórmula (AA), (BB) o (CC):

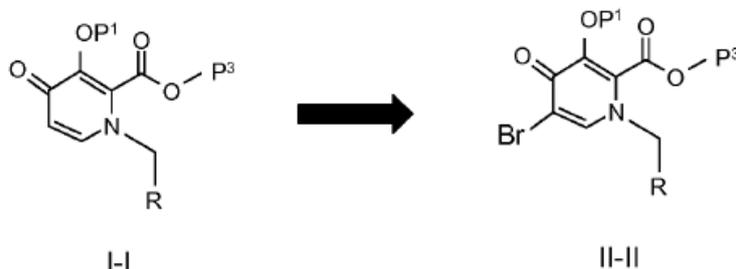


45

que comprende las etapas de:

P-1) bromación de un compuesto de la siguiente fórmula (I-I) para producir un compuesto de bromo de la siguiente fórmula (II-II):

5



donde:

- 10 R es -CHO, -CH(OH)₂, -CH(OH)(OR⁴), -CH(OH)-CH₂OH o -CH(OR⁵)(OR⁶);
 P¹ es H o un grupo protector hidroxilo;
 P³ es H o un grupo protector carboxi;
 R⁴ es alquilo inferior;
 15 R⁵ y R⁶ son independientemente alquilo inferior o R⁵ y R⁶ pueden ser alquilo inferior y se unen para formar un anillo de 5, 6 o 7 miembros,

y

P-2) creación de la cadena lateral 2,4-di-fluorofenil-CH₂-NH-C(O)- con los reactivos 2,4-di-fluorofenil-CH₂-NH₂ y monóxido de carbono.

20

El término "alquilo inferior", en solitario o combinado con cualquier otro término, se refiere a un radical hidrocarburo alifático saturado de cadena lineal o de cadena ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Entre los ejemplos de radicales alquilo se incluyen, pero sin limitarse a ellos, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isoamilo, n-hexilo y similares.

25

El término "cicloalquilo inferior" se refiere a un anillo carbocíclico saturado o parcialmente saturado compuesto de 3-6 carbonos en cualquier configuración químicamente estable. Entre los ejemplos de grupos carbocíclicos adecuados se incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y ciclohexenilo.

30

El término "alqueno inferior," en solitario o combinado con cualquier otro término, se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada con uno o dos enlaces dobles carbono-carbono. Entre los ejemplos de radicales alqueno se incluyen sin limitarse a ellos, etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, pentenilo, hexenilo, hexadienilo y similares.

35

El término "alquileo inferior" se refiere a un hidrocarburo divalente de cadena lineal o ramificada, preferentemente, que tiene de uno a seis átomos de carbono, a no ser que se defina de otra forma. Entre los ejemplos de "alquileo" tal como se utiliza en el presente documento, se incluyen, pero sin limitarse a ellos, metileno, etileno, propileno, butileno, isobutileno y similares.

40

El término "alqueniilo inferior" se refiere a un radical hidrocarburo divalente de cadena lineal o ramificada, con uno o dos enlaces dobles carbono-carbono.

45

El término "alcoxi inferior" se refiere a un radical éter de alquilo, en el que el término "alquilo" es como se ha definido. Entre los ejemplos de radicales éter de alquilo se incluyen, pero sin limitarse a ellos, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi y similares.

El término "halógeno" se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I).

50

El término "arilo" en solitario o combinado con cualquier otro término, se refiere a una fracción aromática carbocíclica (como fenilo o naftilo) que contiene 6 átomos de carbono y, más preferentemente, de 6 a 10 átomos de carbono. Entre los ejemplos de radicales arilo se incluyen, pero sin limitarse a ellos, fenilo, naftilo, indenilo, azuleno, fluorenilo, antraceno, fenantrenilo, tetrahidronaftilo, indanilo, fenantridinilo y similares. A no ser que se indique de otro modo, el término "arilo" incluye también todos los posibles isómeros de posición del radical hidrocarburo aromático, como 1-naftilo, 2-naftilo, 5-tetrahidronaftilo, 6-tetrahidronaftilo, 1-fenantridinilo, 2-fenantridinilo, 3-fenantridinilo, 4-fenantridinilo, 7-fenantridinilo, 8-fenantridinilo, 9-fenantridinilo y 10-fenantridinilo. Entre los ejemplos de radicales arilo se incluyen, pero sin limitarse a ellos, fenilo, naftilo, indenilo, azuleno, fluorenilo, antraceno, fenantrenilo, tetrahidronaftilo, indanilo, fenantridinilo y similares. A no ser que se indique de otro modo, el término

55

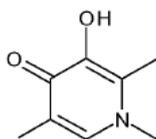
“arilo” también incluye todos los isómeros de posición posibles de un radical hidrocarburo aromático, tales como 1-naftilo, 2-naftilo, 5-tetrahidronaftilo, 6-tetrahidronaftilo, 1-fenantridinilo, 2-fenantridinilo, 3-fenantridinilo, 4-fenantridinilo, 7-fenantridinilo, 8-fenantridinilo, 9-fenantridinilo y 10-fenantridinilo. Entre los ejemplos de radicales arilo se incluyen, pero sin limitarse a ellos, fenilo, naftilo, indenilo, azuleno, fluorenilo, antraceno, fenantreno, tetrahidronaftilo, indanilo, fenantridinilo y similares. El término “alquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido por un arilo. Entre los ejemplos de grupos aralquilo se incluyen, pero sin limitarse a ellos, bencilo y fenetilo.

El término “grupo heterocíclico” y “heterociclo” tal como se utiliza en el presente documento se refiere a un anillo heterocíclico, monocíclico, de 3- a 7-miembros o un sistema de anillo heterocíclico, bicíclico de 8- a 11- miembros, estando cualquiera de sus anillo saturado, parcialmente saturado o insaturado, y que puede estar opcionalmente benzocondensado si es monocíclico. Cada heterociclo consiste en uno o más átomos de carbono y de uno a cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar oxidados opcionalmente y el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado y que incluye cualquier grupo biccíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos está condensado con un anillo de benceno. El anillo heterocíclico puede estar unido a cualquier carbono o heteroátomo, siempre y cuando la unión tenga como resultado la creación de una estructura estable. Los heterociclos preferentes incluyen heterociclos monocíclicos de 5-7 miembros y heterociclos bicíclicos de 8-10 miembros. Cuando el anillo heterocíclico tiene sustituyentes, se entiende que los sustituyentes pueden estar unidos a cualquier átomo del anillo, ya sea un heteroátomo o un átomo de carbono, siempre y cuando tenga como resultado una estructura química estable. Los “heteroaromáticos” o “heteroarilo” están incluidos dentro de los heterociclos, tal como se han definido, y generalmente se refieren a un heterociclo en el que el sistema de anillo es un radical de anillo monocíclico o policíclico aromático que contiene de cinco a veinte átomos de carbono, preferentemente, de cinco a diez átomos de carbono, en los que uno o más carbonos del anillo, preferentemente de uno a cuatro, están reemplazados cada uno de ellos por un heteroátomo como N, O, S y P. Los grupos heteroarilo preferentes incluyen heteroarilos monocíclicos de 5-6 miembros y heteroarilos bicíclicos de 8-10 miembros. También se incluyen dentro del alcance del término “heterociclo” “heterocíclico” o “heterociclilo” un grupo en el que el anillo que contiene un heteroátomo no aromático está condensado con uno o más anillo aromáticos, como un indolinilo, cromanilo, fenantridinilo o tetrahidroquinolinilo, donde el radical o punto de unión está en el anillo que contiene heteroátomo no aromático. A no ser que se indique de otro modo los términos “heterociclo”, “heterocíclico” o “heterociclilo” incluyen también cada isómero de posición posible de un radical heterocíclico, como 1-indolinilo, 2-indolinilo, 3-indolinilo. Entre los ejemplos de heterociclos se incluyen imidazolilo, imidazolinoilo, imidazolidinilo, quinolilo, isoquinolilo, indolilo, indazolilo, indazolinolilo, perhidropiridacilo, piridacilo, piridilio, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, pirazolilo, piracinoilo, quinoxolilo, piperidinilo, piranilo, pirazolinilo, piperazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, furilo, tienilo, triazolilo, tiazolilo, carbolinilo, tetrazolilo, tiazolidinilo, benzofuranoilo, tiamorfolinilo sulfona, oxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, oxopiperidinilo, oxopirrolidinilo, oxoazepinilo, azepinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, furazanilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, tiazolilo, tiadiazolilo, dioxolilo, dioxinilo, oxatiolilo, benzodioxolilo, ditiolilo, tiofenilo, tetrahidrotiofenilo, sulfolanilo, dioxanilo, dioxolanilo, tetrahidrofurodihidrofuranilo, tetrahidropiranodihidrofuranilo, dihidropiranilo, tetrahidrofurofuranilo y tetrahidropiranofuranilo.

Sustituyentes opcionales son hidroxilo, halógeno, amino y alquilo inferior.

Los grupos protectores se pueden seleccionar entre grupos conocidos entre las personas especializadas en la técnica, incluyendo los grupos protectores divulgados en Greene, Theodora W.; Wuts, Peter G. M. Protective Groups in Organic Synthesis. 2ª Ed. (1991), 473 pp. o Kocienski, Filip J. Protecting Groups. 3ª Ed. 2005, (2005), 679 pp.

El anillo de piridona representado en (I-I) y (II-II), es decir, al que está unido directamente -OP¹ se convierte en in AA, BB y CC, el anillo que se muestra a continuación para el anillo Q del siguiente modo:



Por tanto, la etapa P-2) se puede llevar a cabo antes o después de la creación del anillo Q, como por ejemplo, las etapas para la creación del anillo Q que se describen en el presente documento y en el documento WO 2006/1116764.

La presente invención se caracteriza por un proceso como el que se ha descrito, donde dicha etapa P-2) se lleva a cabo antes de la creación del anillo Q y donde dicho compuesto de piridona es de fórmula AA o fórmula BB o fórmula CC.

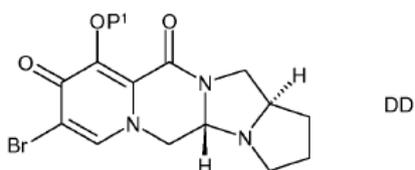
La presente invención se caracteriza por un proceso como el que se ha descrito, donde dicha etapa P-2) se lleva a cabo después de la creación del anillo Q ring y donde dicho compuesto de piridona es de fórmula AA o fórmula BB o fórmula CC.

La presente invención se caracteriza por un proceso como el que se ha descrito, donde el compuesto de piridona es de fórmula AA.

La presente invención se caracteriza por un proceso como el que se ha descrito, donde el compuesto de piridona es de fórmula BB.

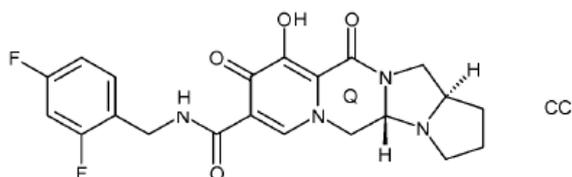
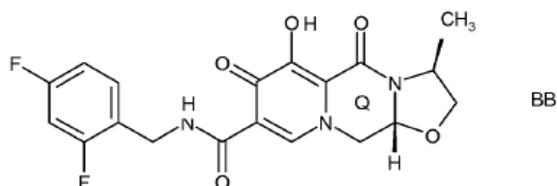
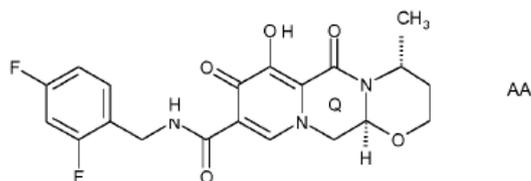
5 La presente invención se caracteriza por un proceso como el que se ha descrito, donde el compuesto de piridona es de fórmula CC.

También forman parte de la presente invención unos nuevos productos intermedios con la siguiente fórmula (DD), a continuación:



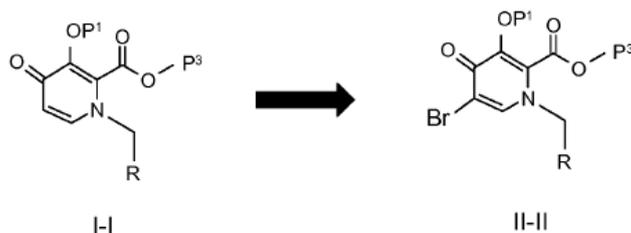
donde P¹ es como se ha definido anteriormente, en particular, bencilo.

15 Se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de piridona de las fórmulas (AA), (BB) o (CC), que se muestran a continuación:



que comprende las etapas de:

20 P-1) bromación de un compuesto de la siguiente fórmula (I-I) para producir un compuesto de bromo de la siguiente fórmula (II-II):

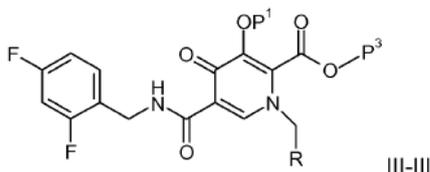


25 donde:

R es -CHO, -CH(OH)₂, -CH(OH)(OR⁴), -CH(OH)-CH₂OH o -CH(O R⁵)(OR⁶);
 P¹ es H o un grupo protector hidroxilo;
 P³ es H o un grupo protector carboxi;

R⁴ es alquilo inferior;
 R⁵ y R⁶ son independientemente alquilo inferior o R⁵ y R⁶ pueden ser alquilo inferior y se unen para formar un anillo de 5, 6 o 7 miembros,

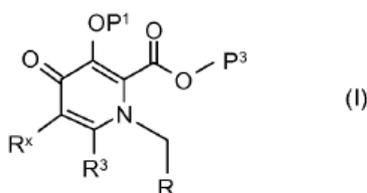
5 P-2) la creación de la cadena lateral 2,4-di-fluorofenil- H₂-NH-C(O)- con los reactivos 2,4-di-fluorofenil-CH₂-NH₂ y monóxido de carbono para formar un compuesto de fórmula III-III



10 P-3) condensación y desbencilación de un compuesto de fórmula III-III para formar un compuesto de fórmula AA, BB o CC.

La presente invención se caracteriza asimismo por los procesos que se han descrito, donde P¹ es bencilo; P³ es metilo; y R es -CHO, -CH(OH)(OR⁴), -CH(OR⁵)(OR⁵) donde R⁴ y R⁵ son alquilo de C₁-C₆.

15 En el presente documento se describe asimismo un proceso para la preparación de un compuesto de la siguiente fórmula (I):



20 donde:

R es -CHO, -CH(OH)₂ o -CH(OH)(OR⁴);

P¹ es H o un grupo protector hidroxilo;

25 P³ es H o un grupo protector carboxi;

R³ es H, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, alquenoiloxi inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, heterocicloxi opcionalmente sustituido y amino opcionalmente sustituido;

30 R⁴ es alquilo inferior;

R^x es H, halo o R²-X-NR¹-C(O)-;

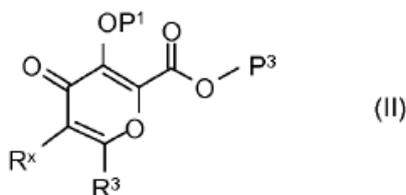
R² es arilo opcionalmente sustituido;

X es un enlace simple, un grupo heteroátomo seleccionado entre O, S, SO, SO₂ y NH o un alqueno inferior o un alquenoileno inferior, donde cada uno puede estar intercalado con un heteroátomo; y

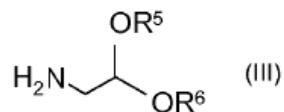
35 R¹ es H o alquilo inferior,

que comprende las etapas de:

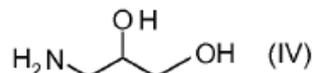
40 i) la reacción de un compuesto de fórmula (II):



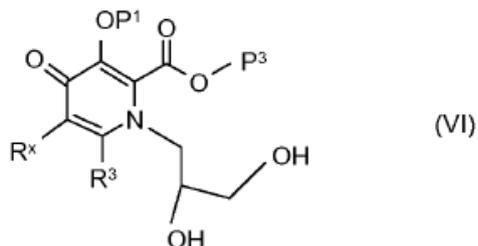
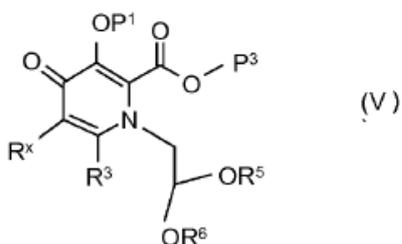
con una amina de fórmula (III) o (IV):



5 donde R^5 y R^6 son independientemente alquilo inferior o R^5 y R^6 puede ser alquilo y se unen para formar un anillo de 5-, 6- o 7- miembros

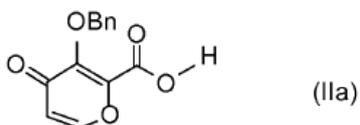


10 para producir un producto intermedio de fórmula (V) o (VI), respectivamente:

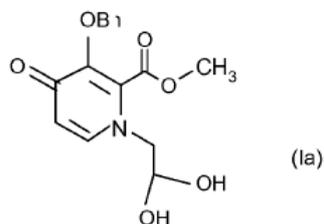
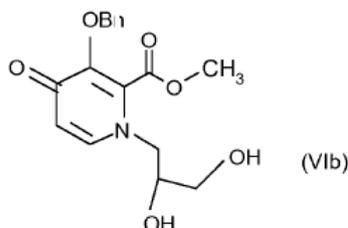
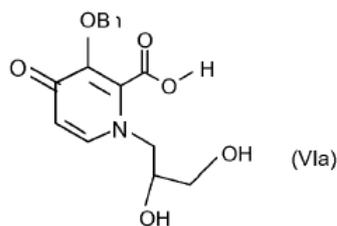


15 y
ii) la refuncionalización de (V) o (VI) para producir (I).

Entre los compuestos específicos utilizados en los procesos se incluyen los que presentan las siguientes fórmulas (IIa), (VIa), (VIb) y (Ia) utilizadas en los ejemplos que se exponen más adelante:



20



Se puede condensar el producto (Ia) de una secuencia de síntesis con una amina, p.ej. de fórmula $H_2NCH_2CH_2CH_2OH$, bromar si R^x es H, carbonilar y amidar y, finalmente, desbencilar para producir un compuesto de WO 2006/116764 designado (I-7) en la página 240 donde $(R)_m$ es 4-F y R^a es H. Alternativamente, se puede sintetizar dicho compuesto partiendo de (I) donde R^x es *p*-F-fenil- $CH_2-NH-C(O)-$, R^3 es H, P^1 es bencilo (Bn) y P^3 es un grupo protector carboxi.

Con más detalle, la etapa i) se puede llevar a cabo en un disolvente prótico o aprótico, como EtOH, THF o DMF a una temperatura de aproximadamente 50-150° C durante aproximadamente 1-10 horas.

Con más detalle, la etapa ii) se puede llevar a cabo para el material de partida diol (VI) con un agente oxidante como $NaIO_4$, RuO_4 o $Pb(OAc)_4$ en un disolvente como H_2O , MeOH o CH_3CN a temperatura ambiente durante una o más horas. Para el material de partida de tipo acetal como (V), la reacción puede tener lugar en un ácido como HCl, CF_3COOH o HCOH opcionalmente con calentamiento.

La etapa ii) puede implicar asimismo la refuncionalización en la posición R^x , p.ej., $R^x=H$ a $R^x=Br$, opcionalmente, con posterior refuncionalización a $R^x=R^2-X-NR^1-C(O)-$. La etapa ii) puede implicar también la refuncionalización de P^3 , p.ej. $P^3=H$ a $P^3=Me$.

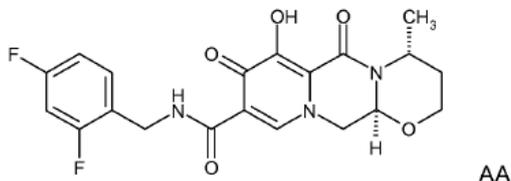
Con mayor detalle, la etapa P1) puede llevarse a cabo tratando un compuesto de fórmula I-I con una fuente de bromo, incluyendo, pero sin limitarse a ellas N-bromosuccinimida o bromo en un disolvente como N,N-dimetil formamida, THF o ácido acético y similares. En particular, se puede poner en marcha esta transformación a una temperatura de -10 °C a 50 °C para producir un compuesto de fórmula II-II.

Con mayor detalle, la etapa P-2) se puede llevar a cabo por tratamiento de un compuesto de fórmula II-II con 2,4-difluorofenil- CH_2-NH_2 , monóxido de carbono, una base adecuada y una fuente de paladio (0) y, opcionalmente, un ligando apropiado en un disolvente inerte, opcionalmente, con calentamiento. El monóxido de carbono puede estar a presión atmosférica (14,7 psi, 101,35 kPa) o a una presión particularmente elevada en el intervalo de hasta 413,69 kPa (60 psi), pero en algunos casos es posible que se requieran presiones más altas. Entre las bases se incluyen, pero sin limitarse a ellas, bases de amina terciaria como diisopropilamina y trietilamina y similares. Bases inorgánicas como acetato potásico y fosfato potásico, también son bases pertinentes. Entre las fuentes de Pd (0) adecuadas se incluyen, pero sin limitarse a ellas, tetrakis trifenilfosfina paladio (0). En algunos casos, se puede emplear un precursor de Pd (II) para generar Pd (0) *in situ*. Entre los precursores de Pd (II) adecuados se incluyen pero sin limitarse a ellos $Pd(OAc)_2$, $Pd(OCOCF_3)_2$ y los ligandos incluyen Xantfos, difenilfosfinoferroceno (dppf), trifenilfosfina y similares. Entre los disolventes se incluyen N,N-dimetil formamida, THF, tolueno, DMSO y similares. Opcionalmente, se aplica calentamiento a la mezcla en el intervalo comprendido entre la temperatura ambiente y 150 °C

Se describen asimismo en el presente documento formas cristalinas de un compuesto de fórmula AA (Compuesto 13, Ejemplo 1) una sal y un hidrato de la misma. Éstas incluyen:

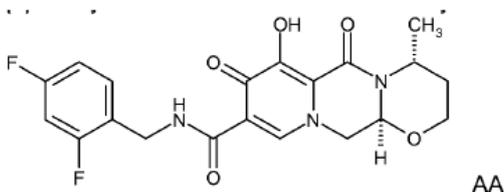
(1) A sal o un hidrato de la misma de un compuesto de fórmula AA:

5



(2) Una forma cristalina de una sal sódica o un hidrato de la misma de un compuesto de fórmula AA:

10



(3) Una forma cristalina de (2) que tiene una o más propiedades físicas seleccionadas del grupo que consiste en (i) y (ii):

15

- (i) picos de difracción característicos en $6,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $9,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,2^\circ \pm 0,2^\circ$ y $21,8^\circ \pm 0,2^\circ$ grados 2-theta en un patrón de difracción de rayos X de polvo; y
- (ii) un espectro de absorción de infrarrojo característico en $1641 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1536 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1503 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $1424 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

20

(4) Una forma cristalina de (2) que tiene picos de difracción característicos en $6,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $9,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,2^\circ \pm 0,2^\circ$ y $21,8^\circ \pm 0,2^\circ$ grados 2-theta en un patrón de difracción de rayos X de polvo.

25

(5) Una forma cristalina de (2) que tiene picos de difracción característicos en $6,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $9,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $24,1^\circ \pm 0,2^\circ$ y $28,7^\circ \pm 0,2^\circ$ grados 2-theta en un patrón de difracción de rayos X de polvo.

30

(6) Una forma cristalina de (2) que tiene espectros de absorción de infrarrojo característicos en $1641 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1536 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1503 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $1424 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

35

(7) Una forma cristalina de (2) que tiene espectros de absorción de infrarrojo característicos en $1641 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1536 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1503 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1424 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1282 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1258 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1093 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $1069 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

(8) Una forma cristalina de (2) que tiene uno o más espectros seleccionados del grupo que consiste en (a) a (c):

- (a) Patrón de difracción de rayos X de polvo tal como se muestra esencialmente en la Figura 1;
- (b) Espectros de absorción de infrarrojo tal como se muestran esencialmente en la Figura 2; y
- (c) Espectros de ^{13}C -RMN en estado sólido tal como se muestran esencialmente en la Figura 3.

40

(9) Una forma cristalina de (2) que tiene una o más propiedades físicas seleccionadas del grupo que consiste en (iii) y (iv):

45

- (iii) picos de difracción característicos en $8,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $9,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,0^\circ \pm 0,2^\circ$ y $22,8^\circ \pm 0,2^\circ$ grados 2-theta en un patrón de difracción de rayos X de polvo; y
- (iv) un espectro de absorción de infrarrojo característico en $1637 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1536 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1501 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $1422 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

50

(10) Una forma cristalina de (2) que tiene picos de difracción característicos en $8,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $9,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,0^\circ \pm 0,2^\circ$ y $22,8^\circ \pm 0,2^\circ$ grados 2-theta en un patrón de difracción de rayos X de polvo.

(11) Una forma cristalina de (2) que tiene picos de difracción característicos en $8,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $9,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,8^\circ \pm 0,2^\circ$ y $26,8^\circ \pm 0,2^\circ$ grados 2-theta en un patrón de difracción de rayos X de polvo.

(12) Una forma cristalina de (2) que tiene espectros de absorción de infrarrojo característicos en $1637\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$, $1536\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$, $1501\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$ y $1422\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$.

5 (13) Una forma cristalina de (2) que tiene espectros de absorción de infrarrojo característicos en $1637\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$, $1536\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$, $1501\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$, $1422\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$, $1277\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$, $1258\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$, $1093\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$ y $1069\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$.

(14) Una forma cristalina de (2) que tiene uno o más espectros seleccionados del grupo que consiste en (d) y (e):

10 (d) Patrón de difracción de rayos X de polvo tal como se muestra esencialmente en la Figura 4; y
(e) Espectros de absorción de infrarrojo tal como se muestra esencialmente en la Figura 5.

15 (15) Una composición farmacéutica que contiene la forma cristalina tal como se ha definido en cualquiera de los puntos (2) a (14).

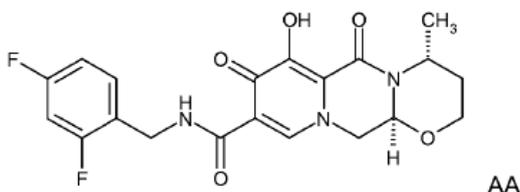
(16) Un proceso para la preparación de formas cristalinas tal como se ha definido en cualquiera de los puntos (2) a (14).

20 Las formas cristalinas de una sal del compuesto de fórmula AA incluyen en particular una sal sódica.

Las formas cristalinas de un hidrato de una sal de un compuesto de fórmula AA incluyen en particular una sal sódica.

25 En el presente documento, se describe también una forma cristalina de un compuesto de fórmula AA (Compuesto 12, Ejemplo 1). Los detalles se muestran en (17) a (22):

(17) Una forma cristalina de un compuesto de fórmula AA:

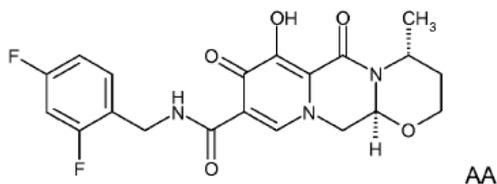


30 que tiene una o más propiedades físicas seleccionadas del grupo que consiste en (v) y (vi):

(v) picos de difracción característicos en $5,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,2^\circ \pm 0,2^\circ$ y $16,4^\circ \pm 0,2^\circ$ grados 2-theta en un patrón de difracción de rayos X de polvo; y

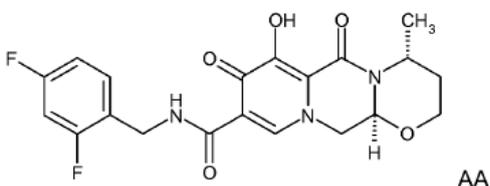
35 (vi) un espectro de absorción de infrarrojo característico en $1658\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$, $1628\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$, $1540\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$ y $1498\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$.

(18) Una forma cristalina de un compuesto de fórmula AA:



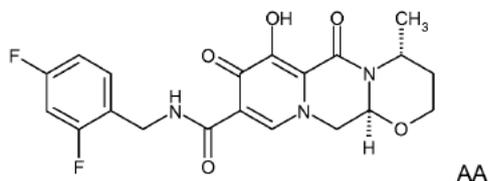
40 que tiene picos de difracción característicos en $5,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,2^\circ \pm 0,2^\circ$ y $16,4^\circ \pm 0,2^\circ$ grados 2-theta en un patrón de difracción de rayos X de polvo.

(19) Una forma cristalina de un compuesto de fórmula AA:



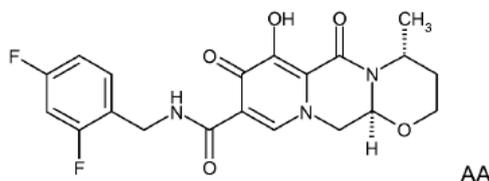
que tiene picos de difracción característicos en $5,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $24,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $25,4^\circ \pm 0,2^\circ$ y $27,9^\circ \pm 0,2^\circ$ grados 2-theta en un patrón de difracción de rayos X de polvo.

5 (20) Un cristal de un compuesto de fórmula AA:



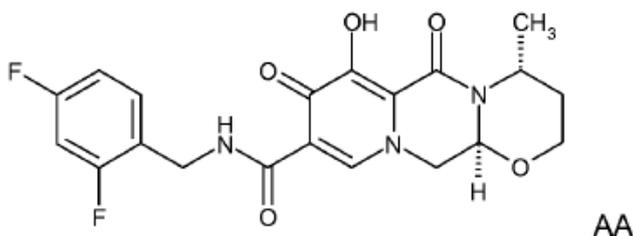
10 que tiene un espectro de absorción de infrarrojo característico en $1658 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1628 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1540 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $1498 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

(21) Un cristal de un compuesto de fórmula AA:



15 que tiene un espectro de absorción de infrarrojo característico en $1658 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1628 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1540 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1498 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1355 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1264 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1238 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1080 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $1056 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

20 (22) Un cristal de un compuesto de fórmula AA:



25 que tiene uno o más espectros seleccionados del grupo que consiste en (f) y (g):

- (f) Patrón de difracción de rayos X de polvo tal como se muestra esencialmente en Figura 6; y
- (g) Espectros de absorción de infrarrojo tal como se muestra esencialmente en Figura 7.

30 Los cristales del compuesto 13 y 13b (forma monohidrato del compuesto 13) demuestran tener una alta solubilidad en agua o solución salina, una alta biodisponibilidad (BA), una alta concentración máxima de fármaco (Cmax), un tiempo de máxima concentración de fármaco corto (Tmax), una alta estabilidad ante el calor o la luz y/o una buena facilidad de tratamiento. Por lo tanto, los cristales del compuesto 13 y 13b son adecuados como principios farmacéuticos.

35 En los ejemplos que se exponen a continuación y a lo largo de la presente memoria descriptiva, se pueden utilizar las siguientes abreviaturas: Me (metilo), Bn (bencilo), Aq (acuoso), Et (etilo), C (centígrado).

Ejemplos

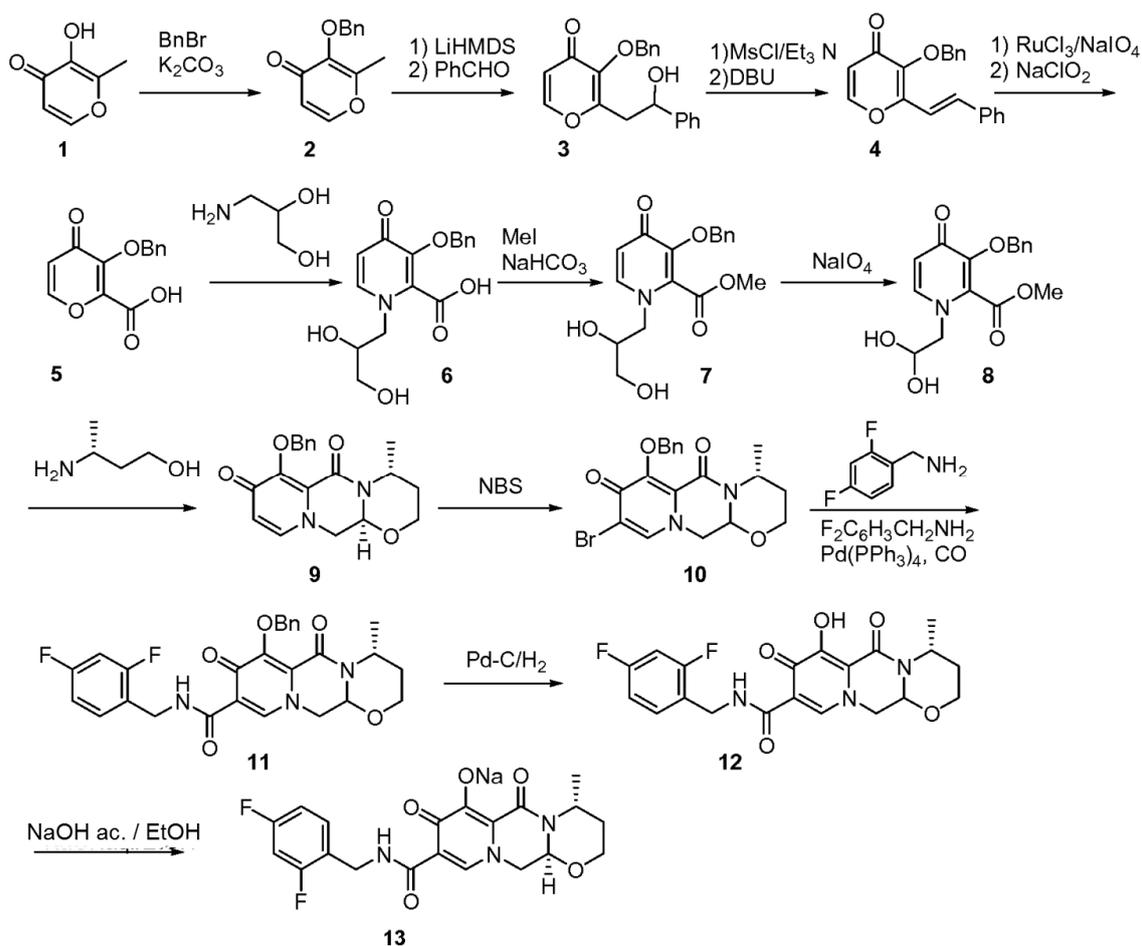
40 Dentro de los siguientes ejemplos, aquellos en los que se describen las reacciones de bromación y amidación incluyen los Ejemplos C, Ejemplo 2 y Ejemplo CC.

Se incluyen ejemplos que se salen del alcance de las reivindicaciones como realizaciones de referencia.

45

Ejemplos 1 y 3

El material de partida del Ejemplo 1e y 3e es el compuesto de fórmula (IIa) que se muestra también como el compuesto **5** a continuación y compuesto nº101 en la página 113 del documento WO 2006/116764. El producto representado a continuación como el compuesto **8** tiene la fórmula (I). El producto final que se muestra a continuación como el compuesto **13** es un compuesto de fórmula (I-7) en la página 240 del documento WO 2006/116764 en el que (R)_m es 2,4-di-F y R^a es H, siempre y cuando, sin embargo, haya un alfa metil en la posición designada R¹⁶ en la fórmula (XXVI) en la página 65.



Por tanto, en la secuencia anterior para el Ejemplo 1, el compuesto **5** es idéntico al compuesto 101 en la página 113 del documento WO 2006/116764 y a la fórmula (IIa) del proceso de la presente invención; el compuesto **6** anterior es idéntico a la fórmula (VIa) del proceso de la presente invención; el compuesto **7** anterior es idéntico a la fórmula (VIb) del proceso de la presente invención; y el compuesto **8** es idéntico a la fórmula (Ia) del proceso de la presente invención. La etapa i) del proceso de la invención es de **5** a **6** anterior, mientras que la etapa ii) es de **6** a **8**.

Ejemplo 1a

Se añadieron a una suspensión espesa de 2000 g del compuesto **1** (1,0 eq.), en 14,0 l de MeCN, 2848 g de bromuro de bencilo (1,05 eq.) y 2630 g de K_2CO_3 (1,2 eq.). Se agitó la mezcla a 80°C durante 5 h y se enfrió a 13°C . Se filtró el precipitado y se lavó con 5,0 l de MeCN. Se concentró el filtrado y se añadieron 3,0 l de THF al residuo. Se concentró la solución de THF para dar 3585 g del compuesto bruto **2** como un aceite. Se utilizó el compuesto **2** sin posterior purificación en la siguiente etapa.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,60 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,4-7,3 (m, 5H), 6,37 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 2,09 (s, 3H).

Ejemplo 1b

Se añadieron a 904 g del compuesto bruto **2** 5,88 l de THF y se enfrió la solución a -60°C . Se añadieron gota a gota 5,00 l de 1,0 M de bis(trimetilsililamida) litio en THF (1,25 eq.) durante 2 h a la solución del compuesto **2** a -60°C . A continuación, se añadió una solución de 509 g de benzaldehído (1,2 eq.) en 800 ml de THF a -60°C y se envejeció

la mezcla de reacción a -60 °C durante 1 h. Se vertió la solución de THF en una mezcla de 1,21 l de HCl conc., 8,14 l de agua con hielo y 4,52 l de EtOAc a menos de 2 °C. Se lavó la capa orgánica con 2,71 l de salmuera (dos veces) y se extrajo la capa acuosa con 3,98 l de EtOAc. Se concentraron las capas orgánicas combinadas. Se añadieron a la mezcla, 1,63 l de tolueno y se concentró (dos veces) para proporcionar una suspensión espesa de tolueno del compuesto 3. La filtración, el lavado con 0,90 l de tolueno frío y el secado dieron 955 g del compuesto 3 (74% rendimiento desde el compuesto 1) como un cristal.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,62 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,5-7,2 (m, 10H), 6,38 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 5,16 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 5,09 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 4,95 (dd, *J* = 4,8, 9,0 Hz, 1H), 3,01 (dd, *J* = 9,0, 14,1 Hz, 1H), 2,84 (dd, *J* = 4,8, 14,1 Hz, 1H).

Ejemplo 1c

Se añadieron a una solución de 882 g del compuesto 3 (1,0 eq.) en 8,82 l de THF 416 g de Et₃N (1,5 eq.) y 408 g de cloruro de metanosulfonilo (1,3 eq.) a menos de 30 °C. Una vez confirmada la desaparición del compuesto 3, se añadieron 440 ml de NMP y 1167 g de DBU (2,8 eq.) a la mezcla de reacción a menos de 30 °C y se envejeció la mezcla de reacción durante 30 min. Se neutralizó la mezcla con 1,76 l de 16 % ácido sulfúrico y se lavó la capa orgánica con 1,76 l de 2% Na₂SO₃ aq. Tras la concentración de la capa orgánica, se añadieron 4,41 l de tolueno y se concentró la mezcla (tres veces). Tras la adición de 4,67 l de hexano, se enfrió la mezcla con un baño de hielo. La filtración, el lavado con 1,77 l de hexano y el secado proporcionaron 780 g del compuesto 4 (94% rendimiento) como un cristal.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,69 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,50-7,25 (m, 10H), 7,22 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 6,41 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H).

Ejemplo 1d

Se añadieron a una mezcla de 822 g del compuesto 4 (1,0 eq.) y 11,2 g de RuCl₃·NH₂O (0,02 eq.) en 2,47 l de MeCN, 2,47 l de EtOAc y 2,47 l de H₂O 2310 g de NaIO₄ (4,0 eq.) a menos de 25 °C. Después del envejecimiento durante 1 h, se añadieron 733 g de NaClO₂ (3,0 eq.) a la mezcla a menos de 25 °C. Después del envejecimiento durante 1 h, se filtró el precipitado y se lavó con 8,22 l de EtOAc. Se añadieron al filtrado, 1,64 l de 50% Na₂S₂O₃ aq, 822 ml de H₂O y 630 ml de HCl conc. Se extrajo la capa acuosa con 4,11 l de EtOAc y se combinaron y se concentraron las capas orgánicas. Se añadieron al residuo 4 l de tolueno y se concentró la mezcla y se enfrió con baño de hielo. La filtración, el lavado con 1 l de tolueno y el secado proporcionó 372 g del compuesto 5 (56% rendimiento) como un cristal.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,78 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,54-7,46 (m, 2H), 7,40-7,26 (m, 3H), 6,48 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 5,6 (ancho s, 1H), 5,31 (s, 2H).

Ejemplo 1e

Se agitó una mezcla de 509 g del compuesto 5 (1,0 eq.) y 407 g de 3-amino-propano-1,2-diol (2,5 eq.) en 1,53 l de EtOH a 65 °C durante 1 h y a 80 °C durante 6 h. Tras la adición de 18,8 g de 3-amino-propano-1,2-diol (0,1 eq.) en 200 ml de EtOH, se agitó la mezcla a 80 °C durante 1 h. Tras la adición de 18,8 g de 3-amino-propano-1,2-diol (0,1 eq.) en 200 ml de EtOH, se agitó la mezcla a 80 °C durante 30 min. Después del enfriado y la adición de 509 ml de H₂O, se concentró la mezcla. Se añadieron al residuo, 2,54 l de H₂O y 2,54 l de AcOEt. Tras la separación, se lavó la capa acuosa con 1,02 l de EtOAc. Se añadieron a la capa acuosa, 2,03 l de 12% ácido sulfúrico a menos de 12 °C para dar un cristal del compuesto 6. La filtración, el lavado con 1,53 l de H₂O fría y el secado proporcionaron 576 g del compuesto 6 (83% rendimiento) como un cristal.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,67 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,5-7,2 (m, 5H), 6,40 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,2-4,0 (m, 1H), 3,9-3,6 (m, 2H), 3,38 (dd, *J* = 4,2, 10,8 Hz, 1H), 3,27 (dd, *J* = 6,0, 10,8 Hz, 1H).

Ejemplo 1f

Se añadieron a una suspensión espesa de 576 g del compuesto 6 (1,0 eq.: contenía 5,8 % de H₂O) en 2,88 l de NMP 431 g de NaHCO₃ (3,0 eq.) y 160 ml de yoduro de metilo (1,5 eq.) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h. Después de enfriar a 5 °C, se añadieron 1,71 l de 2N HCl y 1,15 l de 20% NaCl aq a la mezcla a menos de 10 °C para dar un cristal del compuesto 7. La filtración, el lavado con 1,73 l de H₂O y el secado proporcionaron 507 g del compuesto 7 (89% rendimiento) como un cristal.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,59 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,40-7,28 (m, 5H), 6,28 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,21 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 5,12 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 5,07 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 4,83 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,97 (dd, *J* = 2,4, 14,1 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,70 (dd, *J* = 9,0, 14,4 Hz, 1H), 3,65-3,50 (m, 1H), 3,40-3,28 (m, 1H), 3,26-3,14 (m, 1H).

Ejemplo 1g

Se añadieron a una mezcla de 507 g del compuesto 7 (1,0 eq.) en 5,07 l de MeCN, 5,07 l de H₂O y 9,13 g de AcOH (0,1 eq.) 390 g de NaIO₄ (1,2 eq.) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Tras la adición de 1,52 l de 10% Na₂S₂O₃ aq., se concentró la mezcla y se enfrió a 10 °C. La filtración, el lavado con H₂O y el secado proporcionaron 386 g de compuesto 8 (80% rendimiento) como un cristal.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,62 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,42-7,30 (m, 5H), 6,33 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 6,29 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,95-4,85 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,74 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H).

Ejemplo 1h

5 Después de la disolución de una mezcla de 378 g del compuesto 8 (1,0 eq.) en 3,78 l de MeOH por calentamiento, se concentró la solución. Se añadieron al residuo, 1,51 l de tolueno y se concentró la mezcla. Se añadieron al residuo, 1,89 l de tolueno, 378 ml de AcOH y 137 g de (*R*)-3-Amino-butan-1-ol (1,3 eq.) y se calentó la mezcla a 90 °C, se agitó a 90 °C durante 2,5 h y se concentró. Se añadieron al residuo 1,89 l de tolueno y se concentró la mezcla. Se extrajo el residuo con 3,78 l y 1,89 l de CHCl_3 y se lavó con 2 x 1,89 l de H_2O . Se combinaron las capas orgánicas y se concentraron. Se añadieron al residuo, 1,89 l de EtOAc y se concentró la mezcla. Tras la adición de 1,89 l de EtOAc, la filtración, el lavado con 1,13 l de EtOAc y el secado proporcionaron 335 g del compuesto 9 (83% rendimiento) como un cristal.

15 ^1H RMN (^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,70-7,58 (m, 2H), 7,40-7,24 (m, 3H), 7,14 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 6,47 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,35 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 5,28 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 5,12 (dd, $J = 3,9, 6,3$ Hz, 1H), 5,05-4,90 (m, 1H), 4,07 (dd, $J = 3,9, 13,5$ Hz, 1H), 4,00-3,86 (m, 3H), 2,23-2,06 (m, 1H), 1,48 (ddd, $J = 2,4, 4,5, 13,8$ Hz, 1H), 1,30 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H).

Ejemplo 1i

20 Se añadieron a una suspensión espesa de 332 g del compuesto 9 (1,0 eq.) en 1,66 l de NMP 191 g de NBS (1,1 eq.) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Tras la adición de 1,26 l de H_2O , se agitó la mezcla durante 30 min. Tras la adición de 5,38 l de H_2O y el envejecimiento de la mezcla a 10 °C durante 30 min y a 5 °C durante 1 h, la filtración, el lavado con 1,33 l de H_2O fría y el secado proporcionaron 362 g del compuesto 10 (89% rendimiento) como un cristal.

25 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,69-7,63 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,38-7,24 (m, 3H), 5,33 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 5,25 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 5,12 (dd, $J = 3,9, 5,7$ Hz, 1H), 5,05-4,90 (m, 1H), 4,11 (dd, $J = 3,9, 13,2$ Hz, 1H), 4,02-3,88 (m, 3H), 2,21-2,06 (m, 1H), 1,49 (ddd, $J = 2,4, 4,5, 14,1$ Hz, 1H), 1,31 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H).

Ejemplo 1j

30 Bajo una atmósfera de monóxido de carbono, se agitó una mezcla de 33,5 g del compuesto 10 (1,0 eq.), 34,8 ml de *i*-Pr₂Net (2,5 eq.), 14,3 ml de 2,4-difluorobencilamina (1,5 eq.) y 4,62 g de Pd(PPh₃)₄ (0,05 eq.) en 335 ml de DMSO a 90 °C durante 5,5 h. Después del enfriado, se filtró el precipitado y se lavó con 50 ml de 2-propanol. Tras la adición de 502 ml de H_2O y 670 ml de AcOEt al filtrado, se lavó la capa orgánica con 335 ml de 0,5N HCl aq. y 335 ml de H_2O y se extrajo la capa acuosa con 335 ml de AcOEt. Se combinaron las capas orgánicas y se concentraron. Se añadieron al residuo 150 ml de 2-propanol y se concentró la mezcla. Tras la adición de 150 ml de 2-propanol, la concentración, el enfriamiento a 20 °C y la filtración, se obtuvo el cristal en bruto del compuesto 11. Tras la disolución del cristal en bruto en 380 ml de acetona por calentamiento, se filtró el precipitado y se concentró el filtrado. Tras la adición de 200 ml de EtOH, concentración, adición de 150 ml de EtOH, concentración, enfriamiento y filtración, se obtuvo el cristal en bruto del compuesto 11. Tras la disolución del cristal en bruto en 450 ml de acetona por calentamiento, se concentró la solución. Se añadieron al residuo 150 ml de 2-propanol y se concentró la mezcla (dos veces). Después de enfriar el residuo, la filtración, el lavado con 2-propanol y el secado proporcionaron 34,3 g del compuesto 11 (84% rendimiento) como un cristal.

45 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 10,40 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,66-7,58 (m, 2H), 7,42-7,24 (m, 5H), 6,78-6,74 (m, 2H), 5,30 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 5,26 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 5,15 (dd, $J = 3,9, 5,7$ Hz, 1H), 5,05-4,90 (m, 1H), 4,64 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 4,22 (dd, $J = 3,9, 13,5$ Hz, 1H), 4,09 (dd, $J = 6,0, 13,2$ Hz, 1H), 4,02-3,88 (m, 2H), 2,24-1,86 (m, 1H), 1,50 (ddd, $J = 2,4, 4,5, 14,1$ Hz, 1H), 1,33 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ejemplo 1k

50 Bajo una atmósfera de hidrógeno, se agitó una mezcla de 28,0 g del compuesto 11 (1,0 eq.) y 5,6 g de 10% Pd-C en 252 ml de THF y 28 ml de MeOH durante 1 h. Después de filtrar el precipitado (Pd-C) y el lavado con 45 ml de THF, se añadieron 5,6 g de 10% Pd-C y se agitó la mezcla durante 1,5 h bajo una atmósfera de hidrógeno. Después de filtrar Pd-C y el lavado con 150 ml de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (9/1), se concentró el filtrado. Después de la disolución del residuo en 1,38 l de EtOH por calentamiento, se enfrió la solución gradualmente hasta la temperatura ambiente. Después de la filtración, se concentró el filtrado y se enfrió. La filtración, el lavado con EtOH y el secado proporcionaron 21,2 g del compuesto 12 (92% rendimiento) como un cristal.

60 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,51 (s, 1H), 10,36 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,39 (td, $J = 8,7, 6,3$ Hz, 1H), 7,24 (ddd, $J = 2,6, 9,5, 10,8$ Hz, 1H), 7,12-7,00 (m, 1H), 5,44 (dd, $J = 3,9, 5,7$ Hz, 1H), 4,90-4,70 (m, 1H), 4,65-4,50 (m, 1H), 4,54 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H), 4,35 (dd, $J = 6,0, 13,8$ Hz, 1H), 4,10-3,98 (m, 1H), 3,96-3,86 (m, 1H), 2,10-1,94 (m, 1H), 1,60-1,48 (m, 1H), 1,33 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H).

Ejemplo 1l

Después de la disolución de 18,0 g del compuesto 12 (1,0 eq.) en 54 ml de EtOH por calentamiento, seguido de filtración, se añadieron 21,5 ml de 2N NaOH aq. (1,0 eq.) a la solución a 80 °C. Se enfrió la solución gradualmente hasta la temperatura ambiente. La filtración, el lavado con 80 ml de EtOH y el secado proporcionaron 18,8 g del compuesto 13 (99% rendimiento) como un cristal.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,70 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,40-7,30 (m, 1H), 7,25-7,16 (m, 1H), 7,06-6,98 (m, 1H), 5,22-5,12 (m, 1H), 4,87-4,74 (m, 1H), 4,51 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 4,35-4,25 (m, 1H), 4,16 (dd, *J* = 1,8, 14,1 Hz, 1H), 4,05-3,90 (m, 1H), 3,86-3,74 (m, 1H), 2,00-1,72 (m, 1H), 1,44-1,32 (m, 1H), 1,24 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 1m

El Ejemplo 1m presenta un proceso para la preparación del compuesto 13b cristalino que es la forma monohidrato del compuesto 13.

Tras la disolución de 30,0 g del compuesto 13 (1,0 eq.) en 600 ml de THF-solución acuosa (8:2) a 30 °C, se añadieron 36,0 ml de 2N NaOH aq (1,0 eq.) a la solución. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se filtró el precipitado, se lavó con 150 ml de THF-solución acuosa (8:2), 150 ml de THF. El secado a 85 °C y el acondicionamiento de humedad proporcionaron 30,4 g del compuesto 13b (forma monohidrato del compuesto 13, 93% rendimiento) como un cristal.

Ejemplo 3

Ejemplo 3a

Se añadieron a una suspensión espesa de 2000 g del compuesto 1 (1,0 eq.) en 14,0 l de MeCN 2848 g de bromuro de bencilo (1,05 eq.) y 2630 g de K₂CO₃ (1,2 eq.). Se agitó la mezcla a 80 °C durante 5 h y se enfrió a 13°C. Se filtró el precipitado y se lavó con 5,0 l de MeCN. Se concentró el filtrado y se añadieron 3,0 l de THF al residuo. Se concentró la solución de THF para dar 3585 g del compuesto bruto 2 como un aceite. Se utilizó el compuesto 2 sin posterior purificación en la siguiente etapa.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,4-7,3 (m, 5H), 6,37 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 2,09 (s, 3H).

Ejemplo 3b

Se añadieron a 904 g del compuesto bruto 2 5,88 l de THF y se enfrió la solución a -60 °C. Se añadieron gota a gota 5,00 l de 1,0 M de bis(trimetilsililamida) de litio en THF (1,25 eq.) durante 2 h a la solución del compuesto 2 a -60 °C. A continuación, se añadió una solución de 509 g de benzaldehído (1,2 eq.) en 800 ml de THF a -60 °C y se dejó envejecer la mezcla de reacción a -60 °C durante 1 h. Se vertió la solución de THF en una mezcla de 1,21 l de HCl conc., 8,14 l de agua con hielo y 4,52 l de EtOAc a menos de 2 °C. Se lavó la capa orgánica con 2,71 l de salmuera (dos veces) y se extrajo la capa acuosa con 3,98 l de EtOAc. Se concentraron las capas orgánicas combinadas. Se añadieron a la mezcla 1,63 l de tolueno y se concentró (dos veces) para proporcionar una suspensión espesa en tolueno del compuesto 3. La filtración, el lavado con 0,90 l del tolueno frío y el secado dieron 955 g del compuesto 3 (74% rendimiento a partir del compuesto 1) como un cristal.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,62 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,5-7,2 (m, 10H), 6,38 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 5,16 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 5,09 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 4,95 (dd, *J* = 4,8, 9,0 Hz, 1H), 3,01 (dd, *J* = 9,0, 14,1 Hz, 1H), 2,84 (dd, *J* = 4,8, 14,1 Hz, 1H).

Ejemplo 3c

Se añadieron a una solución de 882 g de compuesto 3 (1,0 eq.) en 8,82 l de THF 416 g de Et₃N (1,5 eq.) y 408 g de cloruro de metanosulfonilo (1,3 eq.) a menos de 30 °C. Una vez confirmada la desaparición del compuesto 3, se añadieron 440 ml de NMP y 1167 g de DBU (2,8 eq.) a la mezcla de reacción a menos de 30 °C y se envejeció la mezcla de reacción durante 30 min. Se neutralizó la mezcla con 1,76 l de 16% ácido sulfúrico y se lavó la capa orgánica con 1,76 l de 2% Na₂SO₃ aq. Tras la concentración de la capa orgánica, se añadieron 4,41 l de tolueno y se concentró la mezcla (tres veces). Tras la adición de 4,67 l de hexano, se enfrió la mezcla con baño de hielo. La filtración, el lavado con 1,77 l de hexano y el secado proporcionaron 780 g del compuesto 4 (94% rendimiento) como un cristal.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,69 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,50-7,25 (m, 10H), 7,22 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 6,41 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H).

Ejemplo 3d

Se añadieron a una mezcla de 10,0 g del compuesto 4 y 13,6 mg de RuCl₃·NH₂O en 95 ml de MeCN y 10 ml de agua, una mezcla de 155 ml de agua, 7,2 g de ácido sulfhídrico y 15,5 g de NaIO₄ durante 2,5 h a 20 °C. Después del envejecimiento durante 1 h, se separaron las capas orgánicas y se extrajo la capa acuosa con 30 ml de acetato

de etilo. Se extrajo la capa acuosa de nuevo con 30 ml de acetato de etilo y se combinaron las capas orgánicas. Se añadieron 6 ml de solución 5% NaHSO₃ a la capa orgánica combinada y se separaron las capas. Se ajustó la capa orgánica a un pH 6,0 añadiendo 4,0g de solución de 2M NaOH y se separó la capa acuosa. Después de añadir 60 ml de solución de 5% NaHCO₃ y 257 mg de TEMPO, se añadieron 25,9 g de solución de NaClO a la mezcla de reacción a 25 °C durante 1h y se agitó durante 30 min para comprobar que la reacción había acabado. Después de separar las capas, se añadieron 42,5 ml de solución de 5% Na₂SO₃ y 30 ml de AcOEt y se separaron. Se extrajo la capa acuosa con 30 ml de AcOEt y se separó. Se añadieron 12% de H₂SO₄ a la mezcla de reacción a 20 °C durante 1 h y se enfrió la mezcla a 5 °C. Después, de agitar la mezcla durante 30 min, se filtró la mezcla, se lavó con 30 ml de agua dos veces y se secó para proporcionar 5,7 g del compuesto 5 (70% rendimiento) como un cristal.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,78 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,54-7,46 (m, 2H), 7,40-7,26 (m, 3H), 6,48 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 5,6 (ancho s, 1H), 5,31 (s, 2H).

Ejemplo 3e

Se agitó una mezcla de 509 g del compuesto 5 (1,0 eq.) y 407 g de 3-amino-propano-1,2-diol (2,5 eq.) en 1,53 l de EtOH a 65 °C durante 1 h y a 80 °C durante 6 h. Tras la adición de 18,8 g de 3-Amino-propano-1,2-diol (0,1 eq.) en 200 ml de EtOH, se agitó la mezcla a 80 °C durante 1 h. Tras la adición de 18,8 g de 3-amino-propano-1,2-diol (0,1 eq.) en 200 ml de EtOH, se agitó la mezcla a 80 °C durante 30 min. Después del enfriado y la adición de 509 ml de H₂O, se concentró la mezcla. Se añadieron al residuo, 2,54 l de H₂O y 2,54 l de AcOEt. Después de la separación, se lavó la capa acuosa con 1,02 l de EtOAc. Se añadieron a la capa acuosa, 2,03 l de 12 % ácido sulfúrico a menos de 12 °C para dar un cristal del compuesto 6. La filtración, el lavado con 1,53 l de H₂O fría y el secado proporcionaron 576 g del compuesto 6 (83% rendimiento) como un cristal.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,67 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,5-7,2 (m, 5H), 6,40 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,2-4,0 (m, 1H), 3,9-3,6 (m, 2H), 3,38 (dd, *J* = 4,2, 10,8 Hz, 1H), 3,27 (dd, *J* = 6,0, 10,8 Hz, 1H).

Ejemplo 3f

Se añadieron a una suspensión espesa de 576 g del compuesto 6 (1,0 eq.: 5,8 % de contenido de H₂O) en 2,88 l de NMP 431 g de NaHCO₃ (3,0 eq.) y 160 ml de yoduro de metilo (1,5 eq.) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h. Tras el enfriamiento a 5 °C, se añadieron 1,71 l de 2N HCl y 1,15 l de 20% NaCl aq a la mezcla a menos de 10 °C para dar cristal de compuesto 7. La filtración, el lavado con 1,73 l de H₂O y el secado proporcionaron 507 g del compuesto 7 (89% rendimiento) como un cristal.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,59 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,40-7,28 (m, 5H), 6,28 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,21 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 5,12 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 5,07 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 4,83 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,97 (dd, *J* = 2,4, 14,1 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,70 (dd, *J* = 9,0, 14,4 Hz, 1H), 3,65-3,50 (m, 1H), 3,40-3,28 (m, 1H), 3,26-3,14 (m, 1H).

Ejemplo 3g

Se añadieron a una mezcla de 15,0 g del compuesto 7 (1,0 eq.) en 70,9 g de MeCN, una mezcla de 60 ml de H₂O, 6 g de H₂SO₄ y 11,5 g de NaIO₄ en el intervalo comprendido entre 17 °C y 14°C. Después de agitar la mezcla de reacción durante 1 hora, se filtró el precipitado. Se añadió el filtrado a la solución de 11,8 g de sal sódica de ácido ascórbico, 64 g de agua y 60 mg de H₂SO₄. Después de concentrar la mezcla, el enfriamiento a 5 °C, la filtración, el lavado con H₂O y el secado proporcionaron 12,9 g del compuesto 8 (90% rendimiento) como un cristal.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,62 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,42-7,30 (m, 5H), 6,33 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 6,29 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,95-4,85 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,74 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H).

Ejemplo 3h

Se añadieron a una mezcla de 10,0 g de compuesto 8 y 33,3 g de diglima la solución de 3,3 g de (*R*)-3-aminobutan-1-ol en 4,7 g de diglima y 1,0 g de ácido acético a 60°C. Después de agitar la mezcla de reacción a 95 °C durante 9 horas, se enfrió la mezcla de reacción a -5 °C y se filtró. Se lavó el cristal húmedo y se secó para dar 8,3 g del compuesto 9 (78%). Datos XRD:

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,70-7,58 (m, 2H), 7,40-7,24 (m, 3H), 7,14 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 6,47 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,35 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 5,28 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 5,12 (dd, *J* = 3,9, 6,3 Hz, 1H), 5,05-4,90 (m, 1H), 4,07 (dd, *J* = 3,9, 13,5 Hz, 1H), 4,00-3,86 (m, 3H), 2,23-2,06 (m, 1H), 1,48 (ddd, *J* = 2,4, 4,5, 13,8 Hz, 1H), 1,30 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 3i

Se añadieron a una suspensión espesa de 5,7 g de NBS en 26,5 g de diclorometano 10 g del compuesto 9 en 92,8 g de diclorometano a temperatura ambiente. Después de agitar la mezcla de reacción durante 6,5 h, se añadió la mezcla de reacción a la solución de 2,0 g de Na₂SO₃ y 40,3 g de agua. Se lavó la capa orgánica con solución de NaOH diluida y agua, diclorometano se concentró y se desplazó con metanol. Se enfrió la mezcla a -5 °C y se filtró y se lavó el cristal húmedo y se secó para dar 10,3 g de compuesto 10 (84 %).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,69-7,63 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,38-7,24 (m, 3H), 5,33 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 5,25 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 5,12 (dd, $J = 3,9, 5,7$ Hz, 1H), 5,05-4,90 (m, 1H), 4,11 (dd, $J = 3,9, 13,2$ Hz, 1H), 4,02-3,88 (m, 3H), 2,21-2,06 (m, 1H), 1,49 (ddd, $J = 2,4, 4,5, 14,1$ Hz, 1H), 1,31 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H).

5 Ejemplo 3j

Bajo una atmósfera de monóxido de carbono, se agitó una mezcla de 25,0 g del compuesto 10, 11,6 g de *i*-Pr₂NEt, 12,8 g de 2,4-difluorobencilamina, 335 mg de Pd(OAc)₂ y 1,9 g de 1,4-bis(difenilfosfino)butano en 188 ml de DMA a 85°C durante 4 h. Después de enfriar, se dividió la mezcla de reacción y se utilizaron 10/25 de la mezcla para la siguiente etapa. Se añadieron 6,6 g de AcOEt, 29,9 g de agua y 3 mg de cristal de siembra a la mezcla de reacción a 40 °C. Después de agitar durante 7 min, se añadieron 29,9 g de agua y se enfrió a temperatura ambiente. Se filtró el cristal a temperatura ambiente y se lavó con 47,2 g de etanol para dar 10,1 g del compuesto 11 (83% rendimiento) como un cristal.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 10,40 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,66-7,58 (m, 2H), 7,42-7,24 (m, 5H), 6,78-6,74 (m, 2H), 5,30 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 5,26 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 5,15 (dd, $J = 3,9, 5,7$ Hz, 1H), 5,05-4,90 (m, 1H), 4,64 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 4,22 (dd, $J = 3,9, 13,5$, 1H), 4,09 (dd, $J = 6,0, 13,2$ Hz, 1H), 4,02-3,88 (m, 2H), 2,24-1,86 (m, 1H), 1,50 (ddd, $J = 2,4, 4,5, 14,1$ Hz, 1H), 1,33 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

20 Ejemplo 3k

Bajo una atmósfera de hidrógeno, se agitó una mezcla de 4,0 g del compuesto 11 y 0,8 g de 50% 5% Pd-C húmedo en 67,6 ml de THF y 1,6 ml de H₂O durante 1,5 h a 50°C. Después se añadieron una mezcla de 80 mg de NaHSO₃ y 2,0 ml de agua purificada a la mezcla de reacción y se agitó la mezcla de reacción durante 1 h, se filtró el precipitado, se lavó con 20 ml de THF y se concentró el filtrado a 11,97 g. Después de añadir 6,7 ml de etanol y 33,6 ml de agua purificada durante 1 h, se enfrió la mezcla de reacción a 25°C. La filtración, el lavado con 26,9 ml de EtOH y el secado proporcionaron 2,33 g del compuesto 12 (82% rendimiento) como un cristal.

^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,51 (s, 1H), 10,36 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,39 (td, $J = 8,7, 6,3$ Hz, 1H), 7,24 (ddd, $J = 2,6, 9,5, 10,8$ Hz, 1H), 7,12-7,00 (m, 1H), 5,44 (dd, $J = 3,9, 5,7$ Hz, 1H), 4,90-4,70 (m, 1H), 4,65-4,50 (m, 1H), 4,54 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H), 4,35 (dd, $J = 6,0, 13,8$ Hz, 1H), 4,10-3,98 (m, 1H), 3,96-3,86 (m, 1H), 2,10-1,94 (m, 1H), 1,60-1,48 (m, 1H), 1,33 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H).

Ejemplo 3l

Después de la disolución de 18,0 g del compuesto 12 (1,0 eq.) en 54 ml de EtOH por calentamiento, seguido de filtración, se añadieron 21,5 ml de 2N NaOH aq. (1,0 eq.) a la solución a 80 °C. Se enfrió gradualmente la solución a temperatura ambiente. La filtración, el lavado con 80 ml de EtOH y el secado proporcionaron 18,8 g del compuesto 13 (99% rendimiento) como un cristal.

^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,70 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,40-7,30 (m, 1H), 7,25-7,16 (m, 1H), 7,06-6,98 (m, 1H), 5,22-5,12 (m, 1H), 4,87-4,74 (m, 1H), 4,51 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 4,35-4,25 (m, 1H), 4,16 (dd, $J = 1,8, 14,1$ Hz, 1H), 4,05-3,90 (m, 1H), 3,86-3,74 (m, 1H), 2,00-1,72 (m, 1H), 1,44-1,32 (m, 1H), 1,24 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H).

Los aparatos y las condiciones empleados para generar las Figuras 1-7 fueron las siguientes:

45 **Medición del patrón de difracción de rayos X de polvo**

Las condiciones de medición utilizadas fueron las mismas que las de la metrología general para la medición del patrón de difracción de rayos X de polvo descrita en la Farmacopea Japonesa 5ª Edición.

50 Aparato de medición

TINT TTR III

Métodos

55 Las condiciones de adquisición fueron las siguientes.

Método de medición: método de haz paralelo.

Ánodo del tubo: Cu

Radiación: Cu K α

60 Corriente del generador: 300 mA

Tensión del generador: 50 kV

Se preparó la muestra sobre un ángulo de incidencia de la válvula de mariposa aluminio: 4° y 40°

Medición del análisis de espectroscopia infrarroja

Las condiciones de adquisición empleadas fueron las siguientes:

5 Aparato de medición

Espectrómetro FT/IR-4200 tipo A (de JASCO Corporation)

10 Métodos

Método de medición: método RTA (Reflexión total atenuada)

Resolución: 4 (cm⁻¹)

Detector: DLATGS

Acumulación: 32 veces

15

Medición de los espectros de ¹³C RMN en estado sólido

Se obtuvieron los espectros utilizando un método de giro con ángulo mágico con polarización cruzada (CP/MAS). Las condiciones de adquisición fueron las siguientes.

20

Aparato de medición

Espectrómetro: sistemas RMN Varian (¹H frecuencia : 599,8 MHz)

25 Métodos

Sonda: T3 HX 3,2 mm

Ancho del espectro: 43103,4 Hz

Tiempo de adquisición: 0,04 s

30

Retardo de reciclaje: 10 s

Tiempo de contacto: 3 ms

Patrón externo: adamantano (metil carbono: 38,52 ppm)

Temperatura: 10

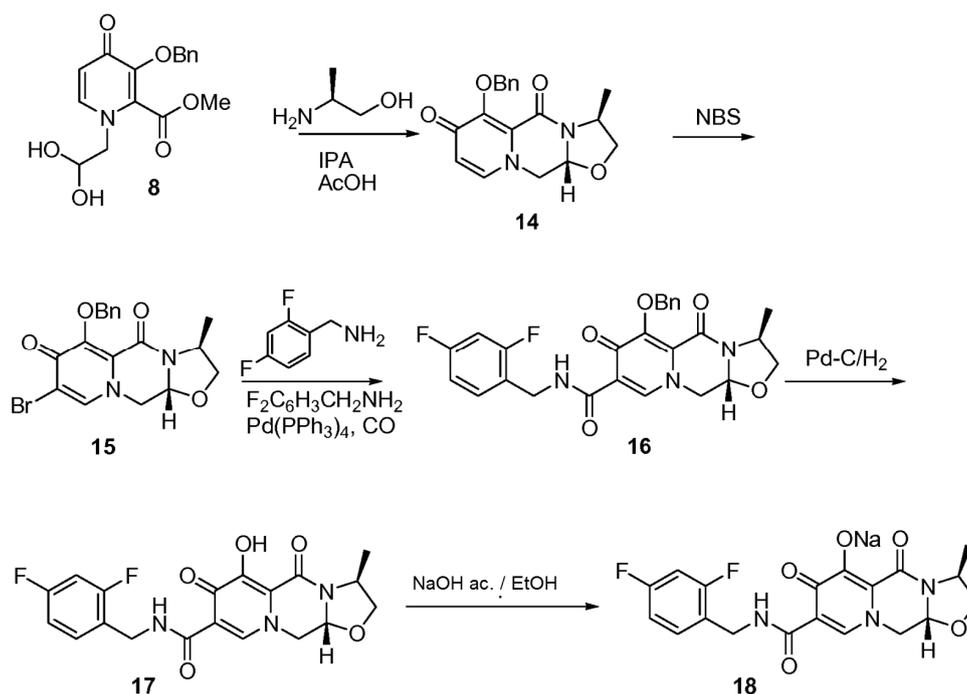
Velocidad de giro MAS: 20 kHz

35

Ejemplo A

El material de partida del Ejemplo A es el compuesto 8, que es idéntico a la fórmula (1a). Por tanto, el Ejemplo A representa un proceso para proporcionar un producto intermedio para el compuesto de fórmula 17 a continuación, que es isomérico del compuesto ZZ-2 en la página 237 del documento WO 2006/116764 para Brian Johns et al.

40



Ejemplo Aa

Tras la disolución de una mezcla de 320 g del compuesto 8 (1,0 eq.) en 3,20 l de MeOH por calentamiento, se concentró la solución. Se añadieron al residuo, 1,66 l de MeCN, 5,72 ml de AcOH (0,1 eq.) y 82,6 g de (S)-2-amino-
 5 propan-1-ol (1,1 eq.) y se calentó la mezcla a 70 °C, se agitó a 70 °C durante 4 h y se concentró. Se añadieron al residuo 1,67 l de 2-propanol y se concentró la mezcla (dos veces). Después de enfriar el residuo, la filtración, el lavado con 500 ml de 2-propanol frío y el secado proporcionaron 167 g del compuesto 14 (52% rendimiento) como un cristal.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,61-7,55 (m, 2H), 7,40-7,20 (m, 4H), 6,53 (d, *J* = 7,2, 1H), 5,46 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H),
 10 5,23 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 5,20 (dd, *J* = 3,9, 9,6 Hz, 1H), 4,46-4,34 (m, 1H), 4,31 (dd, *J* = 6,6, 8,7 Hz, 1H), 4,14 (dd, *J* = 3,9, 12,3 Hz, 1H), 3,79 (dd, *J* = 9,9, 12,3 Hz, 1H), 3,62 (dd, *J* = 6,9, 8,7 Hz, 1H), 1,38 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H),

Ejemplo Ab

15 Se añadieron a una suspensión espesa de 156 g del compuesto 14 (1,0 eq.) en 780 ml de NMP 93,6 g de NBS (1,1 eq.) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2,5 h. Se añadió la mezcla de reacción a 3,12 l de H₂O. La filtración, el lavado con 8,0 l de H₂O y el secado proporcionaron 163 g del compuesto 15 (84% rendimiento) como un cristal.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,37 (s, 1H), 7,55-7,50 (m, 2H), 7,42-7,25 (m, 3H), 5,34 (dd, *J* = 3,6, 9,9 Hz, 1H),
 20 5,18 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 5,03 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 4,53 (dd, *J* = 3,6, 12,0 Hz, 1H), 4,40-4,20 (m, 2H), 3,99 (dd, *J* = 9,9, 11,7 Hz, 1H), 3,64 (dd, *J* = 5,7, 8,1 Hz, 1H), 1,27 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

Ejemplo Ac

25 Bajo una atmósfera de monóxido de carbono, se agitó una mezcla de 163 g del compuesto 15 (1,0 eq.), 163 ml de *i*-Pr₂Net (2,5 eq.), 68,4 ml de 2,4-difluorobencilamina (1,5 eq.) y 22,5 g de Pd(PPh₃)₄ (0,05 eq.) en 816 ml de DMSO a 90 °C durante 7 h. Después de enfriar, separar el precipitado, el lavado con 50 ml de DMSO y la adición de 11,3 g de Pd(PPh₃)₄ (0,025 eq.), se agitó la mezcla de reacción a 90 °C durante 2 h bajo una atmósfera de monóxido de carbono otra vez. Después de enfriar, eliminar el precipitado y la adición de 2,0 l de AcOEt y 2,0 l de H₂O, se lavó la
 30 capa orgánica con 1,0 l de 1N HCl aq. y 1,0 l de H₂O (dos veces) y se extrajo la capa acuosa con 1,0 l de AcOEt. Se combinaron las capas orgánicas y se concentraron. La cromatografía de columna sobre gel de sílice del residuo proporcionó 184 g del compuesto 16 (96% rendimiento) como una espuma.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 10,38 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,75-7,25 (m, 7H), 6,90-6,70 (m, 2H), 5,43 (d, *J* =
 35 10,2 Hz, 1H), 5,24 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 5,19 (dd, *J* = 3,9, 9,9 Hz, 1H), 4,63 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,50-4,25 (m, 3H), 3,86 (dd, *J* = 9,9, 12,3 Hz, 1H), 3,66 (dd, *J* = 6,9, 8,4 Hz, 1H), 1,39 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).

Ejemplo Ad

40 Bajo una atmósfera de hidrógeno, se agitó una mezcla de 184 g del compuesto 16 (1,0 eq.) y 36,8 g de 10% Pd-C en 3,31 l de THF y 0,37 l de MeOH durante 3 h. Tras la filtración del precipitado (Pd-C), el lavado con THF/MeOH (9/1) y la adición de 36,8 g de 10% Pd-C, se agitó la mezcla durante 20 min bajo una atmósfera de hidrógeno. Tras la filtración del precipitado (pd-C) y el lavado con THF/MeOH (9/1), se concentró el filtrado. Después de añadir 200 ml de AcOEt al residuo, la filtración dio un sólido en bruto del compuesto 17. Se combinaron los precipitados y se extrajeron con 4,0 l de CHCl₃/MeOH (5/1). Tras la concentración de la solución de CHCl₃/MeOH y la adición de 250
 45 ml de AcOEt al residuo, la filtración dio un sólido bruto del compuesto 17. Se combinaron los sólidos y se disolvieron en 8,2 l de MeCN/ H₂O (9/1) por calentamiento. Tras la filtración, se concentró el filtrado. Se añadieron al residuo, 1,5 l de EtOH y se concentró la mezcla (tres veces). Después de enfriar el residuo, la filtración y el secado proporcionaron 132 g del compuesto 17 (88% rendimiento) como un cristal.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,47 (ancho s, 1H), 10,31 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,40 (td, *J* = 8,6, 6,9 Hz,
 50 1H), 7,24 (ddd, *J* = 2,6, 9,4, 10,6, 1H), 7,11-7,01 (m, 1H), 5,39 (dd, *J* = 4,1, 10,4 Hz, 1H), 4,89 (dd, *J* = 4,2, 12,3 Hz, 1H), 4,55 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,40 (dd, *J* = 6,8, 8,6 Hz, 1H), 4,36-4,22 (m, 1H), 4,00 (dd, *J* = 10,2, 12,3 Hz, 1H), 3,67 (dd, *J* = 6,7, 8,6 Hz, 1H), 1,34 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

Ejemplo Ae

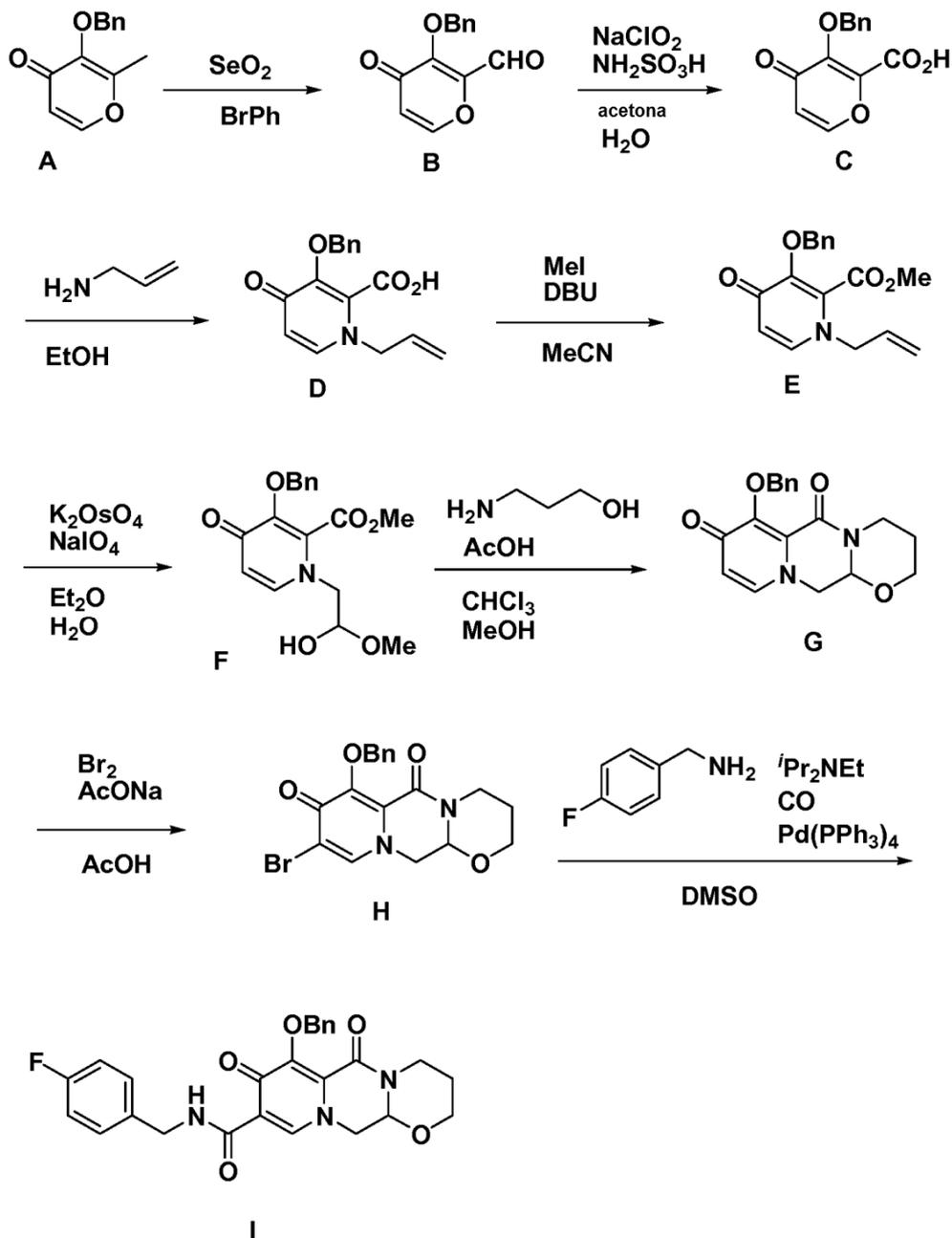
55 Tras la disolución de 16,0 g del compuesto 17 (1,0 eq.) en 2,56 l de EtOH y 0,64 l de H₂O por calentamiento, seguido de filtración, se añadieron 39 ml de 1N NaOH aq. (1,0 eq.) a la solución a 75 °C. Se enfrió gradualmente la solución a temperatura ambiente. La filtración, el lavado con 80 ml de EtOH y el secado proporcionaron 13,5 g del compuesto
 60 18 (80% rendimiento) como un cristal.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,73 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,40-7,30 (m, 1H), 7,25-7,16 (m, 1H), 7,07-
 6,98 (m, 1H), 5,21 (dd, *J* = 3,8, 10,0 Hz, 1H), 4,58 (dd, *J* = 3,8, 12,1 Hz, 1H), 4,51 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 4,30-4,20 (m, 2H), 3,75 (dd, *J* = 10,0, 12,1 Hz, 1H), 3,65-3,55 (m, 1H), 1,27 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H).

Ejemplo B

En este Ejemplo B se utiliza un proceso para insertar un nitrógeno del anillo en lugar de oxígeno en un anillo pirona y crear un equivalente aldehído por oxidación de osmio de un enlace doble. Por tanto, este ejemplo no es una bromación según la invención.

5



Ejemplo Ba

- 10 Se añadieron a una solución en bromobenceno (238 ml) del compuesto A (23,8 g, 110 mmoles), dióxido de selenio (24,4 g, 220 mmoles) Se agitó la mezcla de reacción durante 13 horas a 140°C con eliminación del agua con trampa de Dean-Stark. Se eliminaron las partículas insolubles por filtración después de enfriar y se evaporó el disolvente. Se añadió tolueno al residuo y se eliminaron por filtración los precipitados. Tras la concentración al vacío, se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice (hexano /acetato de etilo). Se obtuvo el compuesto B (16,5 g, 65%) como un aceite amarillo.
- 15

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 5,51(2H, s), 6,50(1H, d, $J=5,4\text{Hz}$), 7,36(5H, s), 7,75(1H, d, $J=5,4\text{Hz}$), 9,88(1H, s).

Ejemplo Bb

Se añadió a una solución acuosa enfriada con hielo (465 ml) de clorito sódico (38,4 g, 424 mmoles) y ácido sulfámico (54,9 g, 566 mmoles), solución en acetona (465 ml) del compuesto B (46,5 g, 202 mmoles) y se agitó la mezcla durante 40 minutos a temperatura ambiente. Después de eliminar la acetona al vacío, se recogieron los precipitados por filtración y se lavaron con agua fría. Se obtuvo el compuesto C (42,8 g, 86%) como un cristal incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 5,12(2H, s), 6,54(1H, d, $J=5,6\text{Hz}$), 7,33-7,46(5H, m), 8,20(1H, d, $J=5,6\text{Hz}$).

Ejemplo Bc

Se añadió una solución en etanol (17 ml) de allamina (13,2 g 231 mmoles) a una suspensión en etanol (69 ml) del compuesto C (17,2 g, 70 mmoles), a continuación se agitó la mezcla durante 4,5 horas a 50 °C y durante 3 horas a 75 °C. Se añadieron a la mezcla de reacción enfriada, 2N ácido clorhídrico y hielo y se recogieron por filtración los precipitados. Se obtuvo el compuesto D como un cristal incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 4,37(2H, ancho s), 4,95(2H, s), 5,26-5,39(2H, m), 5,81-5,94(1H, m), 6,32(1H, dd, $J=0,8, 7,2\text{Hz}$), 7,29-7,37(3H, m), 7,48-7,51(2H, m), 7,99(1H, dd, $J=0,8, 7,6\text{Hz}$), 8,11(1H, ancho s).

Ejemplo Bd

Se añadió a una suspensión en acetonitrilo (146 ml) del compuesto D (14,6 g, 51 mmoles), 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (15,5 g, 102 mmoles) y yoduro de metilo (18,2 g, 128 mmoles) y se agitó la mezcla durante 15 horas a temperatura ambiente. Después de evaporar el disolvente, se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice (cloroformo / metanol). Se obtuvo el compuesto E (14,2 g, 93%) como un sólido incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 3,75(3H, s), 4,40(2H, d, $J=5,7\text{Hz}$), 5,16-5,35(2H, m), 5,29(2H, s), 5,81-5,94(1H, m), 6,62(1H, d, $J=7,5\text{Hz}$), 7,27-7,42(6H, m).

Ejemplo Be

Se añadió a una solución en éter dietílico (390 ml) del compuesto E (13,3 g, 44 mmoles), dihidrato de osmato potásico (VI) (1,62 g, 4,4 mmoles) y metaperiodato de sodio (28,1 g, 132 mmoles). Se agitó la mezcla durante 2,5 horas a temperatura ambiente y se recogieron los precipitados por filtración. Se disolvió el sólido recogido en cloroformo-metanol y se eliminaron por filtración las partículas insolubles. La concentración al vacío dio un producto en bruto del compuesto F (14,3 g).

$^1\text{H RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 3,23 (3H, s), 3,82 (3H, s), 3,87 (2H, t, $J=4,4\text{Hz}$), 4,62 (1H, dd, $J=11,7, 4,8\text{ Hz}$), 5,11 (2H, s), 6,31 (1H, d, $J=7,5\text{ Hz}$), 6,78 (1H, d, $J=6,6\text{ Hz}$), 7,33-7,40 (5H, m), 7,64 (1H, d, $J=7,5\text{ Hz}$).

Ejemplo Bf

Se añadió a una solución en cloroformo (108 ml) y metanol (12 ml) del compuesto F (11,7 g, producto bruto), 3-aminopropanol (2,77g, 36,9 mmoles) y ácido acético (1,2 ml) y se agitó la mezcla durante 90 minutos a 70 °C. Después de la concentración al vacío, se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice (cloroformo / metanol). Se obtuvo el compuesto G (8,48 g, 72% durante 2 etapas) como un cristal incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,54-1,64(1H, m), 1,85-2,01(1H, m), 3,00(1H, dt, $J=3,6, 12,9\text{Hz}$), 3,74(1H, dt, $J=2,7, 12,3\text{Hz}$), 3,93(1H, dd, $J=5,1, 13,5\text{Hz}$), 4,07-4,21 (2H, m), 4,63-4,69(1H, m), 4,94(1H, t, $J=4,8\text{Hz}$), 5,25(2H, dd, $J=10,2, 24,6\text{Hz}$), 6,56(1H, d, $J=7,5\text{Hz}$), 7,22-7,38(5H, m), 7,63-7,66(2H, m).

Ejemplo Bg

Se añadió a una solución en ácido acético (93 ml) del compuesto G (6,1 g, 18,7 mmoles), una solución en ácido acético (31 ml) de bromo (1,44 ml, 28,0 mmoles) gota a gota y durante 15 minutos. Se agitó la mezcla durante 3 horas a temperatura ambiente. Tras la adición de 5% de hidrogen sulfito sódico acuoso (8 ml), se añadió gota a gota hidróxido sódico 2N (500ml) y durante 20 minutos. Se recogieron los precipitados por filtración y se lavaron con mezcla de diclorometano y éter diisopropílico. Se obtuvo el compuesto H (6,02 g, 79%) como un cristal incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 1,55-1,74(2H, m), 3,12(1H, dt, $J=3,0, 12,3\text{Hz}$), 3,84(1H, dt, $J=2,7, 11,7\text{Hz}$), 4,00-4,05(1H, m), 4,20-4,26(1H, m), 4,40-4,46(2H, m), 5,03(2H, s), 5,15-5,17(1H, m), 7,31-7,40(3H, m), 7,56-7,58(2H, m), 8,39(1H, s).

Ejemplo Bh

Se añadieron a una solución en sulfóxido de dimetilo (1,42 ml) del compuesto H (71 mg, 0,175 mmoles) y tetrakis(trifenilfosfina) paladio(0) (25 mg, 0,035 mmoles), 4-fluorobencil amine (0,06 ml, 0,525 mmoles) y diisopropil amina (0,15 ml, 0,875 mmoles), a continuación se agitó la mezcla bajo una atmósfera de monóxido de carbono durante 5 horas a 80 °C. Después de enfriar, se añadió cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con agua y se secó con sulfato sódico anhidro. Se eliminó el disolvente al vacío y se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice (acetato de etilo / metanol). Se obtuvo

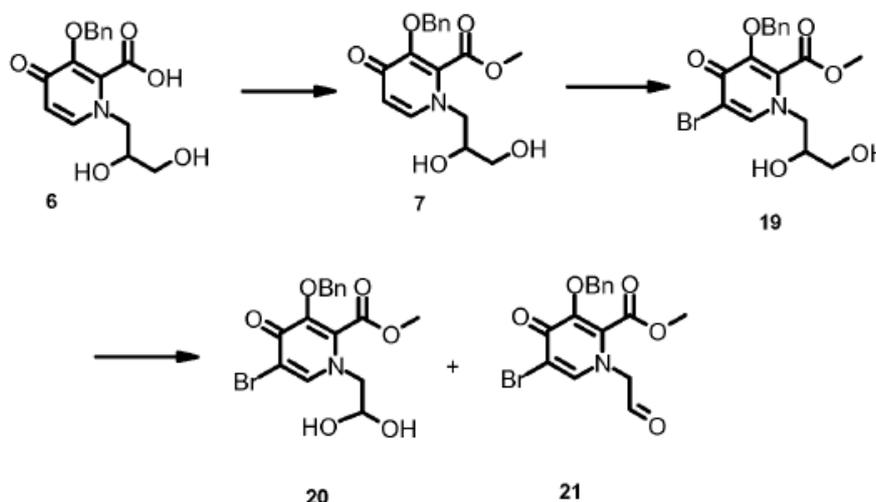
el compuesto I (74,5 mg, 89%) como un cristal incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,58-1,74(2H, m), 3,10-3,18(1H, m), 3,80-3,88(1H, m), 4,02-4,07(1H, m), 4,43-4,59(5H, m), 5,05(2H, s), 5,20(1H, t, $J=3,9\text{Hz}$), 7,13-7,19(2H, m), 7,32-7,40(5H, m), 7,56-7,59(2H, m), 8,61(1H, s).

5 Ejemplo C

Síntesis de 5-bromo-1-[2-hidroxi-2-(metiloxi)etil]-4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-1,4-dihidro-2-piridincarboxilato de metilo (en equilibrio con el aldehído correspondiente)

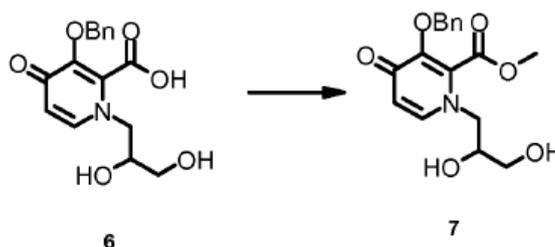
- 10 En este Ejemplo C se presenta una refuncionalización de un compuesto 6 tal como se ha presentado anteriormente en el Ejemplo 1 (de fórmula (VI)), que incluye una bromación de la posición R^x , para producir los productos finales 20 y 21 (de fórmula (I)). Dichos compuestos con Br en la posición R^x se pueden hacer reaccionar como en los Ejemplos 1 y 2 para añadir la cadena lateral $\text{R}^2\text{-X-NR}^1\text{-C(O)-}$.



15

Ejemplo Ca

1-(2,3-dihidroxiopropil)-4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-1,4-dihidro-2-piridincarboxilato de metilo



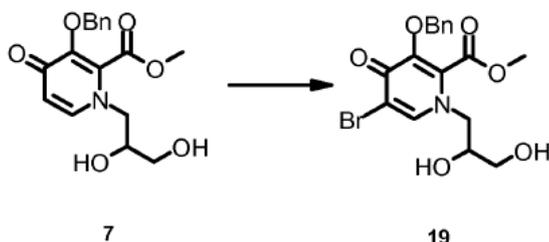
20

Se cargó un reactor con ácido 1-(2,3-dihidroxiopropil)-4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-1,4-dihidro-2-piridincarboxílico 6 (4,302 kg, 13,47 moles) seguido de la carga con NaHCO_3 (1,69 kg, 20,09 moles) y 242 g de agua desionizada. Se añadieron a esto 21,4 kg de NMP y se agitó la mezcla y se llevó la temperatura a 28-35 °C. Se añadió gota a gota sulfato de dimetilo (2,34 kg, 18,30 moles) a través de un embudo de adición a la mezcla de reacción durante 1-3 horas manteniendo la temperatura a 28-33 °C. Se agitó la suspensión espesa a esta temperatura durante 14 h. Cuando se consideró terminada, se enfrió la mezcla de reacción a 5 °C o menos y se neutralizó la mezcla a un pH 6 por adición de HCl (561 ml de HCl conc. en 2806 g de agua desionizada). Se cargó el vaso de reacción lentamente con solución fría en salmuera al 20% del compuesto de 8,7 kg NaCl, 20 kg de agua desionizada y 14,8 kg de hielo a una temperatura máxima de 10 °C. Se agitó la mezcla a 0-10 °C durante 2,5 h. Se filtró la suspensión espesa al vacío y se lavó la torta con 15 kg de agua desionizada dos veces. Se secó el producto sólido húmedo a 45-55 °C al vacío hasta obtener un peso constante. Se obtuvo el producto deseado 1-(2,3-dihidroxiopropil)-4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-1,4-dihidro-2-piridincarboxilato de metilo 7 como un sólido amarillo claro (3,77 kg, 99,42 % de pureza por HPLC, 84%).

35 $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,60 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,36 (m, 5 H), 6,28 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,23 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 5,10 (Abq, $J = 10,8$ Hz, 2 H), 4,85 (m, 1H), 3,98 (dd, $J = 14,3,2,4$ Hz, 1H), 3,79 (s, 3 H), 3,70 (dd, $J = 14,3, 9,0$ Hz, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,23 (m, 1H).

Ejemplo Cb

5-bromo-1-(2,3-dihidroxiopropil)-4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-1,4-dihidro-2-piridinacarboxilat de metilo



5

Se cargó un reactor con (3,759 kg, 11,27 moles) de 1-(2,3-dihidroxiopropil)-4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-1,4-dihidro-2-piridinacarboxilato de metilo **7** y 18,8 l de DMF. Se añadió a esta mezcla en agitación, a 18-20 °C, N-bromosuccinimida (2,220 kg, 12,47 moles) durante 20 minutos a través de un embudo de adición de polvo. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 h. En este momento, menos del 1% del material de partida estaba presente por HPLC. Se trabajó la mezcla en medios lotes por enfriado a 10 °C y se añadió una mezcla de hielo/agua (12 kg de hielo en 35 kg de agua desionizada) y se agitó la mezcla, a continuación, se filtró. Esto se repitió para la segunda mitad del lote. Se lavó la torta de filtro combinada con 14 l de agua y se secó en un horno de vacío para proporcionar 4,033 kg de 5-bromo-1-(2,3-dihidroxiopropil)-4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-1,4-dihidro-2-piridinacarboxilato de metilo **19** (91,6%) como un polvo blanquecino de 99,2 % de pureza por HPLC.

10

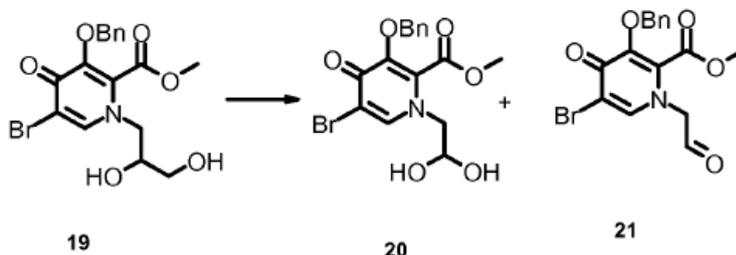
15

¹H RMN (300 MHz, Metanol-d₄) δ 8,21 (s, 1H), 7,41-7,33 (m, 5 H), 5,16 (s, 2 H), 4,17 (dd, *J* = 14,3, 2,4 Hz, 1H), 3,90 (dd, *J* = 14,3, 9,0 Hz, 1H), 3,81 (s, 3 H), 3,78 (m, 1), 3,52 (dd, *J* = 11,3, 4,8 Hz, 1H), 3,41 (dd, *J* = 11,3, 6,3 Hz, 1 H).

Ejemplo Cc

20

5-bromo-1-[2-hidroxi-2-(metiloxi)etil]-4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-1,4-dihidro-2-piridinacarboxilato de metilo (en equilibrio con el aldehído correspondiente)



25

Se cargó un reactor con periodato sódico (1,67 kg, 7,8 moles) y 44 l de agua desionizada. Se añadieron a la mezcla en agitación 8,5 kg de hielo. Se agitó hasta que se fundió todo el hielo y la temperatura de la mezcla fue 1,4 °C. Se añadió 5-bromo-1-(2,3-dihidroxiopropil)-4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-1,4-dihidro-2-piridinacarboxilato de metilo **19** (2,73 kg, 6,62 moles) a través de un embudo de adición de polvo. Se dejó templar la mezcla a temperatura ambiente y se agitó la suspensión espesa durante 16 h. Se controló la muestra por ¹H RMN y presentó la desaparición del material de partida. Se filtró la mezcla y se lavó la torta con 20 kg de agua desionizada. Se repitió esta operación hasta que se obtuvo un resultado del papel almidón/yoduro negativo (4 lavados X 20 l). Se secaron los sólidos en un horno de vacío a 45-55 °C para proporcionar 5-bromo-1-(2,2-dihidroxietil)-4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-1,4-dihidro-2-piridinacarboxilato de metilo **20** (2,176 kg, 88%) como una mezcla con la correspondiente forma aldehído **21**. Se determinó que la pureza era 99,5% por HPLC.

30

35

¹H RMN (300 MHz, acetona-d₆) δ 8,12 (s, 1H), 7,49-7,30 (m, 5 H), 5,56 (dd, *J* = 6,0, 2,4 Hz, 1H), 5,23 (m, 1H), 5,20 (s, 2 H), 3,97 (d, *J* = 5,1 Hz, 2 H), 3,87 (s, 3 H).

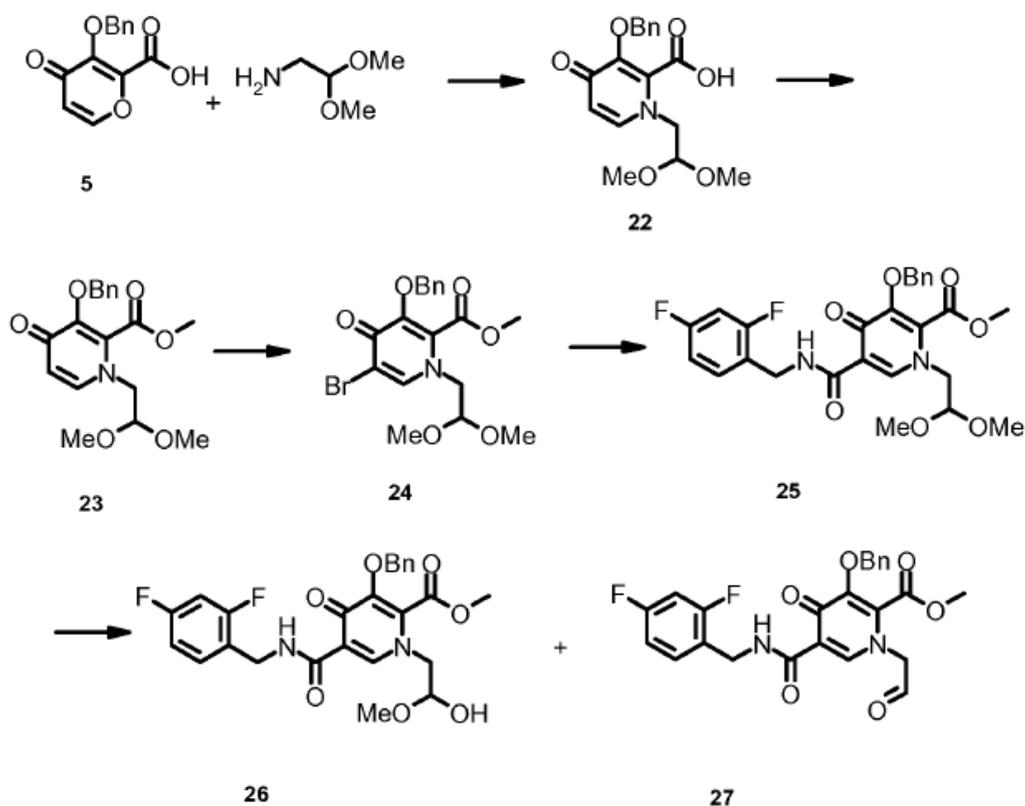
Ejemplo 2

40

5-([[(2,4-difluorofenil)metil]amino]carbonil)-1-[2-hidroxi-2-(metiloxi)etil]-4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-1,4-dihidro-2-piridinacarboxilato de metilo (en equilibrio con el correspondiente aldehído)

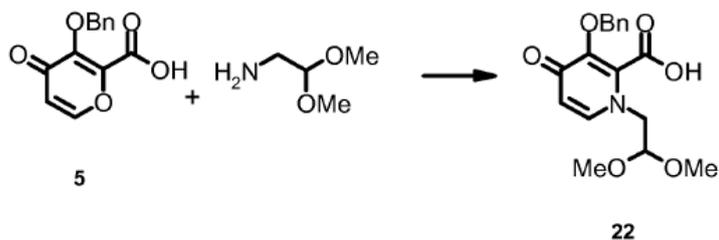
45

Este Ejemplo presenta una reacción de un compuesto **5** de fórmula (II) con un compuesto (III) en etapa i) y una etapa de refuncionalización ii) de los compuestos de fórmula (V) (compuestos **22**, **23**, **24** y **25**) para producir compuestos de fórmula (I).



Ejemplo 2a

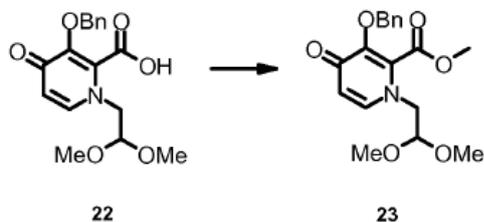
- 5 Ácido 1-[2,2-Bis(metiloxi)etil]-4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-1,4-dihidro-2-piridinacarboxílico



Se cargaron en un matraz (1 l) 500 ml de etanol anhidro, se añadieron 49,2g (0,2 moles) de ácido 4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-4H-piran-2-carboxílico **5**. Se calentó lentamente la suspensión a 55-60 °C antes de añadir 2-aminoacetaldehído-dimetilacetal (84,1 g, 0,8 moles). A continuación, se llevó la reacción a 65 °C y se siguió agitando durante 18 horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida para producir ácido 1-[2,2-bis(metiloxi)etil]-4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-1,4-dihidro-2-piridinacarboxílico **22** (bruto) como un aceite pardo, que se utilizó para la siguiente etapa directamente.

15 Ejemplo 2b

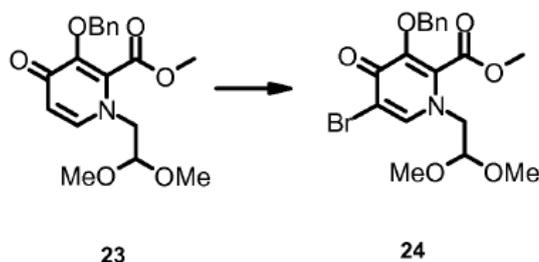
- 1-[2,2-bis(metiloxi)etil]-4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-1,4-dihidro-2-piridinacarboxilato de metilo



Se disolvió el ácido 1-[2,2-bis(metiloxi)etil]-4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-1,4-dihidro-2-piridincarboxílico en bruto **22** obtenido en DMF (500 ml). Se añadió a esta solución NaHCO₃ (50,5g, 0,6 moles). Se agitó vigorosamente la suspensión con un agitador mecánico al mismo tiempo que se introducía CH₃I en TBME (2,0 M, 300 ml) con un embudo de adición durante 30 minutos. Tras la adición, se agitó la reacción durante toda la noche a temperatura ambiente. A continuación, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (~1,5 l) y se lavó con agua y salmuera. Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro, la evaporación de los disolventes dio 1-[2,2-bis(metiloxi)etil]-4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-1,4-dihidro-2-piridinacarboxilato de metilo **23** como un aceite pardo, que se utilizó directamente para la siguiente etapa.

10 Ejemplo 2c

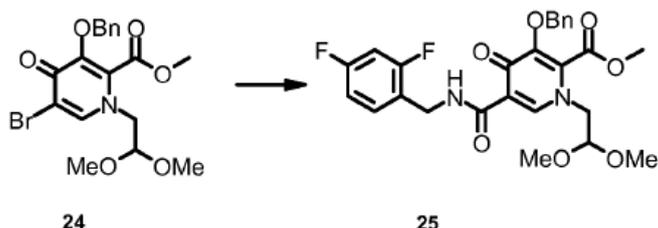
1-[2,2-bis(metiloxi)etil]-5-bromo-4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-1,4-dihidro-2-piridinacarboxilato de metilo



15 Se cargaron en un matraz de 2 l equipado con un agitador mecánico el 1-[2,2-bis(metiloxi)etil]-4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-1,4-dihidro-2-piridinacarboxilato de metilo **23** antes obtenido y 500 ml de diclorometano. Se añadió a este matraz NBS (30 g, 0,17 moles) en porciones. Se agitó la reacción a temperatura ambiente hasta completarla (se controló por TLC, ~6 horas). A continuación se diluyó la mezcla con diclorometano y se lavó con NaHCO₃ (ss). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ antes de la evaporación de los disolventes. Se purificó el producto en bruto por cromatografía de columna (del de sílice, EtOH/DCM: 0-40%) para dar 1-[2,2-bis(metiloxi)etil]-5-bromo-4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-1,4-dihidro-2-piridinacarboxilato de metilo **24** como un sólido pardo (50 g, 60 % en tres etapas).
 20 ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,7 (s, 1H), 7,4 (m, 2 H), 7,3 (d, *J*=7,9 Hz, 3 H), 5,3 (s, 2 H), 4,4 (s, 1H), 3,8 (d, *J*=4,8 Hz, 2 h), 3,8 (s, 3 H), 3,4 (s, 6 H), LC-MS (M+H⁺): calculado 426, observado 426.

25 Ejemplo 2d

1-[2,2-bis(metiloxi)etil]-5-([(2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-1,4-dihidro-2-piridinacarboxilato de metilo

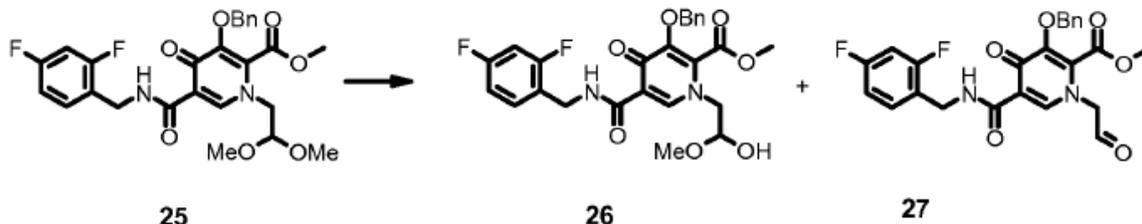


30 Se cargaron en un vaso de presión 1-[2,2-bis(metiloxi)etil]-5-bromo-4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-1,4-dihidro-2-piridinacarboxilato de metilo **24** (6,4 g, 15 mmoles), 2,4-difluorobencilamina (3,2 g, 22,5 mmoles), K₃PO₄ (9,45 g, 45 mmoles), Pd(OCOCF₃)₂ (398 mg, 1,2 mmoles), Xantofos (694 mg, 1,2 mmoles) y tolueno (200 ml). Se purgó la mezcla con CO (4X) antes de calentarla a 100 °C durante 22 horas bajo una atmósfera de CO (60 psi, 413,69 kPa).
 35 Después de enfriarla a temperatura ambiente, se filtraron los sólidos a través de celite y se lavó con EtOAc. Se concentró el filtrado y se purificó el residuo por cromatografía de columna (gel de sílice, EtOAc/hexano 0~80 %) para dar 1-[2,2-bis(metiloxi)etil]-5-([(2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-1,4-dihidro-2-piridinacarboxilato de metilo **25** como un aceite pardo claro (4,7g, 61 %).
 40 ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 10,4 (m, 1H), 8,4 (s, 1H), 7,4 (m, 6 H), 6,8 (d, *J*=9,3 Hz, 2 H), 5,3 (s, 2 H), 4,6 (d, *J*=5,7 Hz, 2 H), 4,5 (s, 1H), 4,0 (d, *J*=4,8 Hz, 2 h), 3,8 (s, 3 H), 3,4 (s, 6 H), LC-MS (M+H⁺): calculado 517, observado 517.

Ejemplo 2e

5-(((2,4-difluorofenil)metil)amino)carbonil)-1-[2-hidroxi-2-(metiloxi)etil]-4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-1,4-dihidro-2-piridinacarboxilato de metilo (en equilibrio con el correspondiente aldehído)

5



Se trató 1-[2,2-bis(metiloxi)etil]-5-(((2,4-difluorofenil)metil)amino)carbonil)-4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-1,4-dihidro-2-piridinacarboxilato de metilo **25** (11,6 g) con 90 % de ácido fórmico (250 ml) a 40 °C durante 12 horas (controlado por LC-MS). Después de evaporar los disolventes a <40 °C, se volvió a disolver el residuo en EtOAc (~ 1 l) y se lavó la solución resultante con NaHCO₃ y salmuera. A continuación se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄. Tras la evaporación de los disolventes, se obtuvieron los compuestos del título **26** y **27** como una mezcla en equilibrio 80/20 aproximadamente (10,57g).

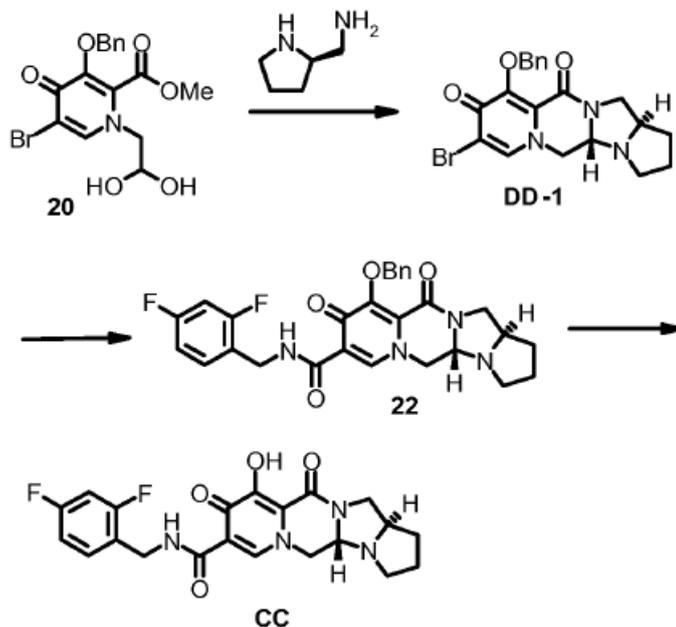
10

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,3 (m, 1H), 9,47 (s, aldehído-H, -0,2 H), 8,4 (m, 1H), 7,3 (s, 6 H), 7,2 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 6,3 (m, 2 H), 5,1 (s, 3 H), 4,9 (m, 1H), 4,5 (m, 3 H), 3,9 (m, 2 H), 3,8 (s, 3 H), LC-MS, para **26** (M+H⁺), calculado 503, observado 503; para **27** (M+ H₂O +H⁺), calculado 489, observado 489.

15

Ejemplo CC

20 (4a*S*,13a*R*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-10-hidroxi-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirrol[1',2':3,4]imidazol[1,2-*d*]pirazina-8-carboxamida



25 Ejemplo CCa: (4a*S*,13a*R*)-8-bromo-10-[(fenilmetil)oxi]-2,3,4a,5,13,13a-hexahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirrol[1',2':3,4]imidazol[1,2-*d*]pirazina-9,11-diona (DD). Se cargó un reactor con [(2*R*)-2-pirrolidinilmetil]amina (0,75 kg) y se añadieron 4,6 l de DMF seguido de 0,45 kg de ácido acético glacial. A continuación, se añadió acetonitrilo (41,4 l) y se agitó la mezcla durante 15 minutos. Se añadió a la mezcla de reacción 5-bromo-1-(2,2-dihidroxietil)-4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-1,4-dihidro-2-piridinacarboxilato de metilo (2,30 kg). Después de agitar durante 20 minutos a temperatura ambiente, se calentó la mezcla a 75-85 °C hasta que se consumió el material de partida según el análisis de HPLC (aproximadamente 6 horas). Una vez completada, se enfrió la mezcla hasta que disminuyó el reflujo y, a continuación, se cargó con 6,9 l de metanol y se calentó la mezcla a reflujo durante aproximadamente 45 minutos, después se enfrió a 15 °C, se filtró y se secó para proporcionar (4a*S*,13a*R*)-8-bromo-10-[(fenilmetil)oxi]-2,3,4a,5,13,13a-hexahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirrol[1',2':3,4]imidazol[1,2-*d*]pirazina-9,11-diona (1,93 kg, 78 %) como un sólido blanco).

30

35

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,65 (m, 1H), 7,54 (m, 2 H), 7,33 (m, 3 H), 5,15 (d, 1 H), 4,99 (d, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,06-2,84 (m, 3 H), 1,92-1,60 (m, 4 H).

5 Ejemplo CCb: (4a*S*,13a*R*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-9,11-dioxo-10-[(fenilmetil)oxi]-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirrol[1',2':3,4]imidazo[1,2-*d*]pirazina-8-carboxamida. Se cargó un vaso de reacción con (4a*S*,13a*R*)-8-bromo-10-[(fenilmetil)oxi]-2,3,4a,5,13,13a-hexahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirrol[1',2':3,4]imidazo[1,2-*d*]pirazina-9,11-diona (1,4 kg), 2,4-difluorobencilamina (705 g), base de Hunigs (1,4 l), dppf (60 g) y DMSO (12 l). Se desgasificó la mezcla con nitrógeno de alta pureza 4 veces. Se añadió a esta mezcla trifluoroacetato de paladio (II) (18 g) en DMSO (2 l). Se volvió a desgasificar la mezcla 3 veces con nitrógeno de alta pureza y, a continuación, se purgó con CO 3 veces y se dejó bajo una atmósfera de CO 310,26 kPa (45 psi). Se calentó la mezcla a 80 °C bajo CO 310,26 kPa (45 psi) hasta que se comprobó que se había completado la reacción por HPLC (24 horas). Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se transfirió lentamente a una suspensión espesa en hielo de cloruro de amonio. Se filtró la mezcla y se lavó con agua e isopropanol. Se recristalizó el residuo en isopropanol para proporcionar (4a*S*,13a*R*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-9,11-dioxo-10-[(fenilmetil)oxi]-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirrol [1',2':3,4]imidazo[1,2-*d*]pirazina-8-carboxamida (952 g, 56 %). La recristalización del licor madre en isopropanol produjo un segundo cultivo de cristales del producto deseado en una cantidad de 327 g (19 %).

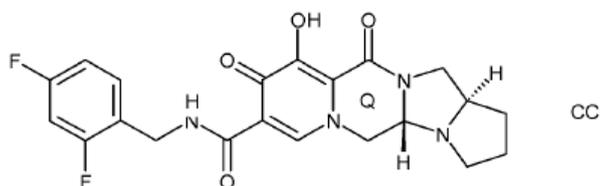
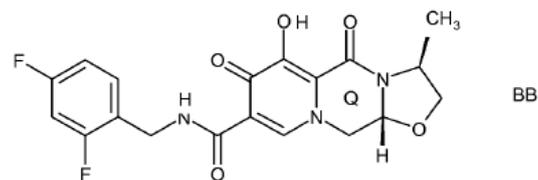
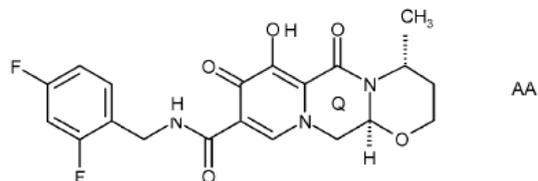
15 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,44 (m, 1 H), 8,55 (s, 1H), 7,56-7,07 (m, 8 H), 5,18 (d, 1H), 5,03 (d, 1H), 4,62-4,54 (m, 4 H), 4,06-3,60 (m, 3 H), 3,20-2,80 (m, 3 H), 1,93-1,60 (m, 4 H).

20 Ejemplo CCc: (4a*S*,13a*R*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-10-hidroxi-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirrol[1',2':3,4]imidazo[1,2-*d*]pirazina-8-carboxamida. Se cargó un vaso de reacción de presión con (4a*S*,13a*R*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-9,11-dioxo-10-[(fenilmetil)oxi]-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1*H*-pirido [1,2-*a*]pirrol[1',2':3,4]imidazo[1,2-*d*]pirazin-8-carboxamida (950 g), 192 g de paladio sobre carbono (50% húmedo), etanol (9,5 l) e hidróxido de amonio concentrado (124 ml). Se desgasificó la mezcla con nitrógeno 3 veces y, a continuación, se colocó bajo 344,73 kPa (50 psi) de hidrógeno hasta que se completó la reacción. Se desgasificó la mezcla de nuevo con nitrógeno y a continuación se filtró a través de Celite. Se extrajo la torta con diclorometano a reflujo y, a continuación, se volvió a filtrar. Se concentraron los filtrados combinados a un reducido volumen (4 l), se hizo azeotrópico con etanol (28,5 l) a un volumen final de 9 l. Se filtró la suspensión espesa y se lavó con etanol y se secó para producir (4a*S*,13a*R*)-*N*-[(2,4- difluorofenil)metil]-10-hidroxi-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirrol[1',2':3,4]imidazo[1,2-*d*]pirazin-8-carboxamida (616 g, 78,4%) como un sólido blanco.

30 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,37 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,41-7,05 (m, 3 H), 4,72-4,53 (m, 4 H), 4,05(m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 2,88 (m, 2 H), 1,92-1,60 (m, 4 H).

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de un compuesto de piridona de fórmula (AA), (BB) o (CC):

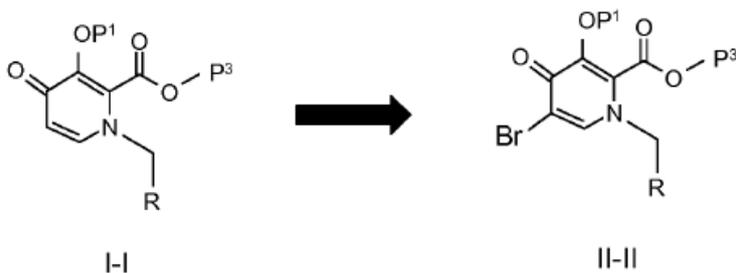


5

que comprende las etapas de:

10

P-1) bromación de un compuesto de la siguiente fórmula (I-I) para producir un compuesto de bromo de la siguiente fórmula (II-II):



15

donde:

R es -CHO, -CH(OH)₂, -CH(OH)(OR⁴), -CH(OH)-CH₂OH o -CH(OR⁵)(OR⁶);
 P¹ es H o un grupo protector hidroxilo;
 P³ es H o un grupo protector carboxi;
 R⁴ es alquilo C₁-C₆;
 R⁵ y R⁶ son independientemente alquilo o R⁵ y R⁶ pueden ser alquilo y se unen para formar un anillo de 5, 6 o 7 miembros,
 y

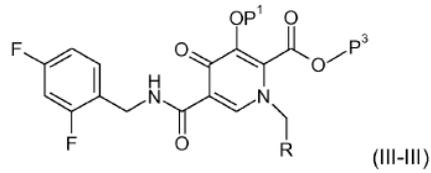
25

P-2) creación de la cadena lateral 2,4-di-fluorofenil-CH₂-NH-C(O)- con los reactivos 2,4-di-fluorofenil-CH₂-NH₂ y monóxido de carbono.

30

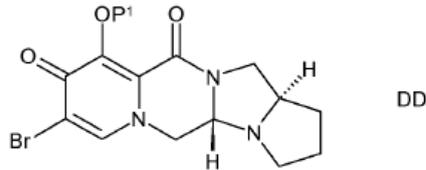
2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicha etapa P-2) se lleva a cabo antes de la creación del anillo Q.

3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, donde se forma un compuesto de fórmula III-III en la etapa P-2):



y que comprende además la etapa P-3):

- 5 P-3) condensación y desbencilación de un compuesto de fórmula III-III para formar un compuesto de fórmula AA, BB o CC.
4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicha etapa P-2) se lleva cabo tras la creación del anillo Q.
- 10 5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 4, donde dicho compuesto de piridona es de fórmula AA.
6. El proceso de la reivindicación 1, 2 o 4, donde dicho compuesto de piridona es de fórmula BB.
7. El proceso de la reivindicación 1, 2 o 4, donde dicho compuesto de piridona es de fórmula CC.
- 15 8. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde P¹ es bencilo; P³ es metilo; y R es -CHO, -CH(OH)(OR⁴), -CH(OR⁵)(OR⁵) donde R⁴ y R⁵ son alquilo C₁-C₆.
9. Un compuesto de la siguiente fórmula (DD):



20

donde P¹ es H o un grupo protector carboxi; preferentemente un grupo bencilo.

PATRÓN DE DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE POLVO DEL CRISTAL DEL COMPUESTO 13.

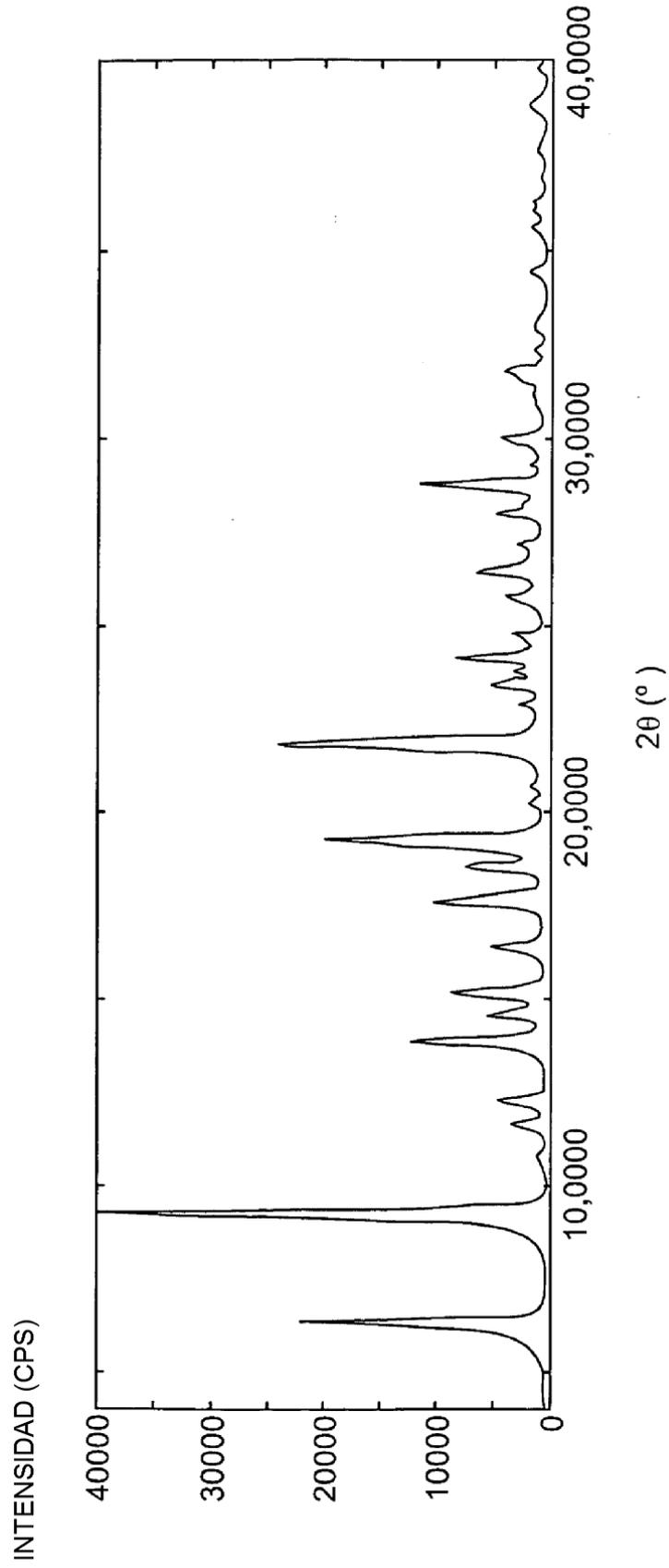


FIG. 1

ESPECTROS DE ABSORCIÓN DE INFRAROJO DEL CRISTAL DEL COMPUESTO 13.

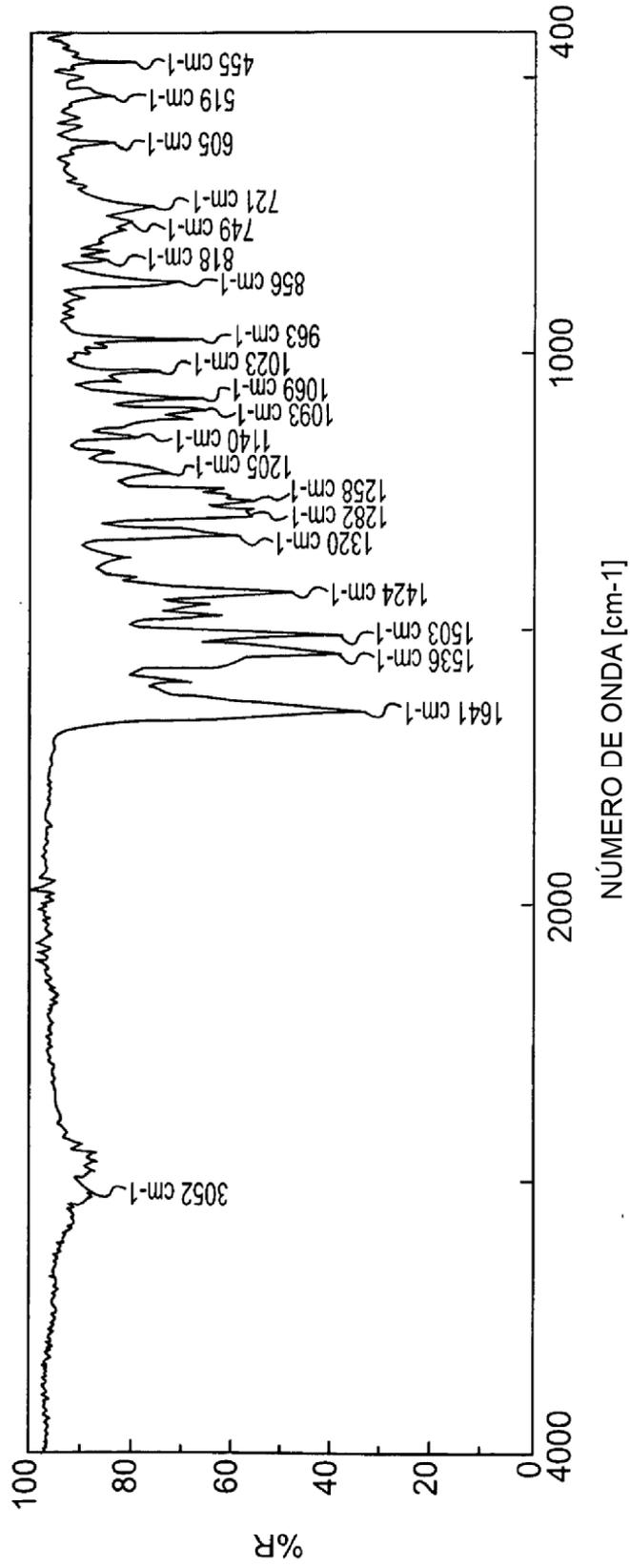


FIG. 2

ESPECTROS DE ¹³C-RMN ESTADO SÓLIDO DEL CRISTAL DEL COMPUESTO 13.

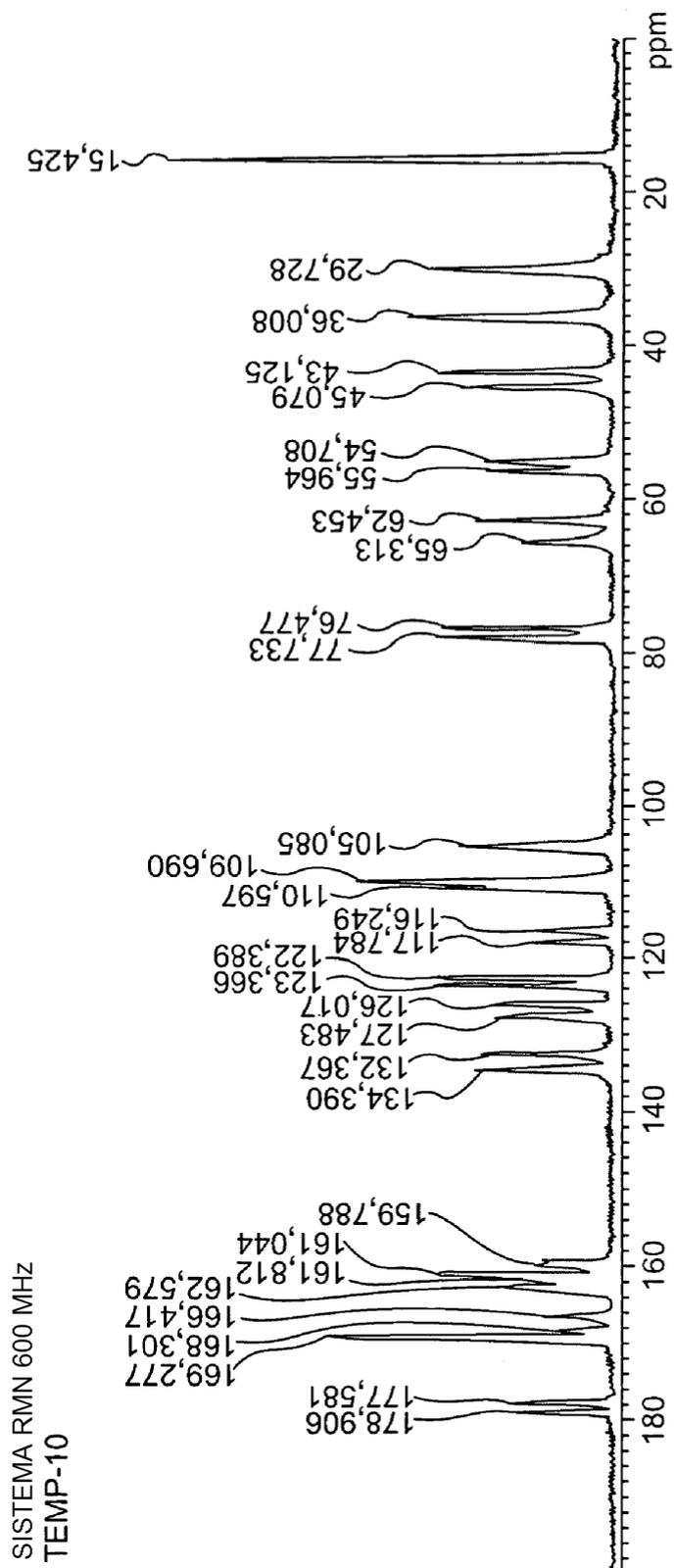


FIG. 3

PATRÓN DE DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE POLVO DEL CRISTAL DEL COMPUESTO 13b (FORMA MONOHIDRATO DEL COMPUESTO 13).

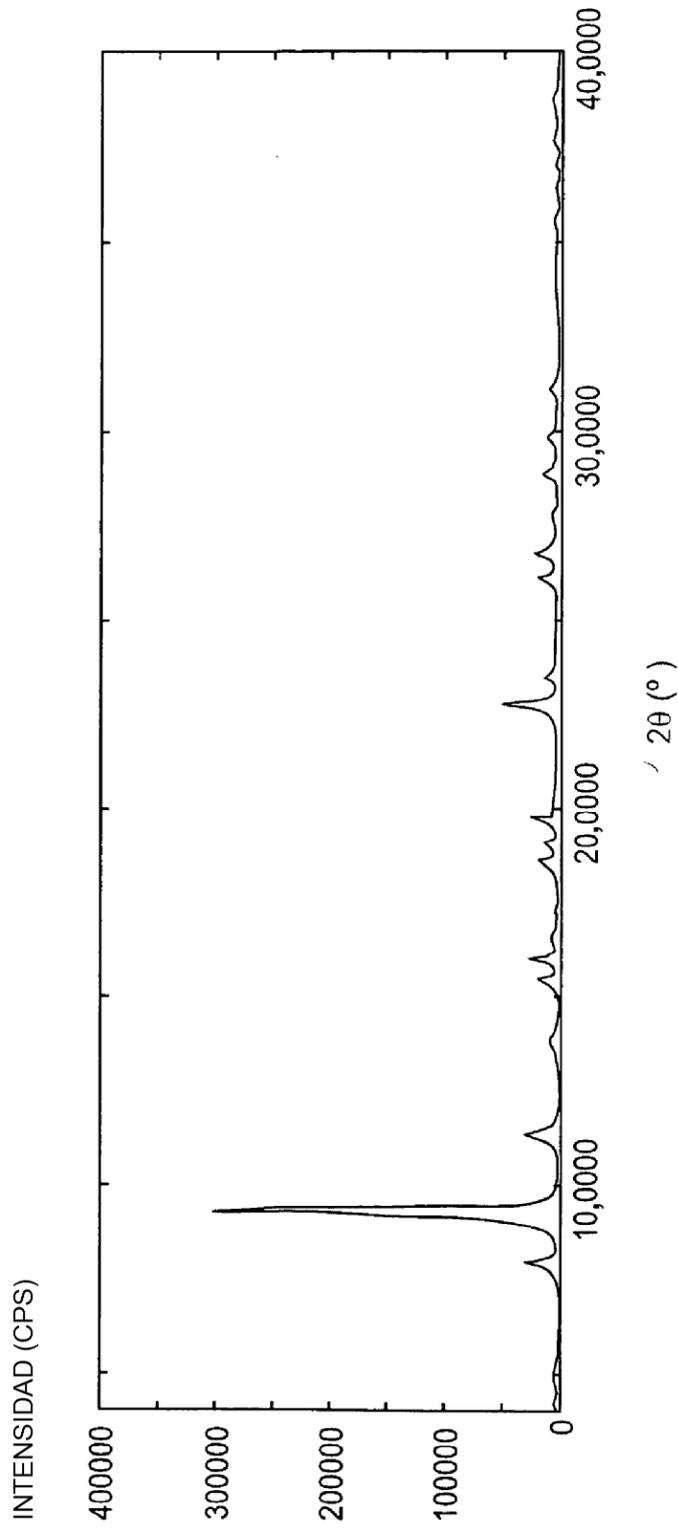


FIG. 4

ESPECTROS DE ABSORCIÓN DE INFRAROJO DEL CRISTAL DEL COMPUESTO 13b (FORMA MONOHIDRATO DEL COMPUESTO 13).

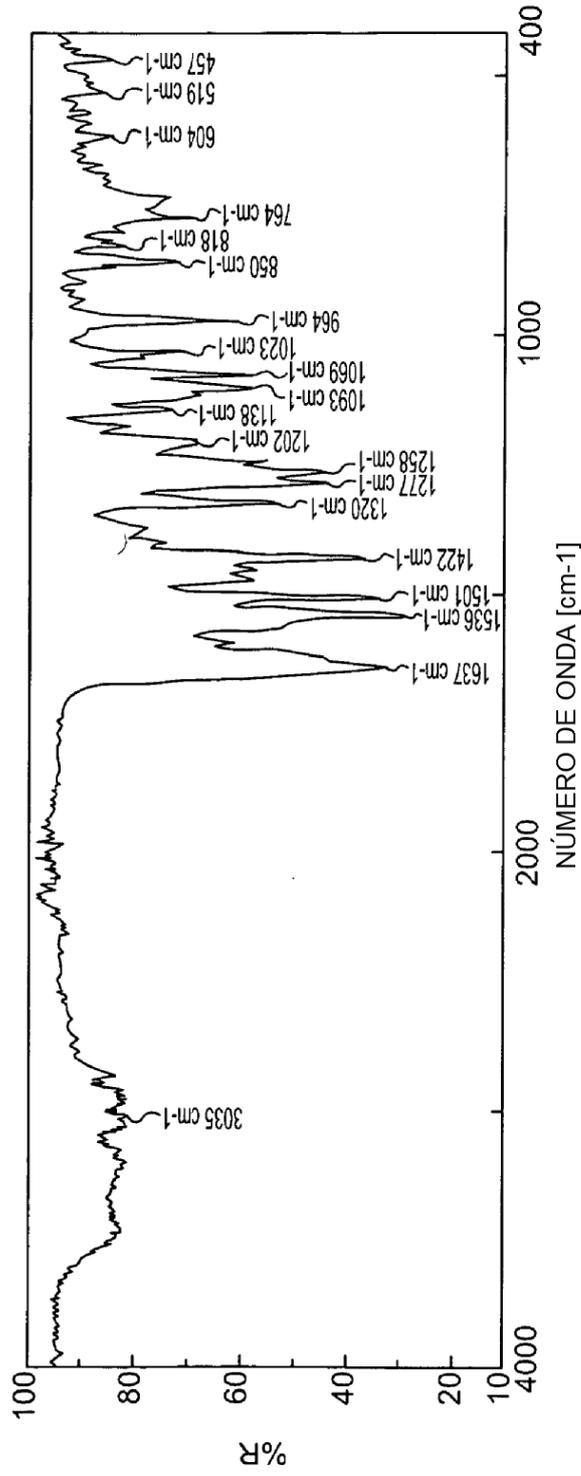


FIG. 5

PATRÓN DE DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE POLVO DEL CRISTAL DEL COMPUESTO 12.

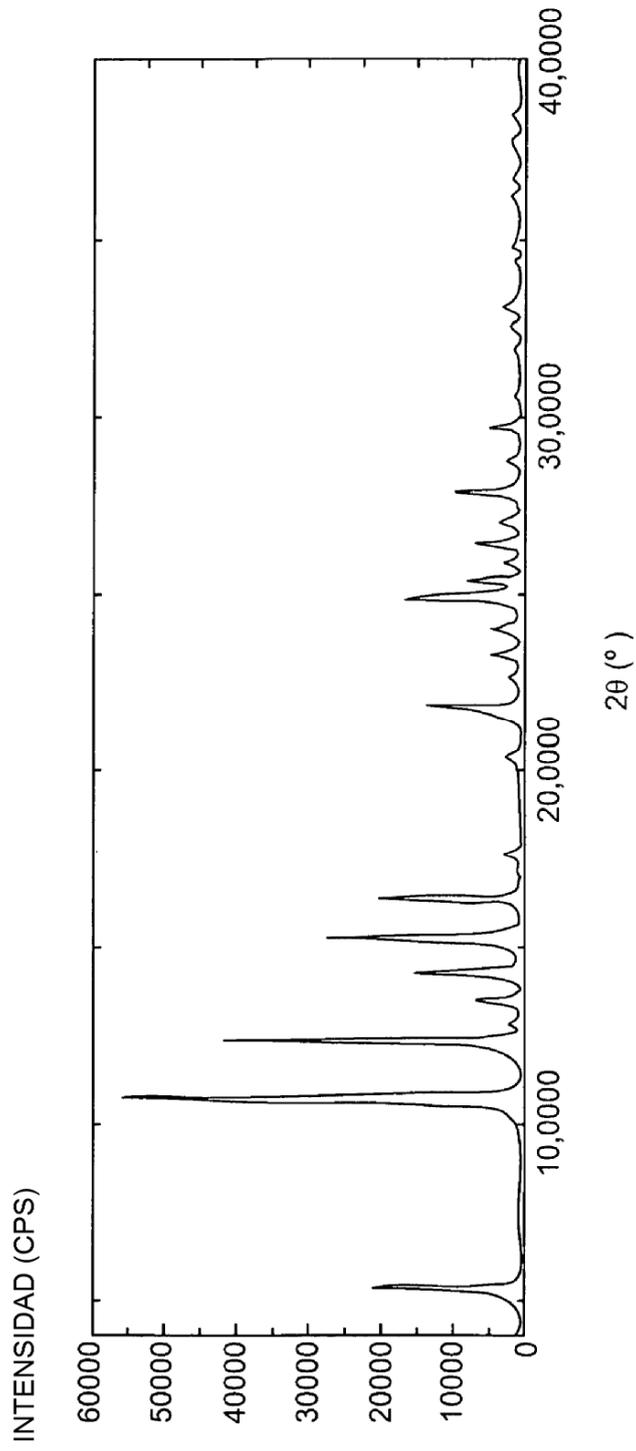


FIG. 6

ESPECTROS DE ABSORCIÓN DE INFRAROJO DEL CRISTAL DEL COMPUESTO 12.

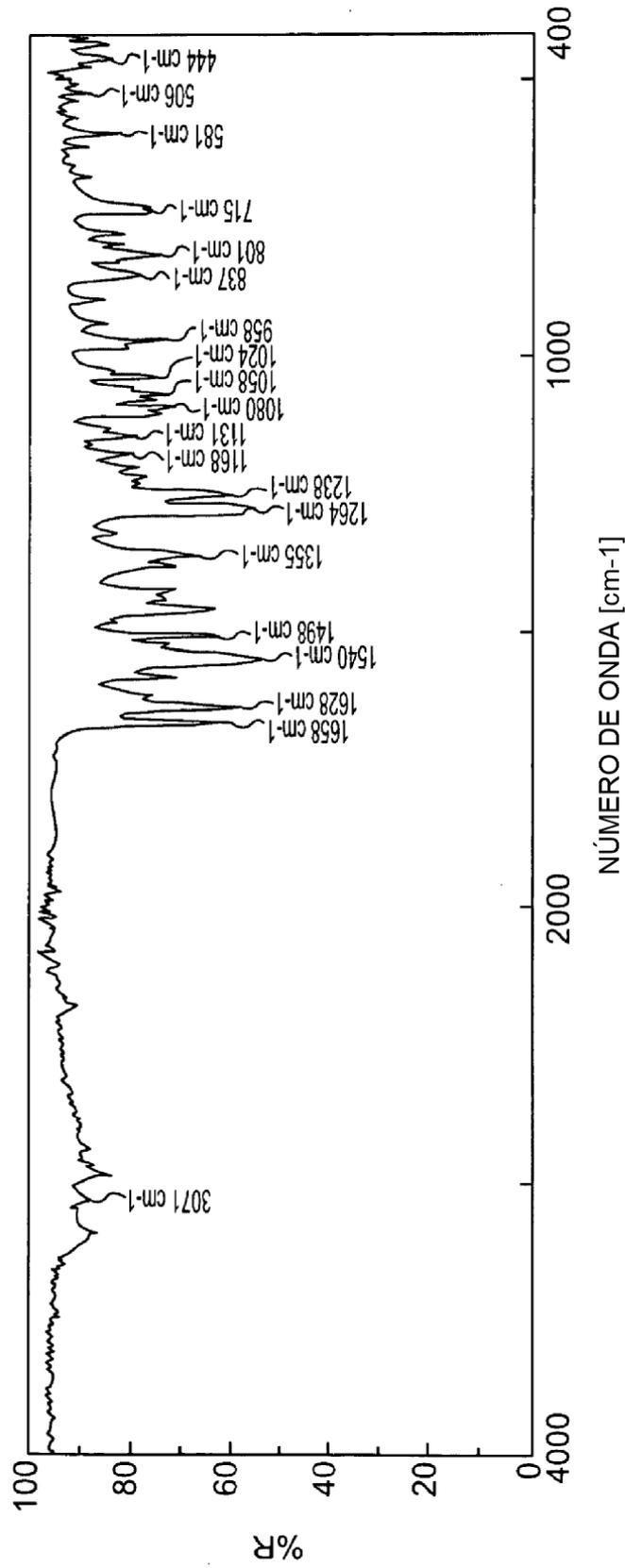


FIG. 7