

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 657 676**

51 Int. Cl.:

**C07C 269/06** (2006.01)

**C07C 271/22** (2006.01)

**C07C 231/06** (2006.01)

**C07C 231/14** (2006.01)

**C07C 233/65** (2006.01)

**C07C 237/42** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.10.2009 PCT/US2009/062191**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.06.2010 WO10062590**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.10.2009 E 09752026 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.12.2017 EP 2362868**

54 Título: **Proceso para la preparación de derivados de l-alanina protegidos**

30 Prioridad:

**27.10.2008 US 108649 P**

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

**06.03.2018**

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. (100.0%)  
Turnhoutseweg 30  
2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es:

**FEIBUSH, PENINA;  
ANZALONE, LUIGI y  
VILLANI, FRANK, J.**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

ES 2 657 676 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).

**Proceso para la preparación de derivados de l-alanina protegidos****Descripción**5 CAMPO DE LA INVENCION

**[0001]** La presente invención se dirige a un nuevo procedimiento para la preparación de derivados de L-alanina protegidos, útiles como intermedios en la síntesis de compuestos útiles como moduladores opioides mu/delta.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

**[0002]** Los receptores de opioides se identificaron a mediados de la década de 1970 y se categorizaron rápidamente en tres subconjuntos de receptores (mu, delta y kappa). Más recientemente, los tres tipos originales de receptores se han dividido en subtipos. También se sabe que la familia de receptores opioides son miembros de la superfamilia del receptor acoplado a proteína G (GPCR). Más fisiológicamente pertinentes son los hechos bien establecidos de que los receptores opioides se encuentran en todo el sistema nervioso central y periférico de muchas especies de mamíferos, incluidos los humanos, y que la modulación de los respectivos receptores puede provocar efectos biológicos numerosos, aunque diferentes, deseables e indeseables (D.S. Fries, "Analgesics", en Principles of Medicinal Chemistry, 4ª ed., WO Foye, T.L. Lemke, y D.A. Williams, Eds. Williams y Wilkins: Baltimore, Md., 1995; pp. 247-269; J.V. Aldrich, "Analgesics", Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5ª Edición, Volumen 3: Therapeutic Agents, John Wiley & Sons, Inc., 1996, págs. 321-441). En la literatura más reciente, se ha informado sobre la probabilidad de la heterodimerización de las subclases de receptores opioides, con respuestas fisiológicas aún no determinadas (Pierre J.M. Riviere y Jean-Louis Junien, "Receptores opioides: Objetivos para el desarrollo de nuevos fármacos gastrointestinales", Drug Development 2000, pp. 203-238).

**[0003]** Los efectos biológicos identificados para los moduladores opioides han conducido a muchos agentes medicinales útiles. Los más significativos son los muchos moduladores agonista de opioides mu de acción central comercializados como agentes analgésicos para atenuar el dolor (p. ej., morfina), así como los agonistas mu de acción periférica para regular la motilidad (por ejemplo, loperamida). Actualmente, los estudios clínicos continúan evaluando la utilidad medicinal de los moduladores delta, mu y kappa selectivos, así como los compuestos que poseen modulación del subtipo combinado. Se prevé que tales exploraciones pueden conducir a agentes con nuevas utilidades o agentes con efectos secundarios adversos minimizados en relación con los agentes actualmente disponibles (ejemplos de efectos secundarios para la morfina incluyen estreñimiento, depresión respiratoria y potencial de adicción). Algunas áreas GI nuevas donde los moduladores opioides selectivos o mixtos se están evaluando actualmente incluyen tratamiento potencial para varios síndromes diarreicos, trastornos de motilidad (íleo postoperatorio, estreñimiento) y dolor visceral (dolor postoperatorio, síndrome del intestino irritable y trastornos inflamatorios del intestino) (Pierre J.M. Riviere y Jean-Louis Junien, "Opioid receptors: Targets for new gastrointestinal drug development" Drug Development, 2000, pp. 203-238).

**[0004]** Aproximadamente al mismo tiempo que se identificaron los receptores opiáceos, las encefalinas se identificaron como un conjunto de ligandos opioides endógenos (D.S. Fries, "Analgesics", en Principles of Medicinal Chemistry, 4ª ed. ; W.O. Foye; T.L. Lemke, y D.A. Williams, Eds. Williams y Wilkins: Baltimore, Md., 1995, pp. 247-269). Schiller descubrió que trunca las encefalinas de pentapéptido originales a dipéptidos simplificados produciendo una serie de compuestos que mantenían la actividad opioide (Schiller, P. WO 96/06855). Sin embargo, un posible inconveniente citado para tales compuestos es la probabilidad de su inestabilidad inherente (P.W. Schiller y col., Int. J. Pept. Protein Res. 1993, 41 (3), págs. 313-316).

**[0005]** Más recientemente, se describió una serie de pseudopéptidos opioides que contienen núcleos heteroaromáticos o heteroalifáticos, sin embargo, se informa que esta serie muestra un perfil funcional diferente al descrito en los trabajos de Schiller. (L.H. Lazarus y col., Peptides 2000, 21, pp. 1663-1671)

**[0006]** Además, Wentland y otros publicaron trabajos relacionados con las estructuras relacionadas con la morfina, en los que se prepararon derivados de carboxamido de morfina y sus análogos (M.P. Wentland y col., Biorg. Med. Chem. Letters 2001, 11, pp. 1717-1721). ; M.P. Wentland y col., Biorg. Med. Chem. Letters 2001, 11, págs. 623-626). Wentland descubrió que la sustitución del resto de fenol de las estructuras relacionadas con la morfina con una carboxamida primaria conducía desde actividades iguales hasta actividades reducidas hasta 40 veces, dependiendo del receptor de opioide y la carboxamida. También se reveló que cualquier sustitución N adicional en la carboxamida disminuía significativamente la actividad de unión deseada.

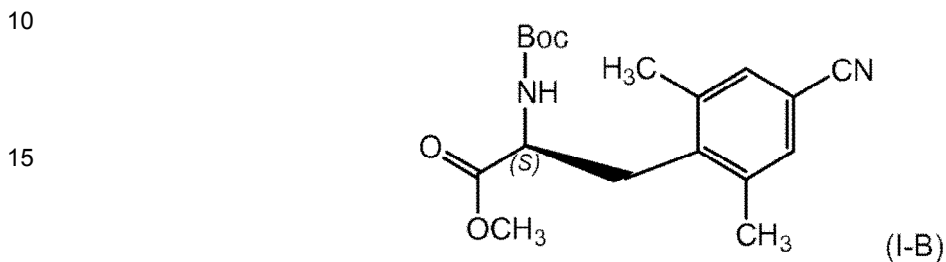
**[0007]** Los moduladores, agonistas o antagonistas del receptor opioide son útiles en el tratamiento y prevención de diversos estados patológicos en mamíferos, por ejemplo, dolor y trastornos gastrointestinales, tales como síndromes diarreicos, trastornos de la motilidad, incluyendo íleo posoperatorio y estreñimiento, y dolor visceral, incluyendo dolor postoperatorio, síndrome del intestino irritable y trastornos inflamatorios del intestino.

**[0008]** Breslin, H.J., y col., en la Publicación de Patente de Estados Unidos 2005/0203143 A1, publicada el 15 de septiembre de 2005, describe moduladores de receptores opioides, composiciones farmacéuticas que incluyen

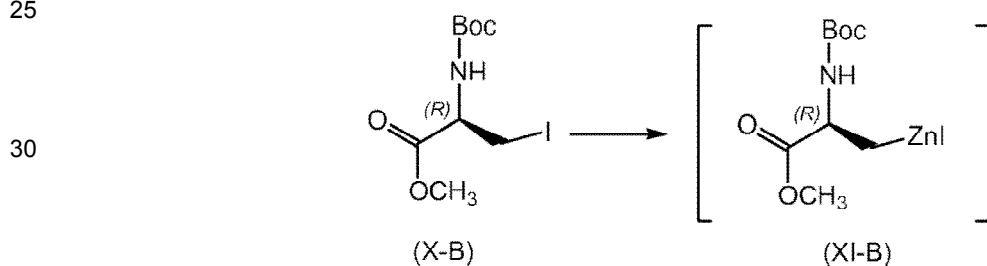


hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XI) con un compuesto de fórmula (XII), en donde LG<sup>1</sup> es un grupo bromo; en presencia de un catalizador de paladio y un sistema de ligando de fosfina; en un segundo disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (I).

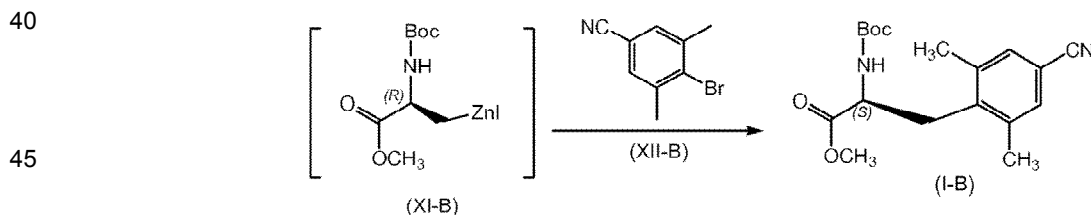
5 [0011] La presente invención se refiere además a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I-B)



comprendiendo

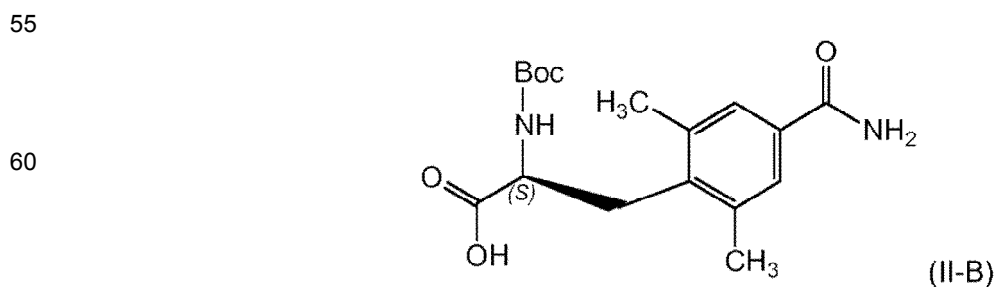


hacer reaccionar un compuesto de fórmula (X-B) con cinc; en presencia de una fuente de yodo; en un primer disolvente orgánico o mezcla, una mezcla de disolventes orgánicos, en la que el primer disolvente orgánico no es reactivo con la fuente de yodo; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XI-B);



hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XI-B) con un compuesto de fórmula (XII-B); en presencia de un catalizador de paladio y un sistema de ligando de fosfina; en un segundo disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (I-B).

[0012] La presente invención se refiere además a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (II-B)

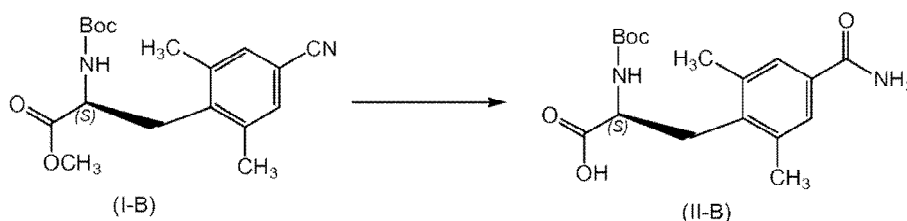


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; comprendiendo

5

10

15



20

preparar un compuesto de fórmula (I-B) de acuerdo con la reivindicación 16 y hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula (I-B) con un agente oxidante; en presencia de una base inorgánica; en un tercer disolvente orgánico; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (II-B).

25

**[0013]** Se describe en la presente memoria un producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procesos descritos en este documento. Preferiblemente, los compuestos preparados según los procedimientos de la presente invención son sustancialmente puros.

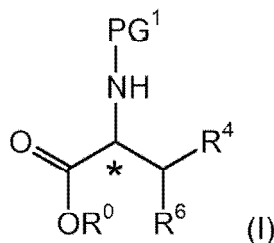
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

30

**[0014]** La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I)

35

40



45

en donde PG<sup>1</sup>, R<sup>0</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup> son como se definen aquí, y enantiómeros, diastereómeros, racematos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos de fórmula (I) son útiles como intermedios en la preparación de moduladores del receptor de opioide como se describe en la Publicación de Patente de los Estados Unidos.

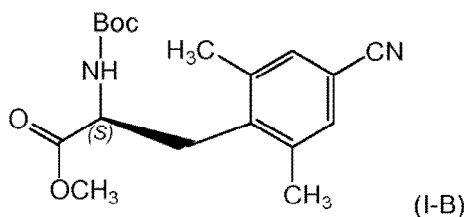
US2005/0203143 A1, publicado el 15 de septiembre de 2005.

50

**[0015]** En una realización, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I-B)

55

60

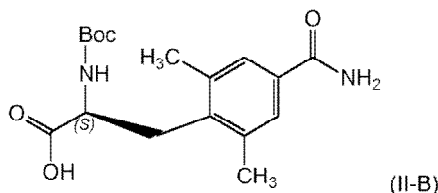


también conocido como éster metílico del ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-ciano-2,6-dimetilfenilo)-propiónico).

65

**[0016]** La presente invención se dirige además a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (II-B)

5



10

también conocido como ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamilo-2,6-dimetilfenilo)-propiónico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

**[0017]** En una realización de la presente invención, PG<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en Boc y Cbz. En otra realización de la presente invención, PG<sup>1</sup> es Boc.

20

**[0018]** En una realización de la presente invención, R<sup>0</sup> se selecciona del grupo que consiste en C<sub>1-4</sub>alquilo y bencilo. En otra realización de la presente invención, R<sup>0</sup> se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, isopropilo, t-butilo y bencilo. En otra realización de la presente invención, R<sup>0</sup> es metilo o bencilo. En otra realización de la presente invención, R<sup>0</sup> es metilo. En otra realización de la presente invención, R<sup>0</sup> es distinto de hidrógeno.

25

**[0019]** En una realización de la presente invención, R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo. En otra realización de la presente invención, R<sup>6</sup> es hidrógeno.

30

**[0020]** En una realización de la presente invención, R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en arilo C<sub>6-10</sub>; y en donde el R<sup>4</sup> está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub> (donde el alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con amino, alquilamino C<sub>1-6</sub> o di(alquilo C<sub>1-6</sub>)amino); alcoxi C<sub>1-6</sub>; feniloC<sub>1-6</sub>alcoxi; feniloC<sub>1-6</sub>alquilcarbonilo (en el que la porción de alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituida con amino; y en donde la porción de fenilo de feniloC<sub>1-6</sub>alquilcarbonilo está opcionalmente sustituida con C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-6</sub>alcoxi, halógeno, ciano, amino o hidroxilo); un heteroariloC<sub>1-6</sub>alquilcarbonilo de 5 miembros no fusionados; un heteroarilo de 5 miembros no condensados; hidroxilo; halógeno; aminosulfonilo; formilamino; aminocarbonilo; alquilaminocarbonilo C<sub>1-6</sub> (en el que la porción de alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituida con amino, alquilamino C<sub>1-6</sub> o (alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>amino); di(alquilo C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo (en el que cada porción de alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituida con amino, alquilamino C<sub>1-6</sub> o (alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>amino); heterociclilcarbonilo (donde el heterociclilo es un anillo que contiene nitrógeno de 5-7 miembros y en el que dicho heterociclilo está unido al carbono del carbonilo a través de un átomo de nitrógeno); carboxilo; y ciano.

35

40

**[0021]** En otra realización de la presente invención, R<sup>4</sup> es arilo C<sub>6-10</sub> opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1-3</sub>), alcoxi (C<sub>1-6</sub>), fenilo (C<sub>1-6</sub>) alcoxi; hidroxilo; halógeno; formilamino; aminocarbonilo; alquilaminocarbonilo C<sub>1-6</sub>; (C<sub>1-6</sub>alquilo)<sub>2</sub>aminocarbonilo; heterociclilcarbonilo en el que heterociclilo es un anillo que contiene nitrógeno de 5-7 miembros y dicho heterociclilo está unido al carbono del carbonilo a través de un átomo de nitrógeno; carboxilo; y ciano; con la condición de que no más de uno de los sustituyentes es formilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquilo (C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo, heterociclilcarbonilo, hidroxilo, carboxilo o un sustituyente que contiene fenilo.

45

50

**[0022]** En otra realización de la presente invención, R<sup>4</sup> es fenilo sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1-3</sub>), alcoxi (C<sub>1-3</sub>), fenilalcoxi (C<sub>1-3</sub>), hidroxilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1-6</sub> y aminocarbonilo; con la condición de que no más de uno de los sustituyentes sea aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo o un sustituyente que contenga fenilo.

55

**[0023]** En otra realización de la presente invención, R<sup>4</sup> es fenilo sustituido en la posición 4 con hidroxilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1-3</sub> o aminocarbonilo, y adicionalmente opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, metoxi, y benciloxi. En otra realización de la presente invención, R<sup>4</sup> es fenilo sustituido en la posición 4 con hidroxilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1-3</sub> o aminocarbonilo, y adicionalmente opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes metilo. En otra realización de la presente invención, R<sup>4</sup> es fenilo sustituido en la posición 4 con hidroxilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1-3</sub> o aminocarbonilo, y además sustituido en las posiciones 2 y 6 con sustituyentes de metilo.

60

**[0024]** En una realización, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I), en el que el estereocentro como se indica por el "\*" está presente en un exceso enantiomérico del (R) enantiómero. En otra realización, la presente invención se dirige a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I), en el que el estereocentro como se indica por el "\*" está presente en un exceso enantiomérico del enantiómero (S).

65

**[0025]** Como se usa en este documento, a menos que se indique lo contrario, el término "alquilo", utilizado solo o como parte de un grupo sustituyente, se refiere a cadenas de carbono lineales y ramificadas que tienen de 1 a 8

átomos de carbono o cualquier número de átomos de carbono dentro de los puntos finales de este rango. El término "alcoxi" se refiere a un grupo sustituyente "O-alquilo", en el que el alquilo es como se definió anteriormente. Una cadena alquilo y alcoxi puede estar sustituida en un solo átomo de carbono. En los grupos sustituyentes con múltiples grupos de alquilo tales como di(alquilo C<sub>1-6</sub>)amino, los grupos de alquilo C<sub>1-6</sub> del dialquilamino pueden ser iguales o diferentes.

[0026] El término "heterociclilo" se refiere a un anillo cíclico no aromático de 5 a 7 miembros en el que 1 a 2 miembros son nitrógeno, o un anillo cíclico no aromático de 5 a 7 miembros en el que cero, uno o dos miembros son nitrógeno y hasta a dos miembros son oxígeno o azufre; en el que, opcionalmente, el anillo contiene enlaces insaturados de cero a uno, y, opcionalmente, cuando el anillo es de 6 o 7 miembros, contiene hasta dos enlaces insaturados. El término "heterociclilo" incluye un anillo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros fusionado a un anillo bencénico (heterociclilo condensado con benzo), un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros (que contiene uno de O, S o N y, opcionalmente, un nitrógeno adicional), un anillo cicloalquilo o cicloalquenilo de 5 a 7 miembros, un anillo heterociclilo de 5 a 7 miembros (de la misma definición que anteriormente pero ausente la opción de un anillo fusionado adicional) o fusionado con el carbono de unión de un anillo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclilo a formar un resto de espiro. Para los compuestos de la presente invención, los miembros del anillo del átomo de carbono que forman el anillo heterociclilo están completamente saturados. Otros compuestos de la invención pueden tener un anillo de heterociclilo parcialmente saturado. El término "heterociclilo" también incluye un heterociclo monocíclico de 5 a 7 miembros puenteado para formar anillos bicíclicos. Dichos compuestos no se consideran completamente aromáticos y no se denominan compuestos de heteroarilo. Los ejemplos de grupos de heterociclilo incluyen, y no están limitados a, pirrolinilo (incluyendo 2H-pirrol, 2-pirrolinilo o 3-pirrolinilo), pirrolidinilo, 2-imidazolinilo, imidazolidinilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, y piperazinilo.

[0027] El término "arilo" se refiere a un anillo monocíclico aromático insaturado de 6 miembros de carbono o a un anillo policíclico aromático insaturado de 10 a 14 miembros de carbono. Los ejemplos de dichos anillos de arilo incluyen fenilo, naftalenilo o antraceno. Los grupos de arilo preferidos para la práctica de esta invención son fenilo y naftalenilo.

[0028] El término "heteroarilo" se refiere a un anillo aromático de 5 o 6 miembros en el que el anillo consta de átomos de carbono y tiene al menos un miembro heteroátomo. Los heteroátomos adecuados incluyen N, O o S. En el caso de los anillos de 5 miembros, el anillo de heteroarilo contiene un miembro de N, O o S y, además, puede contener hasta tres nitrógenos adicionales. En el caso de los anillos de 6 miembros, el anillo de heteroarilo puede contener de uno a tres átomos de nitrógeno. Para el caso en el que el anillo de 6 miembros tiene tres nitrógenos, como máximo dos átomos de nitrógeno son adyacentes. Opcionalmente, el anillo de heteroarilo se fusiona con un anillo de benceno (heteroarilo condensado con benzo), un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros (que contiene uno de O, S o N y, opcionalmente, un nitrógeno adicional), un anillo de cicloalquilo de 5 a 7 miembros o un anillo de heterociclo de 5 a 7 miembros (como se define supra pero ausente la opción de un anillo fusionado adicional). Los ejemplos de grupos de heteroarilo incluyen, y no se limitan a, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo; los grupos de heteroarilo condensados incluyen indolilo, isoindolilo, indolinilo, benzofurilo, benzotienilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo, quinolinilo, isoquinolino, 1 y quinazolinilo.

[0029] El término "arilalquilo" significa un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo (por ejemplo, bencilo y fenetilo). De forma similar, el término "arilalcoxi" indica un grupo alcoxi sustituido con un grupo arilo (por ejemplo, benciloxi).

[0030] El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo. Los sustituyentes que están sustituidos con halógenos múltiples se sustituyen de una manera que se proporciona compuestos que son estables.

[0031] Siempre que el término "alquilo" o "arilo" o cualquiera de sus raíces de prefijo aparezca en un nombre de un sustituyente (por ejemplo, arilalquilo, alquilamino) se debe interpretar que incluye las limitaciones dadas anteriormente para "alquilo" y "arilo". Los números designados de átomos de carbono (por ejemplo, C<sub>1-6</sub>) se refieren independientemente al número de átomos de carbono en un resto alquilo o a la porción de alquilo de un sustituyente mayor en el que el alquilo aparece como su raíz prefija. Para los sustituyentes alquilo y alcoxi, el número designado de átomos de carbono incluye todos los miembros independientes incluidos en el intervalo especificado individualmente y toda la combinación de intervalos dentro del intervalo especificado. Por ejemplo, alquilo C<sub>1-6</sub> incluiría metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo individualmente, así como también subcombinaciones de los mismos (por ejemplo, C<sub>1-2</sub>, C<sub>1-3</sub>, C<sub>1-4</sub>, C<sub>1-5</sub>, C<sub>2-6</sub>, C<sub>3-6</sub>, C<sub>4-6</sub>, C<sub>5-6</sub>, C<sub>2-5</sub>, etc.).

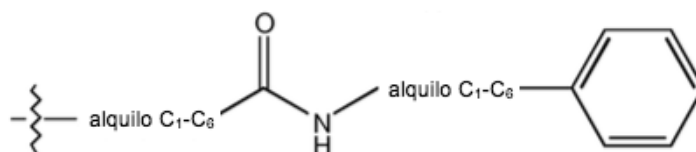
[0032] Cuando un grupo particular está "sustituido" (por ejemplo, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, etc.), ese grupo puede tener uno o más sustituyentes, preferiblemente de uno a cinco sustituyentes, más preferiblemente de uno a tres sustituyentes, más preferiblemente de uno a dos sustituyentes, seleccionados independientemente de la lista de sustituyentes.

[0033] Con referencia a los sustituyentes, el término "independientemente" significa que cuando más de uno de dichos sustituyentes es posible, tales sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

**[0034]** Como se usa en el presente documento, la notación "\*" indicará la presencia de un centro estereogénico. Cuando los compuestos de acuerdo con esta invención tienen al menos un centro quiral, pueden existir en consecuencia como enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos o más centros quirales, pueden existir adicionalmente como diastereómeros. Debe entenderse que todos estos isómeros y mezclas de los mismos están abarcados dentro del alcance de la presente invención. Preferiblemente, en donde el compuesto está presente como un enantiómero, el enantiómero está presente en un exceso enantiomérico mayor que o igual a aproximadamente 80%, más preferiblemente, a un exceso enantiomérico mayor que o igual a aproximadamente 90%, más preferiblemente aún, a un exceso enantiomérico mayor que o igual a aproximadamente 95%, más preferiblemente todavía, a un exceso enantiomérico mayor que o igual a aproximadamente 98%, más preferiblemente, a un exceso enantiomérico mayor que o igual a aproximadamente 99%. De manera similar, en donde el compuesto está presente como un diastereómero, el diastereómero está presente en un exceso diastereomérico mayor que o igual a aproximadamente 80%, más preferiblemente, a un exceso diastereomérico mayor que o igual a aproximadamente 90%, más preferiblemente aún, a un exceso diastereomérico mayor que o igual a aproximadamente 95%, más preferiblemente aún, a un exceso diastereomérico mayor que o igual a aproximadamente 98%, lo más preferiblemente, a un exceso diastereomérico mayor que o igual a aproximadamente 99%.

**[0035]** Además, algunas de las formas cristalinas para los compuestos de la presente divulgación pueden existir como polimorfos y, como tales, están destinados a ser incluidos en la presente divulgación. Además, algunos de los compuestos de la presente divulgación pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes, y dichos solvatos también están destinados a estar abarcados dentro del alcance de esta descripción.

**[0036]** Bajo la nomenclatura estándar utilizada a lo largo de esta descripción, la porción terminal de la cadena lateral designada se describe en primer lugar, seguida de la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Por lo tanto, por ejemplo, un sustituyente "fenilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-aminocarbonilo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a un grupo de la fórmula



**[0037]** Las abreviaturas usadas en la especificación, particularmente los Esquemas y Ejemplos, son las siguientes:

AcCN	=	Acetonitrilo
Boc o BOC	=	tert-butoxicarbonilo
Cbz	=	Benciloxicarbonilo
DMA o DMAc	=	Dimetilacetamida
DMF	=	N,N-dimetilformamida
DMSO	=	Dimetilsulfóxido
EtOAc	=	Acetato de etilo
HPLC	=	Cromatografía líquida de alta presión
MeOH	=	Metanol
2-Me-THF	=	2-metilo-tetrahidrofurano
NMP	=	N-metilo-pirrolidona
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	=	Tris(acetona de dibencilideno)dipaladio (0)
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	=	Paladio de tetraquistrifenilfosfina (0)
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	=	Cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II)
P(o-tol) <sub>3</sub>	=	Tri-(o-tolilo) fosfina
PPh <sub>3</sub>	=	Fosfina de trifenilo
THF	=	Tetrahidrofurano

**[0038]** Como se usa aquí, a menos que se indique lo contrario, la expresión "compuesto sustancialmente puro" significará que el porcentaje molar de impurezas en el compuesto aislado es menor que aproximadamente 5 por ciento en moles, preferiblemente menor que aproximadamente 2 por ciento en moles, más preferiblemente, menor que aproximadamente 0,5 por ciento en moles, lo más preferiblemente, menos que aproximadamente 0,1 por ciento en moles. En una realización de la presente invención, el compuesto de fórmula (I) se prepara como un compuesto sustancialmente puro. En una realización de la presente invención, el compuesto de fórmula (I-A) se prepara como un compuesto sustancialmente puro. En otra realización de la presente invención, el compuesto de fórmula (I-B) se prepara como un compuesto sustancialmente puro. En una realización de la presente invención, el compuesto de fórmula (II-A) se prepara como un compuesto sustancialmente puro. En otra realización de la presente invención, el compuesto de fórmula (II-B) se prepara como un compuesto sustancialmente puro.



[0039] Como se usa en este documento, a menos que se indique lo contrario, el término "**sustancialmente libre de una forma de sal correspondiente**" cuando se usa para describir el compuesto de fórmula (I) significará que el porcentaje molar de la(s) forma(s) de sal correspondiente(s) en la base aislada de fórmula (I) es menor que aproximadamente 5 por ciento en moles, preferiblemente menor que aproximadamente 2 por ciento en moles, más preferiblemente, menor que aproximadamente 0,5 por ciento en moles, lo más preferiblemente menor que aproximadamente 0,1 por ciento en moles. En una realización de la presente invención, el compuesto de fórmula (I) se prepara en una forma que está sustancialmente libre de forma(s) de sal correspondiente. En una realización de la presente invención, el compuesto de fórmula (II-A) se prepara en una forma que está sustancialmente libre de forma(s) de sal correspondiente. En otra realización de la presente invención, el compuesto de fórmula (II-B) se prepara en una forma que está sustancialmente libre de forma(s) de sal correspondiente.

[0040] Como se proporciona más extensamente en esta descripción escrita, los términos tales como "**reaccionar**" y "**reaccionado**" se usan en la presente memoria en referencia a una entidad química que es cualquiera de: (a) la forma realmente recitada de dicha entidad química, y (b) cualquiera de las formas de dicha entidad química en el medio en el que se considera el compuesto cuando se nombra.

[0041] Un experto en la técnica reconocerá que, cuando no se especifique lo contrario, la(s) etapa(s) de reacción se realizan en condiciones adecuadas, de acuerdo con métodos conocidos, para proporcionar el producto deseado. Un experto en la técnica reconocerá además que, en la memoria descriptiva y las reivindicaciones tal como se presentan en la presente memoria, en las que se cita un reactivo o clase/tipo de reactivo (por ejemplo, base, disolvente, etc.) en más de un paso de un proceso, los reactivos individuales se seleccionan independientemente para cada paso de reacción y pueden ser iguales entre sí. Por ejemplo, cuando dos pasos de un proceso recitan una base orgánica o inorgánica como un reactivo, la base orgánica o inorgánica seleccionada para el primer paso puede ser la misma o diferente que la base orgánica o inorgánica del segundo paso. Además, un experto en la técnica reconocerá que cuando una etapa de reacción de la presente invención se puede llevar a cabo en una variedad de disolventes o sistemas de disolventes, dicha etapa de reacción también se puede llevar a cabo en una mezcla de los disolventes o sistemas de disolventes adecuados. Un experto en la técnica reconocerá además que cuando se llevan a cabo dos etapas de reacción o proceso consecutivas sin aislamiento del producto intermedio (es decir, el producto de la primera de las dos etapas consecutivas de reacción o proceso), entonces las etapas primera y segunda de reacción o proceso se pueden ejecutar en el mismo solvente o sistema solvente; o, alternativamente, se pueden ejecutar en diferentes disolventes o sistemas de disolventes después del intercambio de disolvente, que se puede completar de acuerdo con métodos conocidos.

[0042] Se proporcionan ejemplos de disolventes, bases, temperaturas de reacción y otros parámetros y componentes de reacción adecuados en las descripciones detalladas que siguen a continuación. Un experto en la materia reconocerá que el listado de dichos ejemplos no pretende, y no debe interpretarse, por limitar de todos modos la invención expuesta en las reivindicaciones que siguen a continuación.

[0043] Como se usa en este documento, a menos que se indique lo contrario, el término "**grupo saliente**" significará un átomo o grupo cargado o no cargado que se desvía durante una reacción de sustitución o desplazamiento. Los ejemplos adecuados incluyen, pero sin limitación, Cl, Br, I, mesilato, tosilato y similares.

[0044] Durante cualquiera de los procedimientos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas en cuestión. Esto se puede lograr por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores se pueden eliminar en una etapa posterior conveniente usando métodos conocidos en la técnica.

[0045] Como se usa en este documento, a menos que se indique lo contrario, el término "**grupo protector de nitrógeno**" se refiere a un grupo que puede estar unido a un átomo de nitrógeno para proteger al átomo de nitrógeno de participar en una reacción y que puede eliminarse fácilmente después de la reacción. Los grupos protectores de nitrógeno adecuados incluyen carbamatos - grupos de la fórmula  $-C(O)O-R$  en la que R es, por ejemplo, metilo, etilo, t-butilo, bencilo, feniletilo,  $CH_2 = CH-CH_2-$ , y similares; amidas - grupos de la fórmula  $-C(O)-R'$  en la que R' es, por ejemplo, metilo, fenilo, trifluorometilo y similares; derivados de N-sulfonilo - grupos de la fórmula  $-SO_2-R''$  en donde R'' es, por ejemplo, toliilo, fenilo, trifluorometilo, 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-ilo-, 2,3,6-trimetilo-4-metoxibenceno, y similares. Se pueden encontrar otros grupos protectores de nitrógeno adecuados en textos tales como T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991.

[0046] Un experto en la técnica reconocerá que cuando una etapa de reacción de la presente invención puede llevarse a cabo en una variedad de disolventes o sistemas de disolventes, dicha etapa de reacción también se puede llevar a cabo en una mezcla de los disolventes o sistemas de disolventes adecuados.

[0047] Cuando los procesos para la preparación de los compuestos según la invención dan lugar a una mezcla de estereoisómeros, estos isómeros se pueden separar mediante técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Los compuestos se pueden preparar en forma racémica, o los enantiómeros individuales se pueden

preparar por síntesis enantioespecífica o por resolución. Los compuestos pueden, por ejemplo, resolverse en sus enantiómeros componentes mediante técnicas estándar, tales como la formación de pares diastereoméricos por formación de sal con un ácido ópticamente activo, tal como, ácido (-)-di-p-toluoilo-D-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluoilo-L-tartárico seguido de cristalización fraccionada y regeneración de la base libre. Los compuestos también se pueden resolver mediante la formación de ésteres o amidas diastereoméricas, seguido de separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos pueden resolverse usando una columna de HPLC quiral.

**[0048]** Adicionalmente, se puede usar HPLC quiral frente a un estándar para determinar el porcentaje de exceso enantiomérico (% ee). El exceso enantiomérico se puede calcular de la siguiente manera

$$[(R\text{moles}-S\text{moles})/(R\text{moles}+S\text{moles})] \times 100\%$$

donde Rmoles y Smoles son las fracciones molares R y S en la mezcla de tal modo que Rmoles + Smoles = 1. El exceso enantiomérico puede calcularse alternativamente a partir de las rotaciones específicas del enantiómero deseado y la mezcla preparada de la siguiente manera:

$$ee = ([\alpha\text{-obs}] / [\alpha\text{-max}]) \times 100.$$

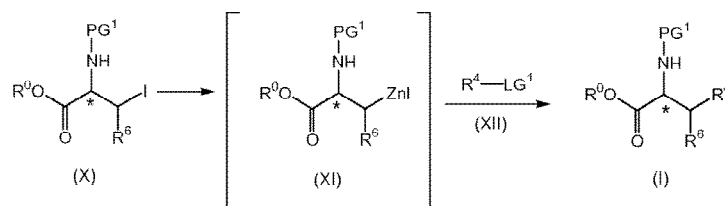
**[0049]** Para uso en medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a "**sales farmacéuticamente aceptables**" no tóxicas. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles en la preparación de compuestos de acuerdo con esta invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos incluyen sales de adición de ácido que pueden, por ejemplo, formarse mezclando una solución del compuesto con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable, tal como, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico y ácido fosfórico. Además, cuando los compuestos de la invención portan un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de sodio y potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio y magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario. Así, las sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen benzenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, dihidrocloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de N-metilglucamina amonio, oleato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietoduro, y valerato.

**[0050]** Los ácidos representativos que pueden utilizarse en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen: ácidos incluyendo ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido benzenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido (+)-canfórico, ácido canforsulfónico, ácido (+)-(1S)-alcanfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucurónico, ácido L-glutámico, ácido  $\alpha$ -oxo-glutárico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido ( $\pm$ )-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido ( $\pm$ )-DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido salicílico, 4-amino ácido salicílico, ácido sebaico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenosulfónico, y ácido undecilénico.

**[0051]** Las bases representativas que se pueden usar en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen: bases incluyendo, amoniaco, L-arginina, benetamina, benzatina, hidróxido de calcio, colina, deanol, dietanolamina, dietilo-amina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilendiamina, N-metilo-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxietilo)-morfolina, piperazina, hidróxido de potasio, 1-(2-hidroxietilo)-pirrolidina, amina secundaria, hidróxido de sodio, trietanolamina, trometamina e hidróxido de zinc.

**[0052]** La presente invención está dirigida a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) como se describe en más detalle en el Esquema 1 a continuación.

5



10

Esquema 1

15

20

25

**[0053]** Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (X), un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, en el que PG<sup>1</sup> es un grupo protector de nitrógeno adecuadamente seleccionado tal como Boc, Cbz, y similares, preferiblemente Boc; se hace reaccionar con zinc, preferentemente polvo de zinc; en el que el zinc está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de 0,5 a 3,0 equivalentes molares, más preferiblemente presente en una cantidad en el intervalo de 0,5 a 1,5 equivalentes molares, más preferiblemente aproximadamente 1,1 equivalentes molares; en presencia de una fuente de yodo, preferiblemente yodo; en el que la fuente de yodo está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de 0,1 a 1,0 equivalentes molares, más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de 0,1 a 0,5 equivalentes molares, más preferiblemente aproximadamente 0,3 equivalentes molares, más preferiblemente en una cantidad catalítica suficiente para activar el zinc; en un primer disolvente orgánico o mezcla de los mismos, en el que el primer disolvente orgánico es no reactivo para el yodo fuente, tal como, DMAc, una mezcla de DMAc y 2-metilo-THF, THF, tolueno, y DMF, más preferiblemente DMAc; preferiblemente a una temperatura en el intervalo de -20°C a 10°C, más preferiblemente a una temperatura de menos de aproximadamente 10°C, más preferiblemente a aproximadamente -8°C; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XI). Preferiblemente, no se aísla el compuesto de fórmula (XI). Preferentemente, el zinc y la fuente de yodo se mezclan antes de la adición al compuesto de fórmula (X), para activar el zinc.

30

35

40

**[0054]** El compuesto de fórmula (XI) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XII), en donde LG<sup>1</sup> es Br; en el que el compuesto de fórmula (XII) está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de 0,1 a 3,0 equivalentes molares, más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de 0,25 a 1,0 equivalentes molares, más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de 0,5 a 1,1 equivalentes molares; en presencia de un sistema catalizador de paladio y el ligando de fosfina tal como Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> en combinación con P(o-tol)<sub>3</sub>, cloruro de paladio en combinación con PPh<sub>3</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, y similares, más preferiblemente Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> en combinación con P(o-tol)<sub>3</sub>, en el que el catalizador de paladio y el sistema de ligando de fosfina está presente preferiblemente en una cantidad catalítica; en un segundo disolvente orgánico o mezcla de los mismos tales como, DMAc, una mezcla de DMAc y 2-metilo-THF, THF, DMF, y tolueno, más preferiblemente DMAc; preferiblemente en el mismo disolvente que se utiliza en el paso anterior; preferiblemente a una temperatura en el intervalo de 50°C a 100°C, más preferiblemente a aproximadamente 80°C; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (I). Preferiblemente, se añade el compuesto de fórmula (XI) a una mezcla del compuesto de fórmula (XII), el catalizador de paladio y el agente de fosfina.

45

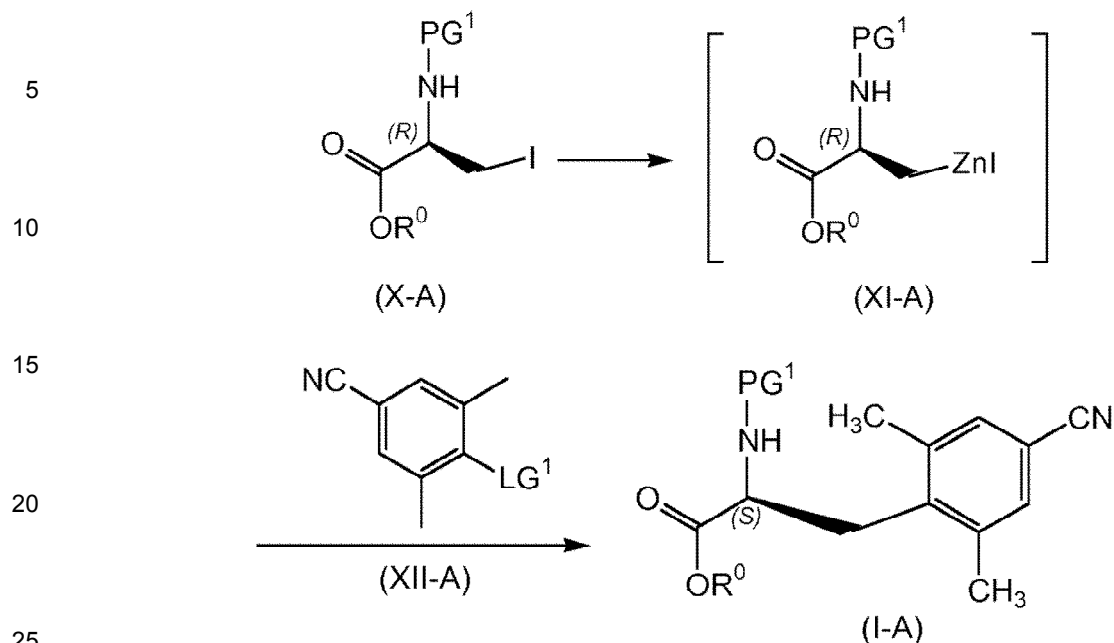
50

55

60

65

**[0055]** La presente invención se dirige además a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I-A) como se describe en más detalle en el Esquema 2, a continuación, en donde LG<sup>1</sup> es un grupo bromo.



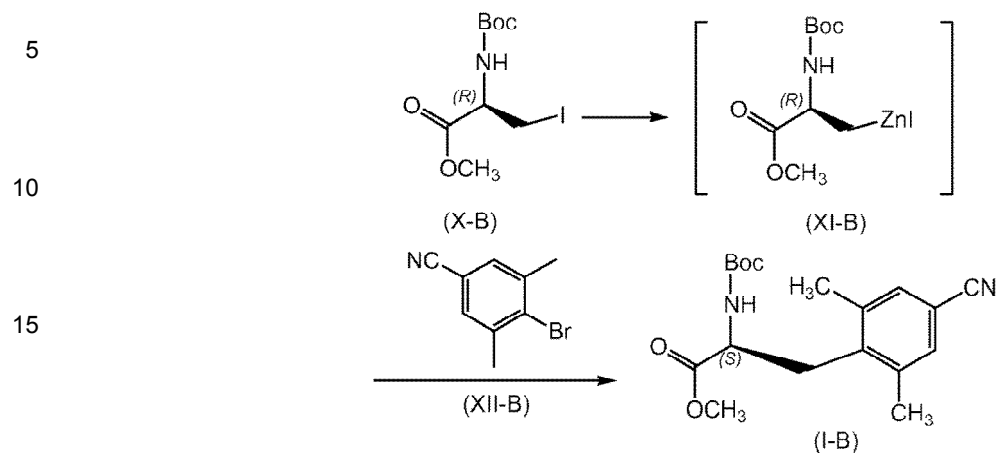
Esquema 2

30 **[0056]** Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (X-A), un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, en el que  $PG^1$  es un grupo protector de nitrógeno adecuadamente seleccionado tal como Boc, Cbz, preferiblemente Boc; se hace reaccionar con zinc, preferentemente polvo de zinc; en el que el zinc está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de 0,5 a 3,0 equivalentes molares, más preferiblemente presente en una cantidad en el intervalo de 0,5 a 1,5 equivalentes molares, más preferiblemente aproximadamente 1,1 equivalentes molares; en presencia de una fuente de yodo, preferiblemente yodo; en el que la fuente de yodo está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de 0,1 a 1,0 equivalentes molares, más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de 0,1 a 0,5 equivalentes molares, más preferiblemente aproximadamente 0,3 equivalentes molares, más preferiblemente en una cantidad catalítica suficiente para activar el zinc; en un primer disolvente orgánico o mezcla de los mismos, en el que el primer disolvente orgánico es no reactivo para el yodo fuente, tal como, DMAc, una mezcla de DMAc y 2-metilo-THF, THF, tolueno y DMF, más preferiblemente DMAc; preferiblemente a una temperatura en el intervalo de  $-20^{\circ}C$  a  $10^{\circ}C$ , más preferiblemente a una temperatura de menos de aproximadamente  $10^{\circ}C$ , más preferiblemente a aproximadamente  $-8^{\circ}C$ ; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XI-A). Preferiblemente, no se aísla el compuesto de fórmula (XI-A). Preferentemente, el zinc y la fuente de yodo se mezclan antes de la adición al compuesto de fórmula (V-A), para activar el zinc.

45 **[0057]** El compuesto de fórmula (XI-A) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XII-A), en donde  $LG^1$  es Br; en el que el compuesto de fórmula (XII-A) está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de 0,1 a 3,0 equivalentes molares, más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de 0,25 a 1,0 equivalentes molares, más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de 0,5 a 1,1 equivalentes molares; en presencia de un sistema catalizador de paladio y el ligando de fosfina tal como  $Pd_2(dba)_3$  en combinación con  $P(o-tol)_3$ , cloruro de paladio en combinación con  $PPh_3$ ,  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ ,  $Pd(PPh_3)_4$ , más preferiblemente  $Pd_2(dba)_3$  en combinación con  $P(o-tol)_3$ , en el que el catalizador de paladio y el sistema de ligando de fosfina está presente preferiblemente en una cantidad catalítica; en un segundo disolvente orgánico o mezcla de los mismos, tales como, DMAc, una mezcla de DMAc y 2-metilo-THF, THF, DMF, y tolueno, más preferiblemente DMAc; preferiblemente en el mismo disolvente que se utiliza en el paso anterior; preferiblemente a una temperatura en el intervalo de  $50^{\circ}C$  a  $100^{\circ}C$ , más preferiblemente a aproximadamente  $80^{\circ}C$ ; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (I-A). Preferiblemente, se añade el compuesto de fórmula (XI-A) a una mezcla del compuesto de fórmula (XII-A), el catalizador de paladio y el agente de fosfina.

60 **[0058]** La presente invención se dirige además a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I-B), como se describe en más detalle en el Esquema 3, a continuación.

65

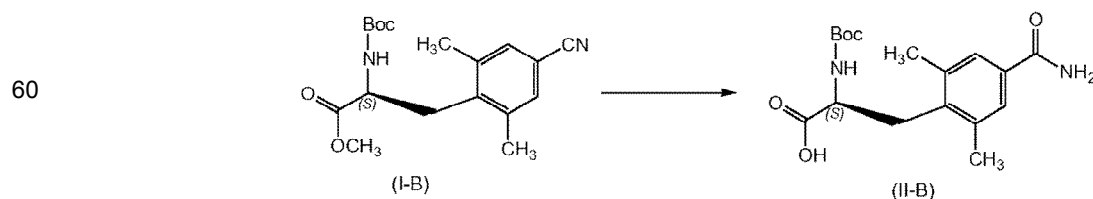


Esquema 3

25 **[0059]** Por consiguiente, se hace reaccionar un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (X-B), un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, con zinc, preferentemente polvo de zinc; en el que el zinc está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de 0,5 a 3,0 equivalentes molares, más preferiblemente presente en una cantidad en el intervalo de 0,5 a 1,5 equivalentes molares, más preferiblemente aproximadamente 1,1 equivalentes molares; en presencia de una fuente de yodo, preferiblemente yodo; en el que la fuente de yodo está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de 0,1 a 1,0 equivalentes molares, más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de 0,1 a 0,5 equivalentes molares, más preferiblemente aproximadamente 0,3 equivalentes molares, más preferiblemente en una cantidad catalítica suficiente para activar el zinc; en un primer disolvente orgánico o mezcla de los mismos, en el que el primer disolvente orgánico es no reactivo para el yodo fuente, tal como, DMAc, una mezcla de DMAc y 2-metilo-THF, THF, tolueno y DMF, más preferiblemente DMAc; preferiblemente a una temperatura en el intervalo de -20°C a 10°C, más preferiblemente a una temperatura de menos de aproximadamente 10°C, más preferiblemente a aproximadamente -8°C; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XI-B). Preferiblemente, no se aísla el compuesto de fórmula (XI-B). Preferentemente, el zinc y la fuente de yodo se mezclan antes de la adición al compuesto de fórmula (V-B), para activar el zinc.

40 **[0060]** El compuesto de fórmula (XI-B) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XII-B), en el que el compuesto de fórmula (XII-B) está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de 0,1 a 3,0 equivalentes molares, más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de 0,25 a 1,0 equivalentes molares, más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de 0,5 a 1,1 equivalentes molares; en presencia de un sistema catalizador de paladio y el ligando de fosfina tal como Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> en combinación con P(o-tol)<sub>3</sub>, cloruro de paladio en combinación con PPh<sub>3</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, más preferiblemente Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> en combinación con P(o-tol)<sub>3</sub>, en el que el catalizador de paladio y el sistema de ligando de fosfina es preferiblemente presente en una cantidad catalítica; en un segundo disolvente orgánico o mezcla de los mismos, tales como, DMAc, una mezcla de DMAc y 2-metilo-THF, THF, DMF, tolueno y más preferiblemente DMAc; preferiblemente en el mismo disolvente que se utiliza en el paso anterior; preferiblemente a una temperatura en el intervalo de 50°C a 100°C, más preferiblemente a aproximadamente 80°C; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (I-B). Preferiblemente, el compuesto de fórmula (XI-B) se añade a una mezcla del compuesto de fórmula (XII-B), el catalizador de paladio y el agente de fosfina.

55 **[0061]** La presente invención también está dirigida a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (II-B), como se describe en más detalle en el Esquema 5, a continuación.



Esquema 4

[0062] Por consiguiente, un compuesto de fórmula (I-B) se prepara por un proceso de acuerdo con el esquema 3 y un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (I-B), se hace reaccionar con un agente oxidante seleccionado adecuadamente, tal como, peróxido de hidrógeno, LiOH, LiOOH, preferiblemente peróxido de hidrógeno aproximadamente un 30%; en el que el agente oxidante está presente preferiblemente en una cantidad en exceso, más preferiblemente en el que el agente oxidante es una cantidad en exceso de peróxido de hidrógeno aproximadamente un 30%; en presencia de una base inorgánica, tal como, carbonato de potasio, carbonato de sodio, percarbonato de sodio, preferiblemente carbonato de potasio; en el que la base inorgánica está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de 1,0 a 3,0 equivalente molar, más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 1,6 equivalentes molares; en un tercer disolvente orgánico tal como DMSO, DMF, DMAc, NMP, preferiblemente DMSO; a una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente a 60°C, preferiblemente a aproximadamente 45°C; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (II-B).

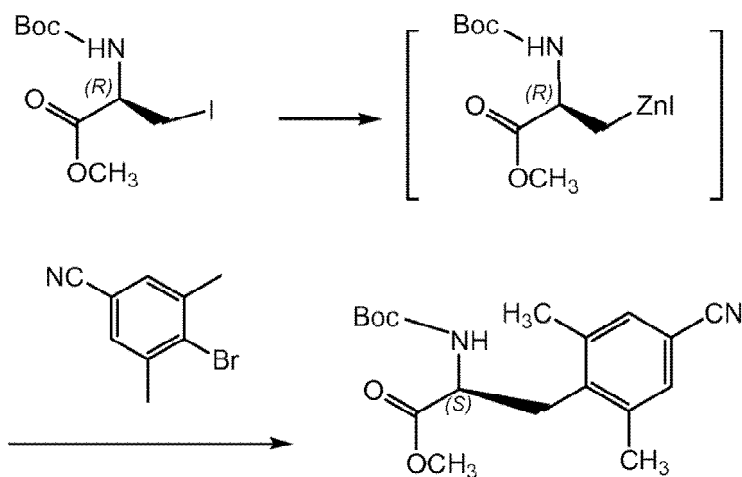
[0063] Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar en la comprensión de la invención, y no pretenden y no deben interpretarse para limitar en modo alguno la invención expuesta en las reivindicaciones que siguen a continuación.

[0064] En los ejemplos que siguen, algunos productos de síntesis están listados por haberse aislado como un residuo. Se entenderá por un experto ordinario en la técnica que el término "residuo" no limita el estado físico en el que se aisló el producto y puede incluir, por ejemplo, un sólido, un aceite, una espuma, una goma, y un jarabe.

### Ejemplo 1

#### Preparación de éster metílico de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo)-fenilo)-propiónico

[0065]



#### PASO A:

[0066] DMAc seco (300 mL), 2-Me-THF (150 mL), I<sub>2</sub> (25,4 g, 0,10 mol) y polvo de zinc (294,3 g, 4,5 mol), se añadieron en atmósfera de nitrógeno a un matraz de fondo redondo de 3L de cuatro bocas equipado con un embudo de adición, agitador mecánico, manta calefactora, condensador y termopar. La suspensión resultante se agitó hasta que el color rojo de I<sub>2</sub> desapareció (aproximadamente 2 minutos). Durante la adición, se observó un aumento de la temperatura (de 23°C a 43°C). La mezcla resultante se enfrió utilizando un baño de hielo/NaCl a aproximadamente -5°C a -2°C. A esta temperatura, una solución de Boc-β-yodo-alanina-OCH<sub>3</sub> (también conocido como éster metílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-yodo-propiónico, 658.3g, 2,0 mol) en una mezcla de DMAc (250 ml) y se añadió 2-Me-THF (500 ml) lentamente durante un período de 2 horas. La temperatura de la mezcla resultante se mantuvo por debajo de 10°C y la mezcla se envejeció durante un período de aproximadamente 1-2 horas en el baño de hielo, después se calentó a aproximadamente 15°C para producir una mezcla. La mezcla enfriada resultante se usó en la siguiente etapa sin más manipulación.

#### PASO B:

[0067] 4-yodo-3,5-dimetilo-benzamida (275 g, 1,0 mol), 2-Me-THF (500 ml) y DMA (200 ml), se añadieron a un matraz de fondo redondo de cuatro bocas de 5 litros equipado con mecánico agitador, manta calefactora,

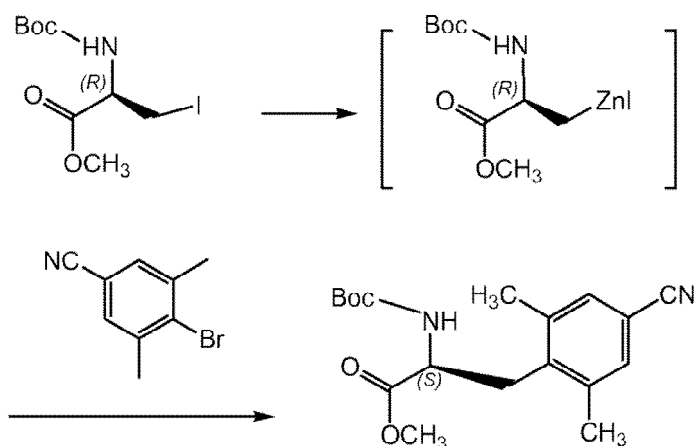
condensador, termopar y entrada de nitrógeno.  $P(o\text{-tol})_3$  (24,5 g, 0,08 mol) y  $Pd_2(dba)_3$  (36,6 g, 0,04 mol) se añadieron a la suspensión y la suspensión resultante se calentó a 45-50°C. A esta temperatura, la mezcla preparada en la etapa A se añadió mediante una cánula durante un período de alrededor de 1,5-2 horas. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente. Sílice (275 g) se añadió y la suspensión se agitó durante aproximadamente 30 minutos. La almohadilla de sílice se lavó con 2-Me-THF (3x500 mL) y EtOAc (3X1L). La solución resultante se inactivó con 2L de 1,0 N de HCl acuoso y se separaron las capas. La capa ácida se extrajo de nuevo con EtOAc (2X1L). La capa orgánica se concentró hasta aproximadamente 5,0L en un rotoevaporador y se enjuagó con agua (3X1L), y con salmuera al 50% (2,0 litros). Los disolventes se retiraron por evaporador rotatorio para dar un sólido de color blanquecino.

**[0068]** El compuesto del título se cristalizó en EtOAc (2 l) y heptano (2 l) del siguiente modo. Después de 16 horas la mezcla resultante se enfrió en un baño de hielo durante 2 horas y se añadió más heptano (500 ml) para completar la precipitación. El sólido se filtró y se secó en un horno de vacío a 55°C durante 48 horas para producir el compuesto del título como un sólido blanco.

### Ejemplo 2

#### Preparación de éster metílico de ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-ciano-2,6-dimetil-fenilo)propiónico

**[0069]**



**[0070]** Un matraz de fondo redondo de 50 mL de tres bocas equipado con un embudo de adición, agitador magnético, manto de calentamiento, y un termopar, se cargó bajo nitrógeno seco DMAc (2 ml),  $I_2$  (38,1 mg, 0,15 mmol) y zinc en polvo activado (lavado con HCl al 10%, se aclaró con  $H_2O$  y acetona) (393 mg, 6 mmol). La mezcla resultante se agitó a 23°C hasta que el color rojo de  $I_2$  desapareció (2 minutos). Una solución de éster metílico de Boc- $\beta$ -yodo-L-alanina (1 g, 3 mmol) en DMAc (2 mL) se añadió lentamente, (cambio de temperatura desde 21°C a 29°C) y la mezcla resultante se agitó a 80°C para 0,5-1 horas, a continuación se enfrió a 35°C. A la mezcla resultante se añadieron, sucesivamente, 4-bromo-3,5-dimetil-benzonitrilo (315 mg, 1,5 mmol) en DMAc (6 mL),  $P(o\text{-tol})_3$  (36,5 mg, 0,12 mmol) y  $Pd_2(dba)_3$  (55 mg, 0,06 mmol). La mezcla resultante se calentó a 70°C, con agitación durante 1 hora, después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (15 mL) y se filtró con STAND SUPER-CEL 815520. La solución de EtOAc se inactivó con 1 N HCl (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con  $H_2O$  (2 x 50 mL) y después con salmuera al 50%, se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se evaporaron a sequedad a vacío para dar un sólido marrón. El compuesto del título se cristalizó en EtOAc (5 mL) y heptano (40 mL) para dar un sólido blanco.

### Ejemplo 3

#### Preparación de éster metílico de ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-ciano-2,6-dimetil-fenilo)-propiónico

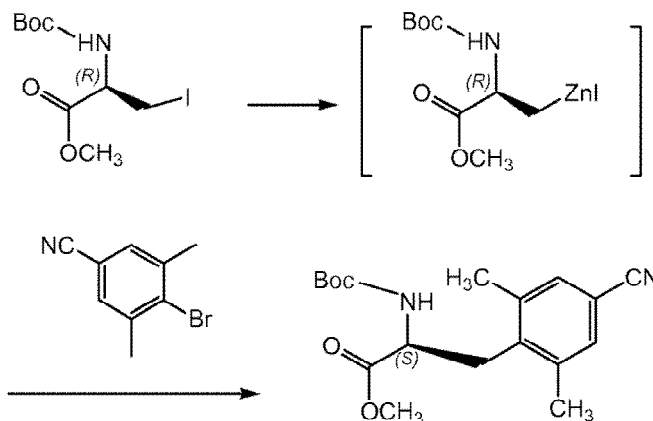
**[0071]**

5

10

15

20



25

#### PASO A: Éster metílico de Boc-β-yodo-Alanina

30

[0072] Un matraz de fondo redondo de 2L de cuatro bocas equipado con una entrada de nitrógeno, un agitador mecánico, un embudo de adición y un termopar, se cargó con DMAc anhidro (500 mL) y yodo (16,8 g, 0,06 mol) para producir una solución roja. A la solución agitada se añadió polvo de zinc (143,9 g, 2,2 mol). Se observó el color rojo de la mezcla resultante desaparecer en aproximadamente 2 minutos, y se observó una exotermia (22°C a aproximadamente 36°C). La mezcla resultante se enfrió a -8°C y después se añadió una solución de éster metílico de N-(terc-butoxicarbonilo)-3-yodo-L-alanina (658 g, 2,0 mol) en DMAc anhidro (500 mL) lentamente durante aproximadamente 2 horas, manteniendo la temperatura de la mezcla por debajo de aproximadamente 10°C, sin agitación. La mezcla enfriada resultante se usó en la siguiente etapa sin más manipulación.

35

#### PASO B: Éster metílico de ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-ciano-2,6-dimetilo-fenilo)-propiónico

40

45

50

[0073] Un matraz de fondo redondo de 5L de tres bocas equipado con una entrada de nitrógeno, un agitador mecánico, un embudo de adición y un termopar, se cargó con 4-bromo-3,5-dimetilo-benzonitrilo (210 g, 1,0 mol) y DMAc (750 ml). La suspensión resultante se agitó y se calentó a 35°C para disolver los sólidos. A la mezcla resultante se añadió entonces P(o-tol)<sub>3</sub> (6,0 g, 0,02 mol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (9,2 g, 0,01 mol) y la mezcla resultante se calentó a aproximadamente 75-80°C. La mezcla enfriada preparada en la ETAPA A anterior se añadió mediante una cánula a la mezcla de reacción a una velocidad que mantuvo la temperatura a aproximadamente 75-80°C (alrededor de 2 horas). La suspensión resultante se enfrió a temperatura ambiente, después se envejeció durante la noche con agitación moderada. Se calentó entonces la suspensión resultante a aproximadamente 35-40°C, se filtró con sílice (540 g). La cama de sílice se lavó con DMAc (400 mL x 2), las soluciones DMAc combinadas se enfriaron a aproximadamente 0-5°C y después se añadieron lentamente a una mezcla de hielo y agua desionizada. La mezcla resultante se mantuvo fría durante 2 horas, tiempo durante el cual se observó precipitación de un sólido blanco. Después, la mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se envejeció durante la noche. El precipitado sólido se enfrió por filtración a vacío usando un embudo Buchner. La torta de filtro se aclaró con agua desionizada (1L x 3), se secó al aire durante la noche, después se secó en un horno de vacío durante la noche. Se añadió MeOH (1 L) al sólido y la suspensión resultante se enfrió a aproximadamente 0-5°C, después se envejeció a esta temperatura durante 1 hora, con agitación. El sólido se recogió por filtración, se lavó con metanol frío (400 mL) y se secó en un horno de vacío a 45°C para producir el compuesto del título como un sólido de color blanquecino.

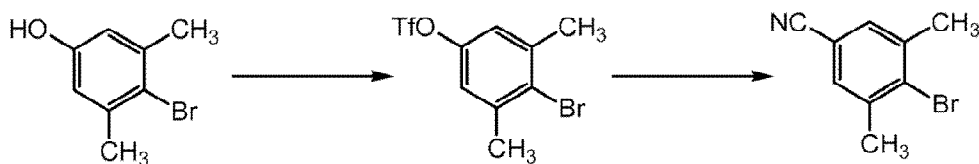
55

#### Ejemplo 4

##### Preparación de 4-bromo-3,5-dimetilo-benzonitrilo

60

65





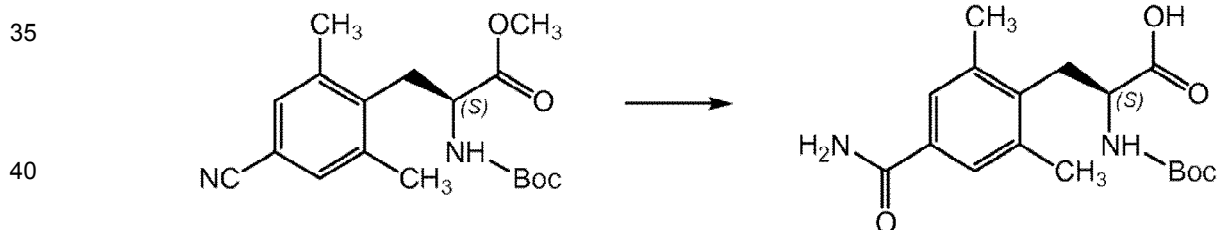
5 **[0075]** 4-bromo-3,5-dimetilfenol (50,0 g, 0,25 mol de Aldrich 99%) y piridina (250 mL), se añadieron a un matraz de 2,0 litros de fondo redondo de 3 bocas, equipado con un embudo de adición, agitador mecánico y termopar. La solución resultante se enfrió a 0°C y anhídrido trifluorometanosulfónico (anhídrido triflico) (80,5 g, 0,285 mol de Aldrich 99%) se añadió gota a gota durante un período de 2 horas. Después de la adición, la mezcla resultante se mantuvo a 0°C durante 15 minutos, luego se dejó durante la noche a temperatura ambiente. Después de 16 horas la mezcla resultante se enfrió en un baño de hielo y se inactivó con H<sub>2</sub>O (1,7 litros) y EtOAc (1,7 litros). Las capas de la mezcla bifásica resultante se separaron y la capa orgánica se trató con 2 N HCl (2 x 1,0L), luego se enjuagó una vez con agua (1,0 l) y una vez con salmuera al 50%. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, después se concentró a sequedad por rotavapor para dar éster de ácido trifluorometanosulfónico 4-bromo-3,5-dimetilo-fenilo como aceite espeso.

15 **[0076]** Éster de ácido trifluoro-metanosulfónico 4-bromo-3,5-dimetilo-fenilo (79,8g, 0,24 mol) y AcCN (500 mL) se añadieron a un matraz de fondo redondo de 2,0L de 3 bocas equipado con agitador mecánico, nitrógeno adaptador de entrada, manto de calentamiento y un termopar. A la solución resultante se añadieron entonces Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (27,7 g, 0,024 mol), CuI (9,2 g, 0,048 mol) y Zn(CN)<sub>2</sub> (79,8g, 0,24 mol). La mezcla resultante se agitó durante 45 minutos a 50°C, DMAc (150 mL) se añadió y la temperatura se aumentó a 80-88°C y la mezcla se envejeció a esta temperatura durante la noche. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (200 mL), y se filtró con STAND SUPER-CEL se enjuagó con EtOAc (200 mL x 6). Las soluciones de EtOAc se combinaron y se inactivaron con una mezcla 4:1:4 de NH<sub>4</sub>Cl saturado: NH<sub>4</sub>OH concentrado: H<sub>2</sub>O (240 mL: 60 mL: 240 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se enjuagó una vez con agua (500 mL) y una vez con salmuera (500 mL), después se concentraron a sequedad a vacío para dar un aceite espeso de color rojo. El compuesto del título se cristalizó en EtOAc (135 mL) y heptano (500 mL) para dar cristales de color blanco amarillento.

### Ejemplo 5

#### Preparación de ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propiónico

**[0077]**

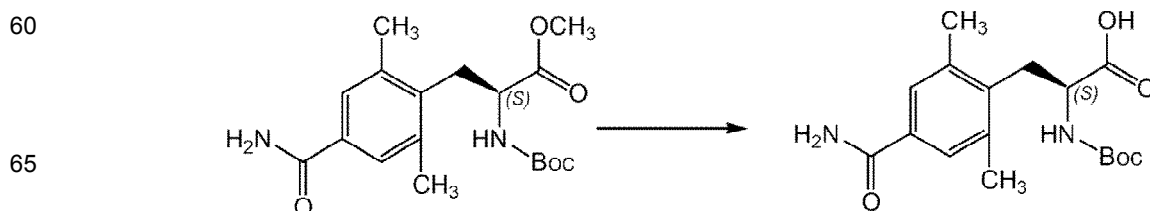


45 **[0078]** Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 50 ml equipado con agitador magnético y termopar, se cargó bajo nitrógeno con éster metílico del ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-ciano-2,6-dimetilo-fenilo)-propiónico (166,2 mg, 0,5 mmol), DMSO (5,0 mL), y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (75 mg, 0,5 mmol) y la mezcla resultante se enfrió en un baño de hielo. A la mezcla resultante entonces se añadió H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30% (110 µL), gota a gota mediante una jeringa. Se dejó que la mezcla resultante se calentara hasta la temperatura ambiente, observándose que los sólidos se disolvían para producir una solución clara. Después de agitarse durante aproximadamente 2 horas a 45-50°C, agua (10 mL) se añadió, se aplicó la refrigeración, y un producto precipitado aislado por filtración. El sólido blanco aislado se lavó con agua (2 x 25 mL), después se secó durante 24 horas en la bomba de alto vacío para producir el compuesto del título como un sólido blanco.

### Ejemplo 6

#### Preparación de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoilo)-2,6-dimetilo-fenilo)-propiónico

**[0079]**



5 **[0080]** Éster metílico de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propiónico (250 g, 0,713 mol), DMSO (750 mL) y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30% (250 mL), se añadieron a un matraz de fondo redondo de 5L de tres bocas equipado con un embudo de adición, agitador mecánico, manta calefactora, condensador de reflujo, termopar y entrada de nitrógeno. El carbonato de potasio (158g, 1,14 mol, 1,6 eq) se disolvió en agua (750 mL) y gota a gota durante 30 minutos. Durante la adición, se observó un aumento de la temperatura (de 23°C a 34°C). La mezcla resultante se calentó hasta aproximadamente 42-45°C y el progreso de la reacción se controló por HPLC. Después de 3 horas, a la mezcla caliente se le añadió carbón activado (ECOSORB-941) (37,5 g, 15% en peso). La suspensión resultante se calentó a reflujo durante 1 hora, y después se filtró en caliente a través de Celite®. La almohadilla de CELITE® se lavó con H<sub>2</sub>O (1,5L). La mezcla resultante se enfrió a aproximadamente 10°C y se inactivó con 2,0 N HCl (pH 2, 1,22L), para producir una mezcla que comprende un sólido blanco precipitado. La mezcla se envejeció con agitación durante un periodo de aproximadamente 4 horas en un baño de hielo y después se filtró y se secó durante 48 horas en un horno de vacío para producir el compuesto del título como un sólido cristalino blanco.

15 **[0081]** Mientras que la especificación precedente enseña los principios de la presente invención, con ejemplos proporcionados para el propósito de ilustración, se entenderá que la práctica de la invención se define por el alcance de las siguientes reivindicaciones.

20

25

30

35

40

45

50

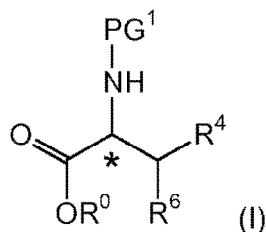
55

60

65

## Reivindicaciones

1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I)



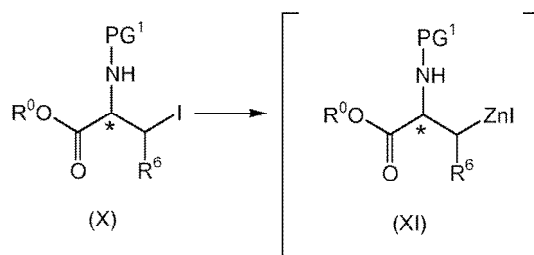
15 donde

PG<sup>1</sup> es un grupo protector de nitrógeno;

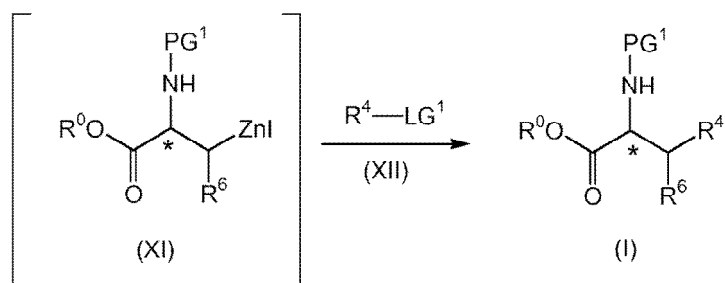
R<sup>0</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> y bencilo;

R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C<sub>1-6</sub>;

20 R<sup>4</sup> es arilo; en el que el arilo está opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, ariloC<sub>1-6</sub>alkoxy, ariloC<sub>1-6</sub>alquilcarbonilo, heteroariloC<sub>1-6</sub>alquilcarbonilo, heteroarilo, hidroxilo, halógeno, aminosulfonilo, formilamino, aminocarbonilo, C<sub>1-6</sub>alquilaminocarbonilo, di(alquilo C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo, heterociclicarbonilo, carboxi y ciano; en el que el alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, o 2-amino (alquilo C<sub>1-6</sub>); y en el que la porción de arilo de ariloC<sub>1-6</sub>alquilcarbonilo está opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, halógeno, ciano, amino e hidroxilo; y enantiómeros farmacéuticamente aceptables, diastereómeros farmacéuticamente aceptables, racematos farmacéuticamente aceptables y sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; comprendiendo



40 reaccionar un compuesto de fórmula (X), en el que PG<sup>1</sup> es un grupo protector de nitrógeno, con el zinc; en presencia de una fuente de yodo; en un primer disolvente orgánico, o una mezcla de disolventes orgánicos en el que el primer disolvente orgánico es no reactivo para el yodo fuente; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XI);

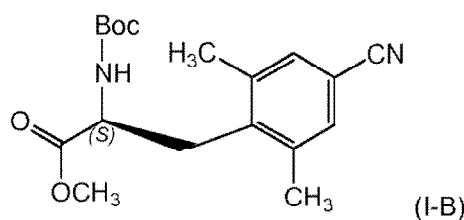


60 hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XI) con un compuesto de fórmula (XII), en donde LG<sup>1</sup> es un grupo bromo; en presencia de un catalizador de paladio y el sistema de ligando de fosfina; en un segundo disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (I).

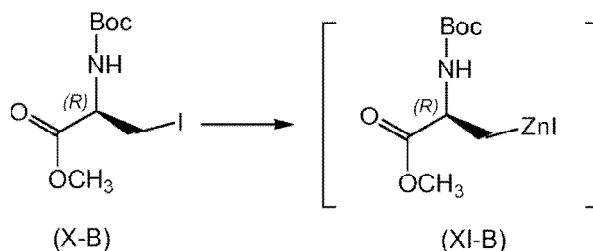
2. Un proceso como en la Reivindicación 1, en donde PG<sup>1</sup> es terc-butoxicarbonilo (Boc).

3. Un proceso como en la Reivindicación 1, en el que R<sup>0</sup> es metilo.

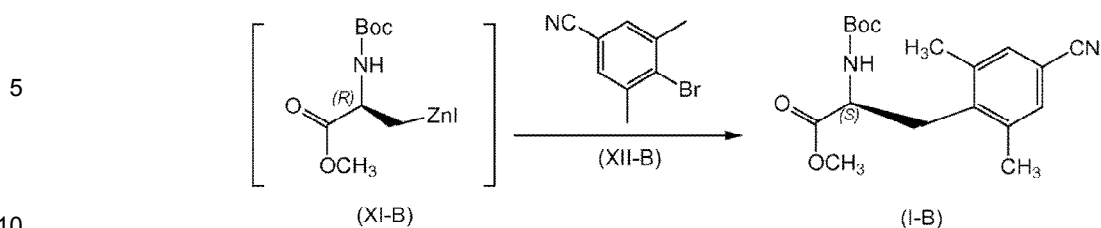
4. Un proceso como en la Reivindicación 1, en el que el zinc es el polvo de zinc.
5. Un proceso como en la Reivindicación 4, en el que el polvo de zinc está presente en una cantidad en el intervalo de 0,5 a 1,5 equivalentes molares.
6. Un proceso como en la Reivindicación 1, en el que la fuente de yodo es yodo.
7. Un proceso como en la Reivindicación 6, en donde el yodo está presente en una cantidad en el intervalo de 0,1 a 0,5 equivalentes molares.
8. Un proceso como en la Reivindicación 1, en el que el primer disolvente orgánico es dimetilacetamida (DMAc).
9. Un proceso como en la Reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (X) se hace reaccionar con el zinc a una temperatura de menos de 10°C.
10. Un proceso como en la Reivindicación 1, en el que el zinc y fuente de yoduro se mezclan antes de la adición al compuesto de fórmula (X).
11. Un proceso como en la Reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (XII) está presente en una cantidad en el intervalo de 0,25 a 1,0 equivalentes molares.
12. Un proceso como en la Reivindicación 1, en el que el sistema de ligando catalizador de paladio y fosfina es una combinación de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> y P(o-tol)<sub>3</sub>.
13. Un proceso como en la Reivindicación 1, en el que el segundo disolvente orgánico es dimetilacetamida (DMAc).
14. Un proceso como en la Reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (X) se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (XII) a una temperatura en el intervalo de 50°C a 100°C.
15. Un proceso como en la Reivindicación 1, en el que se añade el compuesto de fórmula (XI) a una mezcla del compuesto de fórmula (XII), el sistema de ligando de catalizador de paladio y fosfina.
16. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 4 a 15 para la preparación de un compuesto de fórmula (I-B)



que comprende

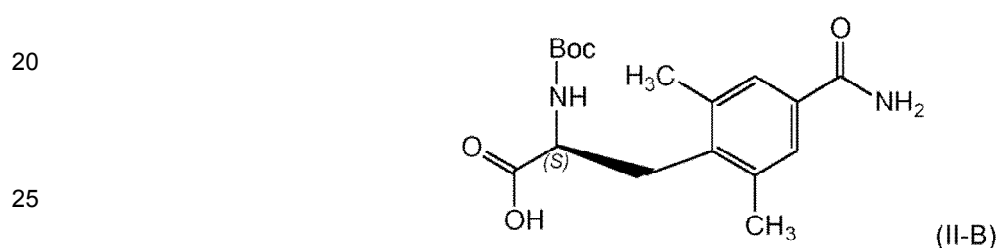


reaccionar un compuesto de fórmula (X-B) con zinc; en presencia de una fuente de yodo; en un primer disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos, en el que el primer disolvente orgánico es no reactivo para el yodo fuente; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XI-B);

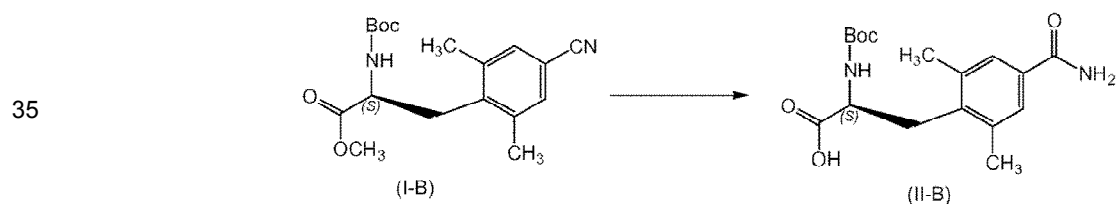


hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XI-B) con un compuesto de fórmula (XII-B); en presencia de un catalizador de paladio y el sistema de ligando de fosfina; en un segundo disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (I-B).

17. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (II-B)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; que comprende



40 preparar un compuesto de fórmula (I-B) según la reivindicación 16 y hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula (I-B) con un agente oxidante; en presencia de una base inorgánica; en un tercer disolvente orgánico; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (II-B).

45 18. Un proceso como en la Reivindicación 17, en el que el agente oxidante se selecciona del grupo que consiste en peróxido de hidrógeno, LiOH y LiOOH.

19. Un proceso como en la Reivindicación 18, en el que el agente oxidante es peróxido de hidrógeno.

50 20. Un proceso como en la Reivindicación 19, en el que el agente oxidante es peróxido de hidrógeno al 30% y está presente en una cantidad en exceso.

21. Un proceso como en la Reivindicación 17, en el que la base inorgánica es carbonato de potasio.

55 22. Un proceso como en la Reivindicación 17, en el que la base inorgánica está presente en una cantidad en el intervalo de 1,0 a 3,0 equivalentes molares.

23. Un proceso como en la Reivindicación 17, en el que el tercer disolvente orgánico es dimetilsulfóxido (DMSO).

60 24. Un proceso como en la Reivindicación 17, en el que el compuesto de fórmula (I-B) se reacciona con el agente oxidante a temperatura en el intervalo de temperatura ambiente a 60°C.