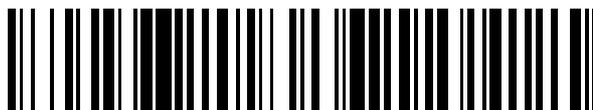


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 666 726**

51 Int. Cl.:

C07C 315/02	(2006.01)	C07D 409/12	(2006.01)
C07C 315/04	(2006.01)	C07D 453/04	(2006.01)
C07C 317/18	(2006.01)		
C07C 317/24	(2006.01)		
C07C 319/14	(2006.01)		
C07C 319/20	(2006.01)		
C07C 323/12	(2006.01)		
C07C 323/22	(2006.01)		
C07C 327/32	(2006.01)		
C07D 337/08	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.04.2009 PCT/EP2009/003102**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **05.11.2009 WO09132832**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.04.2009 E 09737876 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.01.2018 EP 2282991**

54 Título: **Procedimiento para la obtención de derivados de 1,1-dióxido de 1,4-benzotiepina**

30 Prioridad:

02.05.2008 DE 102008022017
07.02.2009 DE 102009007825
24.03.2009 DE 102009014637

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.05.2018

73 Titular/es:

SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
(100.0%)
Brüningstrasse 50
65929 Frankfurt am Main, DE

72 Inventor/es:

BILLEN, GUENTER;
FRICK, WENDELIN;
LARKIN, JOHN, PATRICK;
LEMAITRE, GUY;
BENDETTI, FRANÇOISE;
BOFFELLI, PHILIPPE;
GODARD, JEAN-YVES;
MASSON, CHRISTIAN;
CROCQ, VÉRONIQUE;
LAFONT, SYLVAIN y
HULSHOF, JOS

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 666 726 T3

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

DESCRIPCIÓN

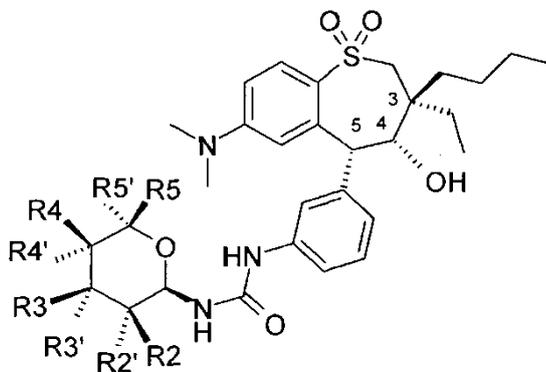
Procedimiento para la obtención de derivados de 1,1-dióxido de 1,4-benzotiepina

La invención se refiere a un procedimiento para la obtención de derivados de 1,1-dióxido de 1,4-benzotiepina, que están sustituidos con restos bencilo.

5 Ya se han descrito derivados de 1,1-dióxido de 1,4-benzotiepina (US 5,994,391). Sin embargo, el procedimiento descrito en el documento US 5,994,391 conduce a racematos. La síntesis de compuestos ópticamente puros (productos intermedios o productos finales) requiere pasos de purificación cromatográficos costosos. Véase, por ejemplo, la posición 3 del compuesto I del documento US 5,994,391, o también los productos intermedios LI o XLI del documento US 5,994,391.

10 La invención tomaba como base la tarea de poner a disposición un procedimiento mejorado para la obtención de determinados derivados de 1,1-dióxido de 1,4-benzotiepina enantioméricamente puros. En especial se debían sintetizar, o bien obtener los estereocentros en posición 3, 4 y 5 del sistema de tiepina del compuesto de la fórmula I en forma ópticamente pura.

Por lo tanto, la invención se refiere a un procedimiento mejorado para la obtención de compuestos de la fórmula I



I

15

donde significan

R2, R2', R3, R3', R4, R4', R5, R5', independientemente entre sí, H, Cl, Br, I, OH, $-(CH_2)_n-OH$, CF_3 , NO_2 , N_3 , CN, $S(O)_p-R_6$, $O-S(O)_p-R_6$, (C_1-C_6) -alquilen- $S(O)_p-R_6$, (C_1-C_6) -alquilen- $O-S(O)_p-R_6$, $COOH$, $COO(C_1-C_6)$ alquilo, $CONH_2$, $CONH(C_1-C_6)$ alquilo, $CON[(C_1-C_6)$ alquilo] $_2$, (C_1-C_6) -alquilo, (C_2-C_6) -alqueno, (C_2-C_6) -alquino, $O-(C_1-C_6)$ -alquilo, pudiendo estar sustituidos por flúor uno, varios, o todos los hidrógeno(s) en los restos alquilo;

20

fenilo, $-(CH_2)_n$ -fenilo, $-(CH_2)_m$ -fenilo, O-fenilo, $O-(CH_2)_m$ -fenilo, $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_m$ -fenilo, pudiendo estar sustituido el anillo de fenilo de una a 3 veces con F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , $O-(C_1-C_6)$ -alquilo, (C_1-C_6) -alquilo, NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ -alquilo, $N((C_1-C_6)$ alquilo) $_2$, SO_2-CH_3 , $COOH$, $COO-(C_1-C_6)$ -alquilo, $CONH_2$;

poseyendo siempre al menos uno de los restos R2, R2', R3, R3', R4, R4', R5, R5' el significado $-O-(CH_2)_m$ -fenilo o $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_m$ -fenilo, pudiendo estar sustituido el anillo de fenilo de una a 3 veces con F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , $O-(C_1-C_6)$ -alquilo, (C_1-C_6) -alquilo, NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ -alquilo, $N((C_1-C_6)$ alquilo) $_2$, SO_2-CH_3 , $COOH$, $COO-(C_1-C_6)$ -alquilo, $CONH_2$;

25

R6 H, OH, (C_1-C_6) -alquilo, NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ -alquilo, $N((C_1-C_6)$ alquilo) $_2$;

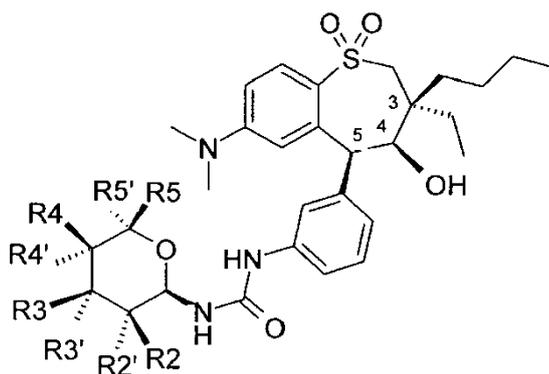
n 2, 3, 4, 5, 6;

30 m 1,2,3,4,5,6;

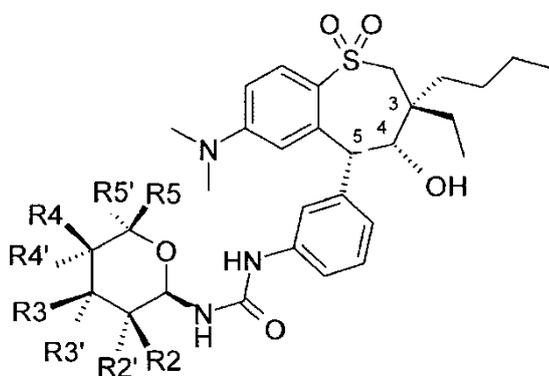
p 0, 1, 2;

así como sus sales compatibles desde el punto de vista farmacéutico.

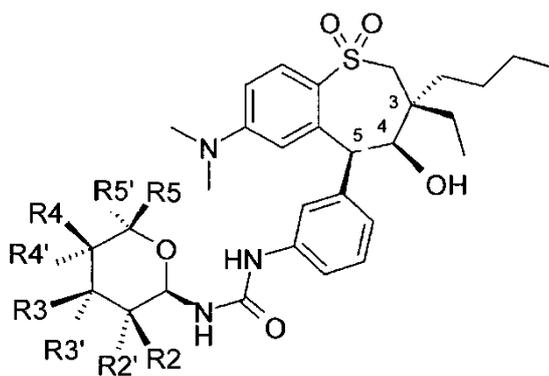
La invención se refiere además a procedimientos mejorados para la obtención de los compuestos de las fórmulas Ia, Ib y Ic.



Ia



Ib



Ic

5

donde significan

10 R2, R2', R3, R3', R4, R4', R5, R5', independientemente entre sí, H, Cl, Br, I, OH, $-(CH_2)-OH$, CF_3 , NO_2 , N_3 , CN, $S(O)_p-R_6$, $O-S(O)_p-R_6$, (C_1-C_6) -alquilen- $S(O)_p-R_6$, (C_1-C_6) -alquilen- $O-S(O)_p-R_6$, $COOH$, $COO(C_1-C_6)$ -alquilo, $CONH_2$, $CONH(C_1-C_6)$ -alquilo, $CON[(C_1-C_6)$ -alquilo] $_2$, (C_1-C_6) -alquilo, (C_2-C_6) -alquenoilo, (C_2-C_6) -alquinoilo, $O-(C_1-C_6)$ -alquilo, pudiendo estar sustituidos por flúor uno, varios, o todos los hidrógeno(s) en los restos alquilo;

fenilo, $-(CH_2)$ -fenilo, $-(CH_2)_n$ -fenilo, O-fenilo, $O-(CH_2)_m$ -fenilo, $-(CH_2)-O-(CH_2)_m$ -fenilo, pudiendo estar sustituido el anillo de fenilo de una a 3 veces con F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , $O-(C_1-C_6)$ -alquilo, (C_1-C_6) -alquilo, NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ -alquilo, $N((C_1-C_6)$ -alquilo) $_2$, SO_2-CH_3 , $COOH$, $COO-(C_1-C_6)$ -alquilo, $CONH_2$;

15 poseyendo siempre al menos uno de los restos R2, R2', R3, R3', R4, R4', R5, R5' el significado $-O-(CH_2)_m$ -fenilo o $-(CH_2)-O-(CH_2)_m$ -fenilo, pudiendo estar sustituido el anillo de fenilo de una a 3 veces con F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , NO_2 ,

CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₆)-alquilo, NH₂, NH(C₁-C₆)-alquilo, N((C₁-C₆)-alquilo)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-alquilo, CONH₂;

R₆ H, OH, (C₁-C₆)-alquilo, NH₂, NH(C₁-C₆)-alquilo, N((C₁-C₆)-alquilo)₂;

n 2, 3, 4, 5, 6;

5 m 1,2,3,4,5,6;

p 0, 1, 2;

así como sus sales compatibles desde el punto de vista farmacéutico.

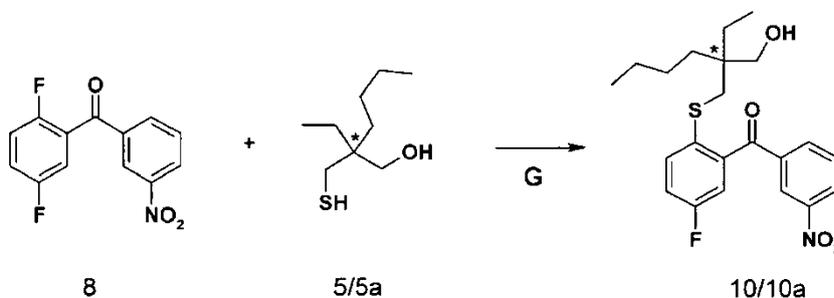
Si se presentan restos o sustituyentes varias veces en los compuestos de la fórmula I, todos ellos, independientemente entre sí, pueden tener el significado indicado, y ser iguales o diferentes.

10 Los restos alquilo, alquenoilo, alquinilo, alquilenilo, alqueniлено y alquiniло en los restos R, R₁, R₂, R₂', R₃, R₃', R₄, R₄', R₅, R₅' y R₆ pueden ser tanto de cadena lineal como ramificados. Además, una forma de realización de la invención también se refiere a pasos de reacción aislados, así como a productos intermedios de este procedimiento para la obtención de compuestos de las fórmulas 10 y 10a, que presenta los siguientes pasos:

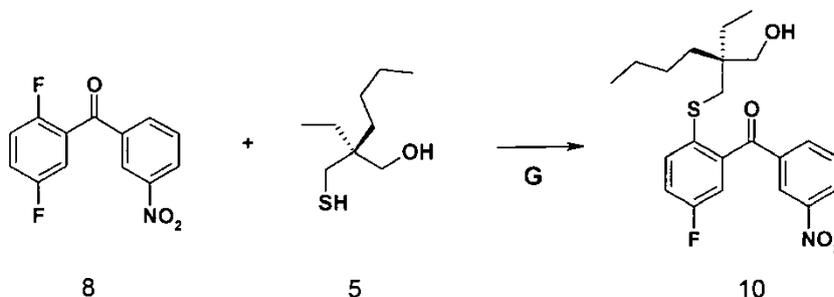
15 El compuesto de la fórmula 10 o 10a se puede obtener, a modo de ejemplo, haciéndose reaccionar el compuesto de la fórmula 8 con un tiol de la fórmula 5 o 5a en presencia de una base apropiada, como por ejemplo carbonato sódico, carbonato potásico o carbonato de cesio, en un disolvente apropiado, como por ejemplo tolueno, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o N-metilpirrolidona.

20 En este caso, la temperatura de reacción asciende de 20°C a 120°C, preferentemente de 40°C a 80°C. El tiempo de reacción se sitúa en general en 0,5 a 8 horas, según composición de la mezcla e intervalo de temperatura seleccionado.

El compuesto de la fórmula 10 o 10a obtenido se separa a continuación de la mezcla de reacción mediante elaboración acuosa y extracción con un disolvente apropiado, a modo de ejemplo tolueno, acetato de etilo o diclorometano.



25 El asterisco en un átomo de carbono en el compuesto de la fórmula 10/10a significa que el respectivo átomo de carbono es quiral, y el compuesto se presenta como enantiómero R, o bien S, o como mezcla de ambos enantiómeros.

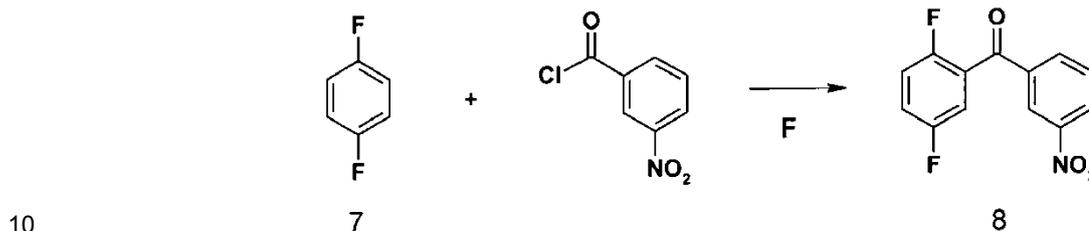


30 El compuesto de la fórmula 10 o 10a se obtiene preferentemente en forma enantioméricamente pura, como por ejemplo mediante reacción del compuesto de la fórmula 8 con el compuesto de la fórmula 5 bajo las condiciones de reacción indicadas. La obtención de los compuestos de la fórmula 10a se consigue análogamente mediante reacción con el compuesto de la fórmula 5a.

El compuesto de la fórmula 8 se puede obtener, a modo de ejemplo, haciéndose reaccionar el compuesto de la fórmula 7 con cloruro de 3-nitrobenzoilo en presencia de un catalizador apropiado, como por ejemplo cloruro de aluminio-(III).

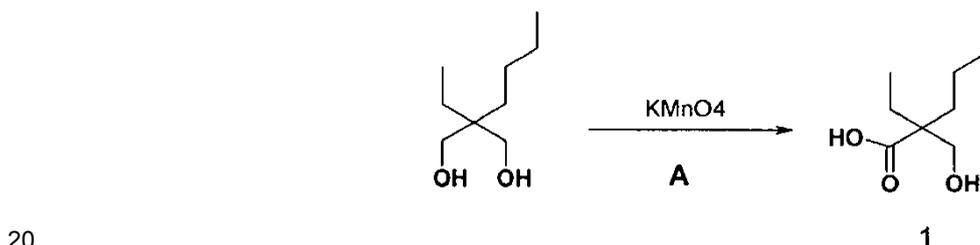
En este caso, la temperatura de reacción asciende de 40°C a 140°C, preferentemente de 80°C a 120°C. El tiempo de reacción se sitúa en general en 2 a 24 horas, según composición de la mezcla e intervalo de temperatura seleccionado.

El compuesto de la fórmula 8 obtenido se separa a continuación mediante elaboración acuosa y extracción con un disolvente apropiado, a modo de ejemplo acetato de etilo o diclorometano, y subsiguiente cristalización a partir de la mezcla de reacción.



El compuesto de la fórmula 1 se puede obtener, a modo de ejemplo, haciéndose reaccionar 2-butil-2-etil-1,3-propanodiol con un agente oxidante apropiado, como por ejemplo permanganato potásico.

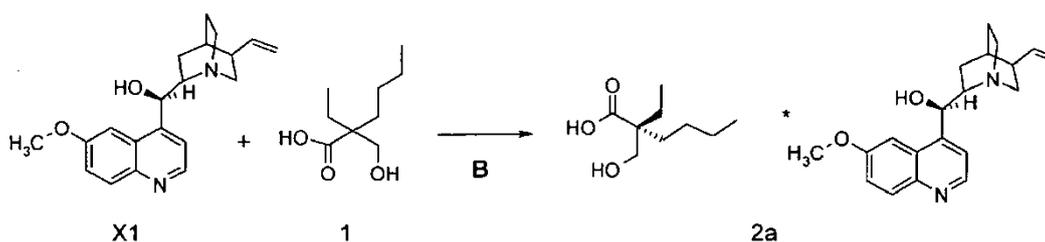
En este caso, la temperatura de reacción asciende de 0 °C a 100°C, preferentemente de 0 °C a 40 °C. El tiempo de reacción se sitúa en general en 2 a 8 horas, según composición de la mezcla e intervalo de temperatura seleccionado. El compuesto de la fórmula 1 obtenido se separa a continuación de la mezcla de reacción mediante elaboración acuosa y extracción con un disolvente apropiado, a modo de ejemplo acetato de etilo o diclorometano. Una purificación se puede llevar a cabo con ayuda de una destilación en vacío. Además, el compuesto de la fórmula 1 se puede obtener según los procedimientos conocidos por la literatura.



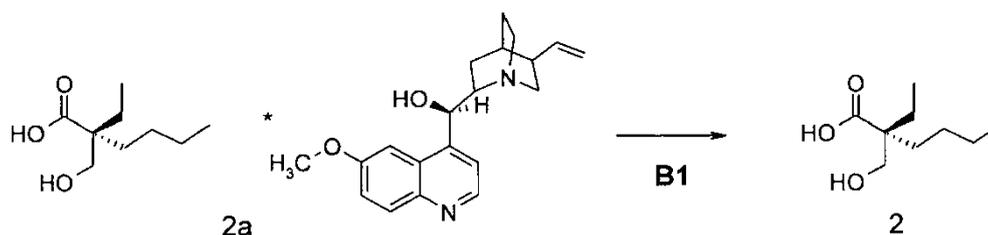
Boehm, Andreas; Petersen, Hermann; Stohrer, Juergen. Regioselective hydroxymethylation process for the preparation of α,α -dialkyl- α -hydroxymethylcarboxylic acid derivatives. EP 1,666,447 A1

Nishii, Sadao. Preparation of 2-ethyl-2-(hydroxymethyl)hexanoic acid. Jpn. Kokai Tokkyo Koho (1989), JP 01139544

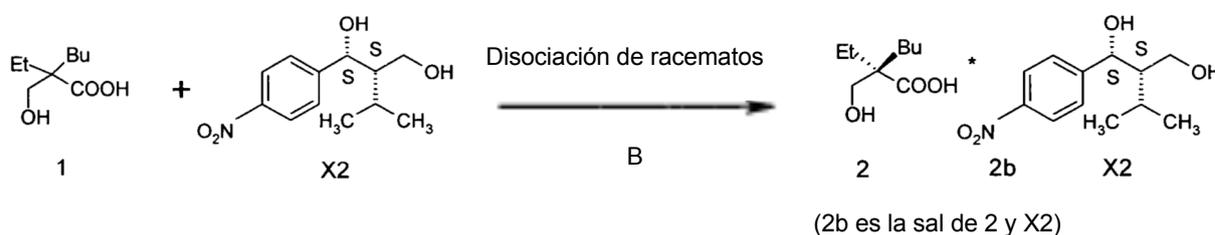
El compuesto de la fórmula 2a se puede obtener, a modo de ejemplo, haciéndose reaccionar 2-butil-2-etil-1,3-propanodiol con bases quirales, como por ejemplo quinina, en un disolvente o una mezcla de disolventes apropiados, como por ejemplo tolueno, acetato de n-butilo o acetona/agua. En este caso, la temperatura de reacción de la mezcla de racematos asciende a 0 °C hasta 100°C, preferentemente de 20 °C a 60 °C. El tiempo de reacción se sitúa en general en 2 a 24 horas, según composición de la mezcla e intervalo de temperatura seleccionado. Los excesos enantioméricos (ee) obtenidos se sitúan entre un 20 y un 80 % de ee, según condiciones seleccionadas. Se pueden obtener valores de ee más elevados si el compuesto de la fórmula 2a obtenido se recristaliza a continuación en un disolvente o una mezcla de disolventes apropiados, como por ejemplo tolueno, acetato de n-butilo/heptano o acetona/agua. Los excesos enantioméricos (ee) obtenidos se sitúan entre un 80 y un 99 % de ee, según condiciones seleccionadas.



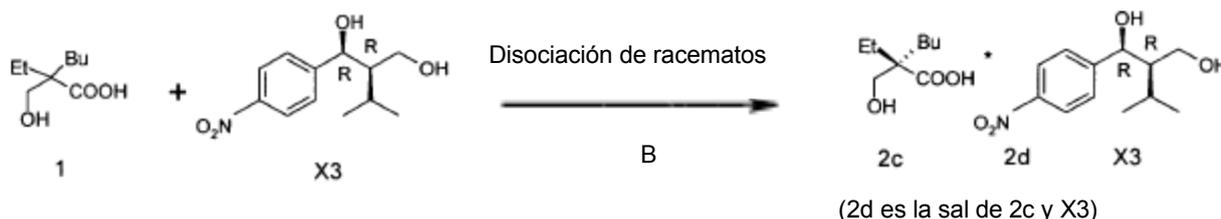
El compuesto de la fórmula 2 se obtiene a continuación mediante elaboración acuosa y extracción con un disolvente apropiado, a modo de ejemplo tolueno, acetato de etilo o diclorometano, a partir del compuesto de la fórmula 2a.



5 Alternativamente, el compuesto 2 se puede obtener mediante disociación de racematos con el compuesto de la fórmula X2. El compuesto de la fórmula 2 se obtiene a continuación mediante elaboración acuosa y extracción con un disolvente apropiado, a modo de ejemplo tolueno, acetato de etilo o diclorometano, a partir del compuesto de la fórmula 2b.

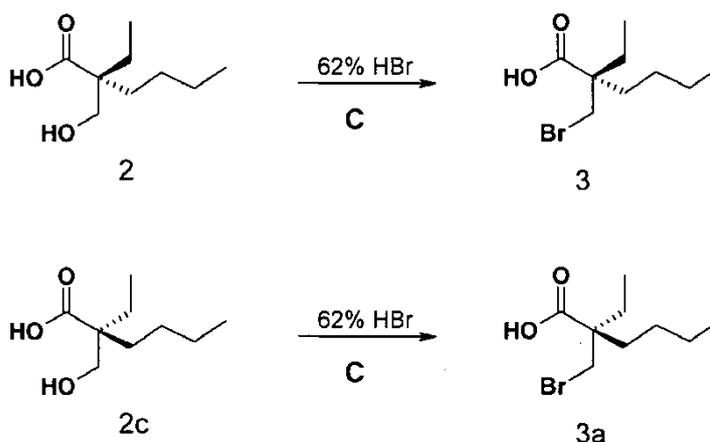


El enantiomero (fórmula 2c) del compuesto 2 se puede obtener mediante disociación de racematos con la antípoda (fórmula X3) del compuesto X2.



10 Los compuestos de la fórmula 3 y 3a se pueden obtener, a modo de ejemplo, haciéndose reaccionar el compuesto de la fórmula 2 o 2c, por ejemplo, con ácido bromhídrico, sin o con un disolvente o una mezcla de disolventes apropiados, como por ejemplo tolueno. En este caso, la temperatura de reacción asciende a 40 °C hasta 120°C, preferentemente de 60 °C a 100 °C. El tiempo de reacción se sitúa en general en 2 a 24 horas, según composición de la mezcla e intervalo de temperatura seleccionado. Los rendimientos obtenidos se sitúan entre un 60 y un 90 % según condiciones seleccionadas.

15

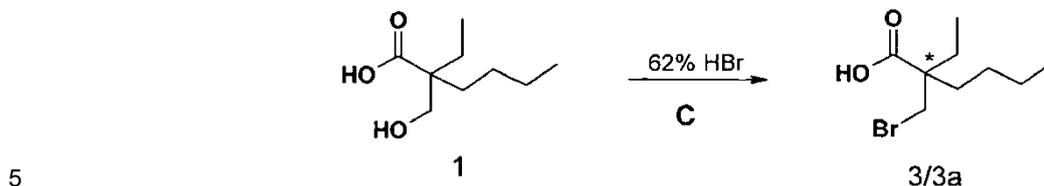


20 La obtención del racemato se consigue de modo análogo haciéndose reaccionar el compuesto de la fórmula 1, por ejemplo, con ácido bromhídrico, análogamente a las condiciones citadas con anterioridad.

Los compuestos de la fórmula 3 y 3a, o bien sus mezclas, se separan a continuación de la mezcla de reacción

mediante elaboración acuosa y extracción con un disolvente apropiado, a modo de ejemplo acetato de etilo o diclorometano. Una purificación se puede llevar a cabo con ayuda de una destilación en vacío.

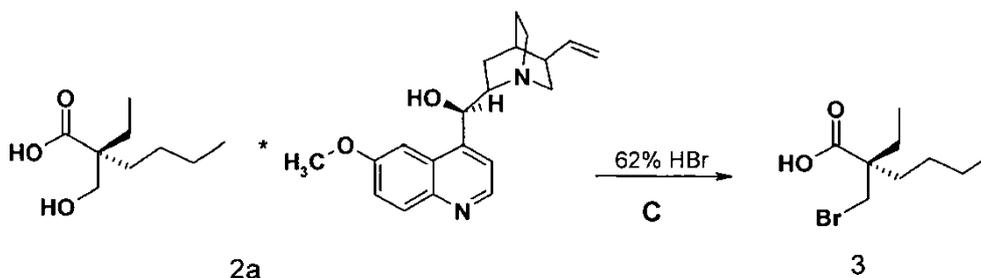
Además, los compuestos de la fórmula 3 y 3a, o bien sus mezclas, se pueden obtener según los procedimientos conocidos por la literatura.



Mitsuda, Masaru; Oguro, Kazumi; Watabe, Kazuhiko; Hayano, Tetsuji. Preparation of 2-substituted-2-(hydroxymethyl)carboxylic acids (esters) and their intermediates. ; Jpn. Kokai Tokyo Koho (2006), JP 2006219404

Crocq, Veronique; Roussel, Patrick. Process for preparation of new chiral compounds derived from esters of hexanoic acid, and their use in the synthesis of the chiral 2-(bromomethyl)-2-ethylhexanoic acid.; FR 2849024

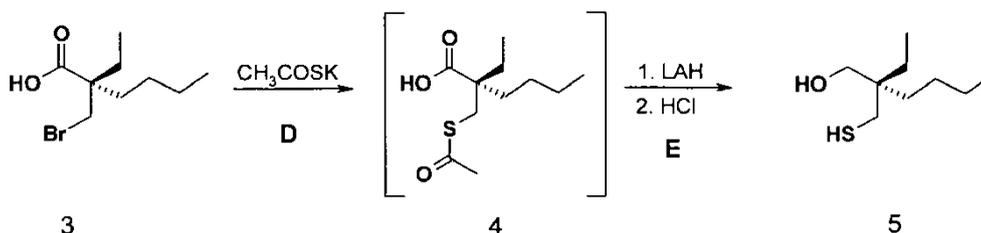
10 Alternativamente, el compuesto de la fórmula 3 o 3a se puede obtener directamente a partir de las sales, como por ejemplo 2a, 2b y 2d, análogamente a las condiciones descritas.



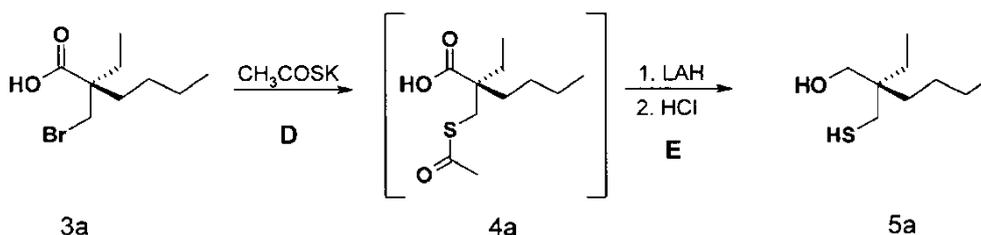
15 El compuesto de la fórmula 5 se puede obtener, a modo de ejemplo, haciéndose reaccionar el bromuro del compuesto de la fórmula 3, por ejemplo con tioacetato potásico, en un disolvente o una mezcla de disolventes apropiados, como por ejemplo tolueno o acetona. En este caso, la temperatura de reacción asciende de 0°C a 100°C, preferentemente de 20°C a 40°C. El tiempo de reacción se sitúa en general en 2 a 24 horas, según composición de la mezcla y del intervalo de temperaturas seleccionado. Los compuestos de la fórmula 4 obtenidos se separan a continuación de la mezcla de reacción mediante elaboración acuosa y extracción con un disolvente apropiado, a modo de ejemplo acetato de etilo o diclorometano. Preferentemente, el producto de reacción no se aísla, sino que se reduce directamente en un disolvente o una mezcla de disolventes apropiados, como por ejemplo THF/tolueno, con un agente reductor, como por ejemplo hidruro de litio y aluminio (LAH), para dar el compuesto de la fórmula 5. En este caso, la temperatura de reacción asciende de 0°C a 100°C, preferentemente a 0°C hasta 40°C. Tras elaboración acuosa y extracción con un disolvente apropiado, a modo de ejemplo acetato de etilo, tolueno o diclorometano, el producto se separa de la mezcla de reacción. Una purificación se puede llevar a cabo con ayuda de una destilación en vacío.

20

25



La síntesis del compuesto de la fórmula 5a se consigue análogamente.

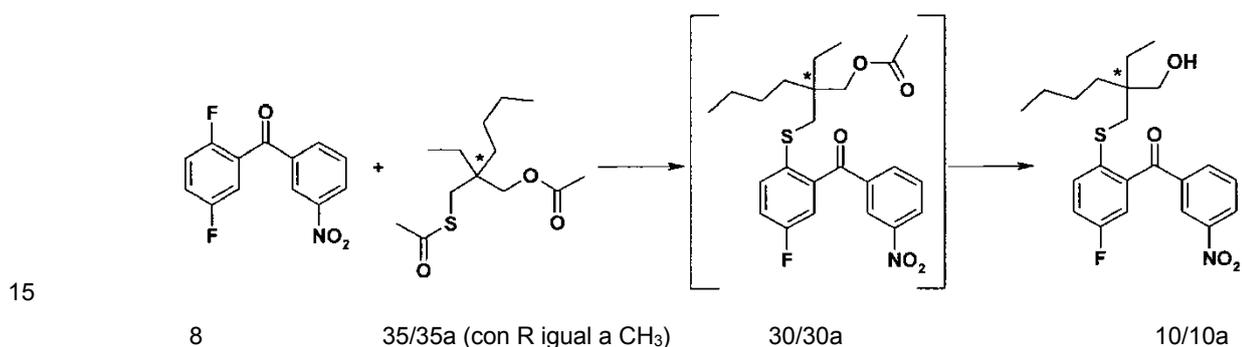


Además, una forma de realización de la invención se refiere también a pasos de reacción aislados, así como a productos intermedios de este procedimiento para la obtención del compuesto de la fórmula 10, que presenta los siguientes pasos:

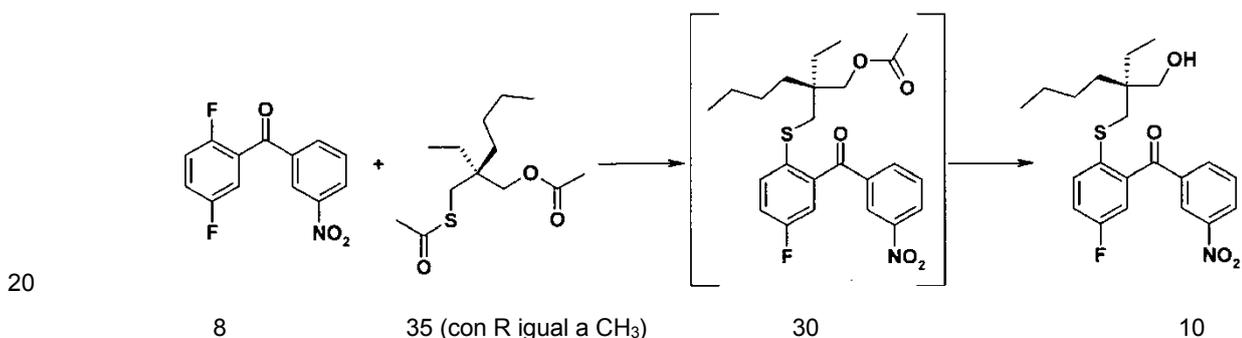
5 El compuesto de la fórmula 10 se puede obtener, a modo de ejemplo, haciéndose reaccionar el compuesto de la fórmula 8 con un tiol de la fórmula 35, en presencia de una base acuosa apropiada, como por ejemplo carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio.

En este caso, la temperatura de reacción asciende de 40°C a 140°C, preferentemente de 60°C a 120°C. El tiempo de reacción se sitúa en general en 3 a 24 horas, según composición de la mezcla e intervalo de temperatura seleccionado.

10 La mezcla de compuestos de la fórmula 30/30a y 10/10a obtenida se transforma completamente en el compuesto de la fórmula 10/10a mediante hidrólisis alcalina del compuesto de la fórmula 30/30a, por ejemplo con metilato sódico en metanol o en disolución metanólica de hidróxido potásico, y a continuación se separa de la mezcla de reacción mediante elaboración acuosa y extracción con un disolvente apropiado, a modo de ejemplo tolueno, acetato de etilo o diclorometano.



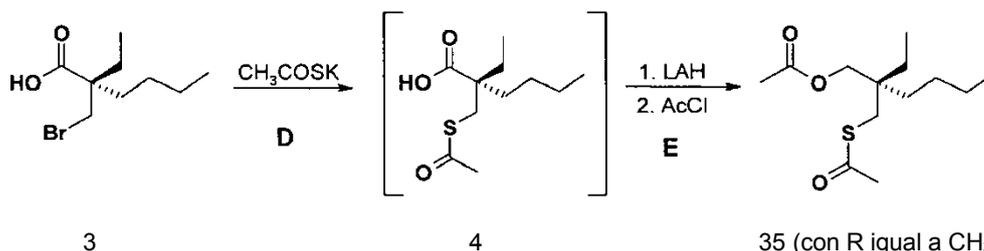
El asterisco en un átomo de carbono en el compuesto de la fórmula 10 significa que el respectivo átomo de carbono es quiral, y el compuesto se presenta como enantiómero R, o bien S, o como mezcla de ambos enantiómeros.



25 El compuesto 10 o 10a se obtiene preferentemente en forma enantioméricamente pura, como por ejemplo mediante reacción del compuesto de la fórmula 8 con el compuesto de la fórmula 35, bajo las condiciones de reacción indicadas. La obtención del compuesto de la fórmula 10a se consigue análogamente mediante reacción del compuesto de la fórmula 5a.

30 El compuesto de la fórmula 35 se puede obtener, a modo de ejemplo, haciéndose reaccionar el bromuro del compuesto de la fórmula 3, por ejemplo con tioacetato potásico en un disolvente o una mezcla de disolventes apropiados, como por ejemplo tolueno o acetona. En este caso, la temperatura de reacción asciende de 0°C a 100°C, preferentemente de 20°C a 40°C. El tiempo de reacción se sitúa en general en 2 a 24 horas, según composición de la mezcla y del intervalo de temperaturas seleccionado. Los compuestos de la fórmula 4 obtenidos se separan a continuación de la mezcla de reacción mediante elaboración acuosa y extracción con un disolvente apropiado, a modo de ejemplo acetato de etilo o diclorometano. Preferentemente, el producto de reacción no se aísla, sino que se reduce directamente en un disolvente o una mezcla de disolventes apropiados, como por ejemplo THF/tolueno, con un agente reductor, como por ejemplo hidruro de litio y aluminio, para dar el compuesto de la fórmula 5. En este caso, la temperatura de reacción asciende de 0°C a 100°C, preferentemente de 0°C a 40°C. Tras elaboración acuosa y extracción con un disolvente apropiado, a modo de ejemplo acetato de etilo, tolueno o diclorometano, el producto se hace reaccionar con un cloruro de ácido o anhídrido de ácido bajo condiciones conocidas por la literatura. Preferentemente, una vez efectuada la reducción, la mezcla de reacción se hidroliza

directamente con un halogenuro de ácido o anhídrido de ácido carboxílico, como por ejemplo cloruro de acetilo, o bien anhídrido acético, y a continuación se elabora en medio acuoso. Una purificación se puede llevar a cabo con ayuda de una destilación en vacío.

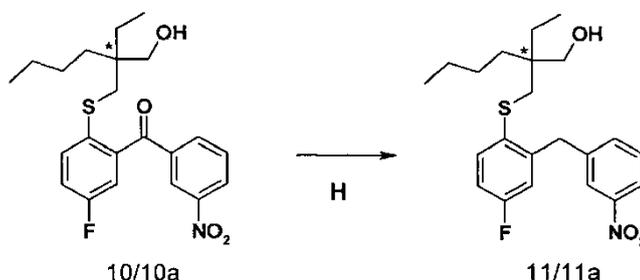


La obtención del compuesto de la fórmula 35a, o bien de la mezcla de 35/35a, se consigue análogamente a las condiciones citadas para el compuesto de la fórmula 35.

Además, una forma de realización de la invención se refiere también a los pasos de reacción aislados, así como a productos intermedios de este procedimiento para la obtención de los compuestos de la fórmula 15, 15a, 15b y 15c, que presenta los siguientes pasos:

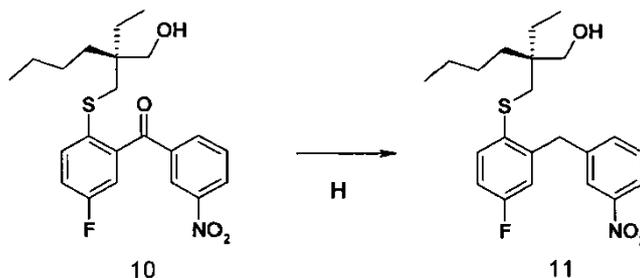
El compuesto de la fórmula 11/11a se puede obtener, a modo de ejemplo, haciéndose reaccionar el compuesto de la fórmula 10/10a con un agente reductor apropiado, como por ejemplo ácido hidrofosforoso/yodo, borhidruro sódico/cloruro de aluminio-(III), trietilsilano/ácido trifluoroacético, dicloruro de isobutilaluminio, butilsilano/trifluoruro bórico, polihidroximetilsilano (PHMS) o trietilsilano/trifluoruro bórico, sin o en un disolvente apropiado, como por ejemplo tolueno, THF, metil-THF o dimetoxietano. En este caso, la temperatura de reacción asciende de 20°C a 120°C, preferentemente de 40°C a 80°C.

El tiempo de reacción se sitúa en general en 2 a 12 horas, según composición de la mezcla e intervalo de temperatura seleccionado. El compuesto de la fórmula 11/11a obtenido se separa a continuación de la mezcla de reacción mediante elaboración acuosa y extracción con un disolvente apropiado, a modo de ejemplo tolueno, acetato de etilo, metil-terc-butiléter o diclorometano.



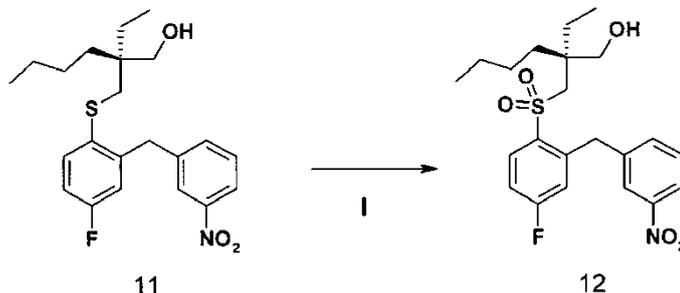
El asterisco en un átomo de carbono en los compuestos de la fórmula 10/10a y 11/11a significa que el respectivo átomo de carbono es quiral, y los compuestos se presentan como enantiómero R, o bien S, o como mezcla de ambos enantiómeros.

La obtención del compuesto de la fórmula 11 se consigue análogamente a las condiciones citadas para los compuestos de la fórmula 11/11a.



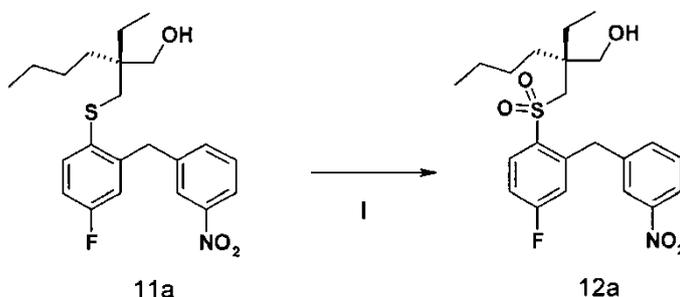
El compuesto de la fórmula 12 se puede obtener, a modo de ejemplo, haciéndose reaccionar el compuesto de la fórmula 11 con un agente reductor apropiado, como por ejemplo perborato sódico, peróxido de hidrógeno/wolframato sódico, peróxido de hidrógeno/oxidocloruro de molibdeno-(IV), oxona o peróxido de hidrógeno/acetónitrilo/etanol en un disolvente apropiado, como por ejemplo tolueno, THF, metil-THF o

dimetoxietano. En este caso, la temperatura de reacción asciende de 0°C a 120°C, preferentemente de 20°C a 80°C.

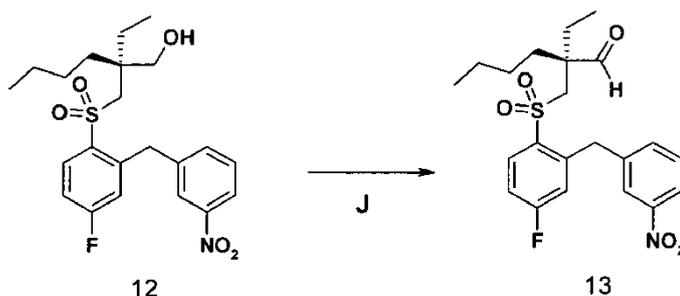


- 5 El tiempo de reacción se sitúa en general en 2 a 12 horas, según composición de la mezcla e intervalo de temperatura seleccionado. El compuesto de la fórmula 12 obtenido se separa a continuación de la mezcla de reacción mediante elaboración acuosa y extracción con un disolvente apropiado, a modo de ejemplo tolueno, acetato de etilo, metil-terc-butiléter o diclorometano.

La obtención del compuesto de la fórmula 12a se consigue análogamente a las condiciones citadas para el compuesto de la fórmula 12.

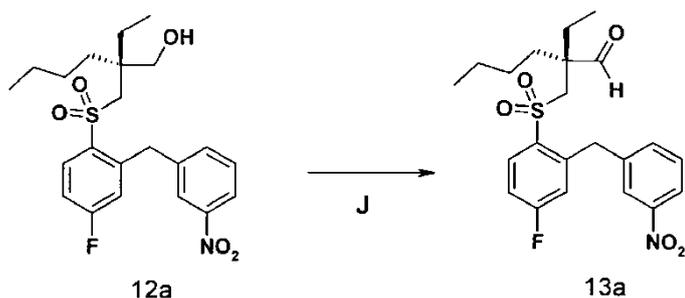


- 10 El compuesto de la fórmula 13 se puede obtener, a modo de ejemplo, haciéndose reaccionar el compuesto de la fórmula 12 con un agente oxidante apropiado, como por ejemplo cloruro de oxalilo/DMSO, complejo trióxido de azufre/piridina/DMSO, dicromato de piridinio, peryodano o hipocloruro sódico/TEMPO, en un disolvente o una mezcla de disolventes apropiados, como por ejemplo tolueno, THF, metil-THF, agua o dimetoxietano. En este caso, la temperatura de reacción asciende de 0 °C a 100 °C, preferentemente de 0 °C a 40 °C.

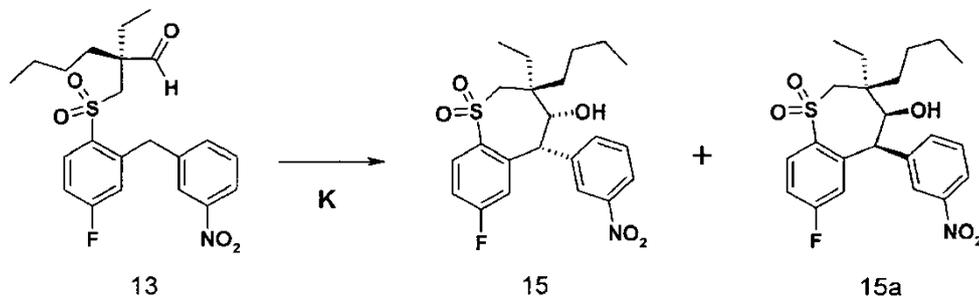


- 15 El tiempo de reacción se sitúa en general en 1 a 4 horas, según composición de la mezcla e intervalo de temperatura seleccionado. El compuesto de la fórmula 13 obtenido se separa a continuación de la mezcla de reacción mediante elaboración acuosa y extracción con un disolvente apropiado, a modo de ejemplo tolueno, acetato de etilo, metil-terc-butiléter o diclorometano.

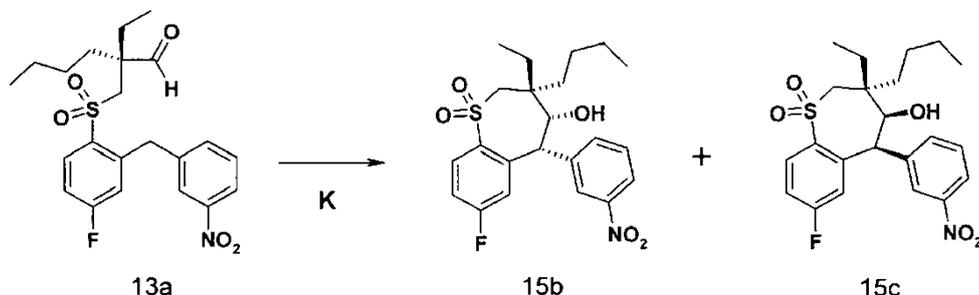
- 20 La obtención del compuesto de la fórmula 13a se consigue análogamente a las condiciones citadas para el compuesto de la fórmula 13.



- 5 El compuesto de la fórmula 15 se puede obtener, a modo de ejemplo, haciéndose reaccionar el compuesto de la fórmula 13 con una base apropiada, como por ejemplo carbonato potásico, carbonato de cesio, DBU, etilato sódico, o bien potásico, o terc-butolato sódico, o bien potásico, en un disolvente apropiado, como por ejemplo 2-propanol, tolueno, THF, metil-THF o dimetoxietano. En este caso, la temperatura de reacción asciende de -70 °C a 80 °C, preferentemente de -20 °C a 25 °C. La mezcla de isómeros obtenida se puede separar a continuación a través de procedimientos cromatográficos, como por ejemplo cromatografía en gel de sílice y tolueno/acetato de etilo como fase móvil, o cristalización fraccionada.

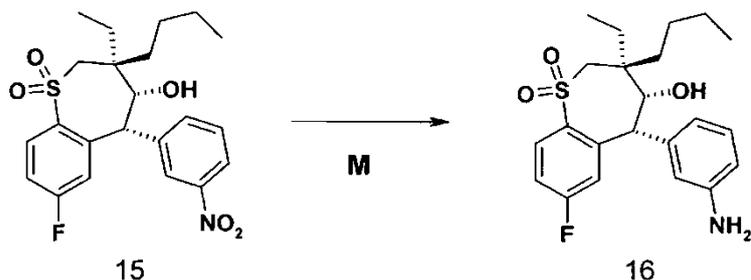


- 10 La obtención de los compuestos de la fórmula 15b y 15c se consigue análogamente a las condiciones citadas para el compuesto de la fórmula 15 y 15a.

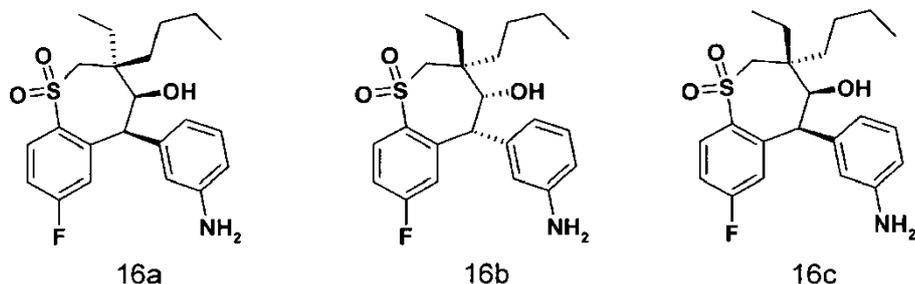


Además, una forma de realización de la invención se refiere también a los pasos de reacción aislados, así como a productos intermedios del procedimiento para la obtención de compuestos de las fórmulas 17, 17a, 17b y 17c.

- 15 El compuesto de la fórmula 16 se puede obtener, a modo de ejemplo, haciéndose reaccionar el compuesto de la fórmula 15 con un agente reductor apropiado, como por ejemplo hidrógeno/paladio sobre carbón activo, en un disolvente apropiado, como por ejemplo metanol, etanol, 2-propanol, diclorometano, tolueno, THF, metil-THF o dimetoxietano. En este caso, la temperatura de reacción asciende de 0 °C a 80 °C, preferentemente de 20 °C a 50 °C.
- 20 El tiempo de reacción se sitúa en general en 2 a 12 horas, según composición de la mezcla e intervalo de temperatura seleccionado.

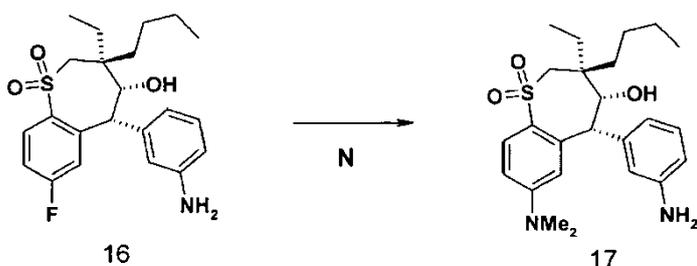


La obtención de los compuestos de la fórmula 16a, 16b y 16c, o bien sus mezclas, e consigue análogamente a las condiciones citadas para el compuesto de la fórmula 16.

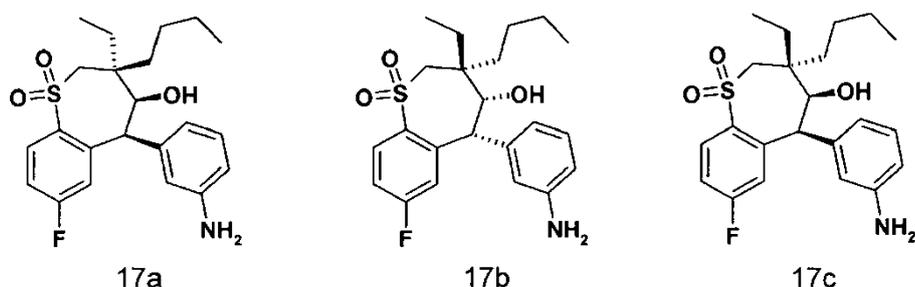


5 El compuesto de la fórmula 17 (no parte de la invención) se puede obtener, a modo de ejemplo, haciéndose reaccionar el compuesto de la fórmula 16 con dimetilamina en un disolvente apropiado, como por ejemplo metanol, etanol, 2-propanol, tolueno, THF, metil-THF o dimetoxietano. En este caso, la temperatura de reacción asciende de 60°C a 140 °C, preferentemente de 80 °C a 120 °C.

10 El tiempo de reacción se sitúa en general en 4 a 24 horas, según composición de la mezcla e intervalo de temperatura seleccionado. El compuesto de la fórmula 17 obtenido se cristaliza a continuación con un disolvente o una mezcla de disolventes apropiados, a modo de ejemplo metanol, etanol, 2-propanol, metil-terc-butiléter o diisopropiléter, a partir de la mezcla de reacción.



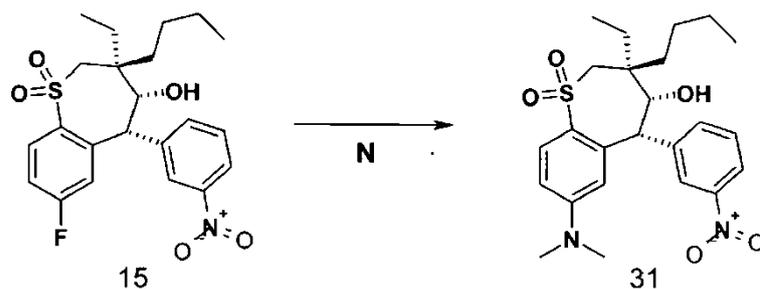
La obtención de los compuestos de la fórmula 17a, 17b y 17c, o bien sus mezclas, se consigue análogamente a las condiciones citadas para el compuesto de la fórmula 17.



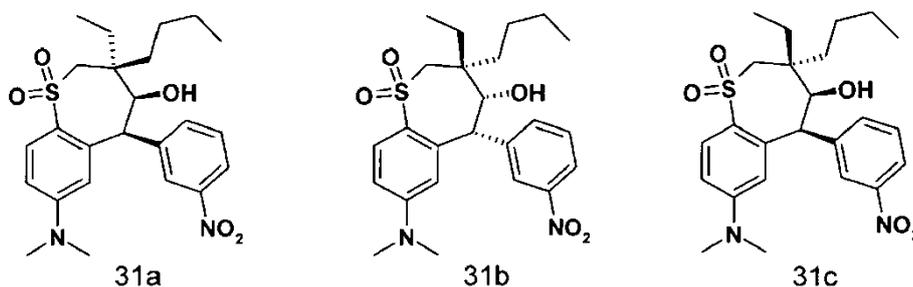
15 Alternativamente, el procedimiento para dar el compuesto 17, o bien 17a/17b y 17c, se puede dirigir como sigue:

20 El compuesto de la fórmula 31 se puede obtener, a modo de ejemplo, haciéndose reaccionar el compuesto de la fórmula 15 con dimetilamina en un disolvente apropiado, como por ejemplo metanol, etanol, 2-propanol, tolueno, THF, metil-THF o dimetoxietano. En este caso, la temperatura de reacción asciende a 60°C hasta 140 °C, preferentemente de 80 °C a 120 °C.

El tiempo de reacción se sitúa en general en 4 a 24 horas, según composición de la mezcla e intervalo de temperatura seleccionado. El compuesto de la fórmula 31 obtenido se cristaliza a continuación con un disolvente o una mezcla de disolventes apropiados, a modo de ejemplo metanol, etanol, 2-propanol, metil-terc-butiléter o diisopropiléter, a partir de la mezcla de reacción, o se hace reaccionar ulteriormente sin purificación.



La obtención de los compuestos de la fórmula 31a, 31b y 31c, o bien sus mezclas, se consigue análogamente a las condiciones citadas para el compuesto de la fórmula 31.

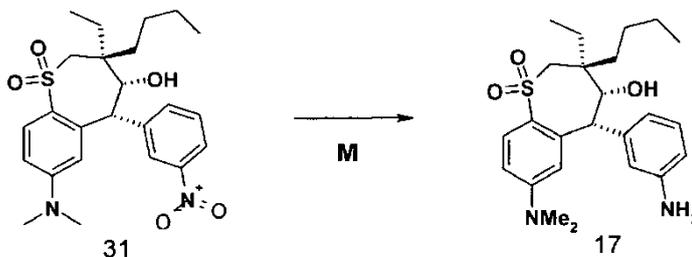


5

El compuesto de la fórmula 17 se puede obtener, a modo de ejemplo, haciéndose reaccionar el compuesto de la fórmula 31 con un agente reductor apropiado, como por ejemplo hidrógeno/paladio sobre carbono activo en disolvente apropiado, como por ejemplo metanol, etanol, 2-propanol, diclorometano, tolueno, THF, metil-THF o dimetoxietano. En este caso, la temperatura de reacción asciende de 0 °C a 80 °C, preferentemente de 20 °C a 50 °C.

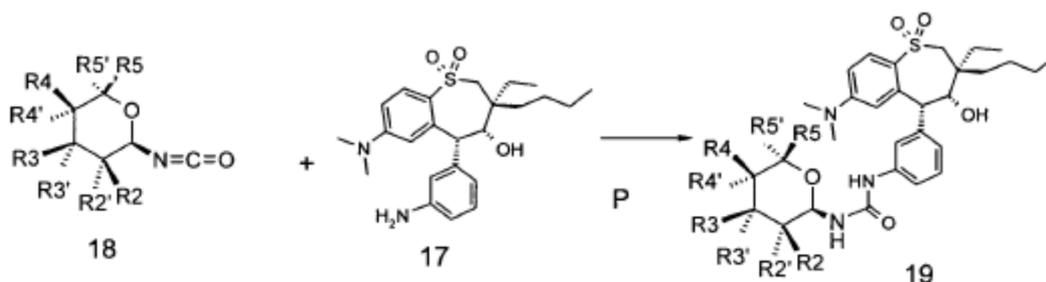
10

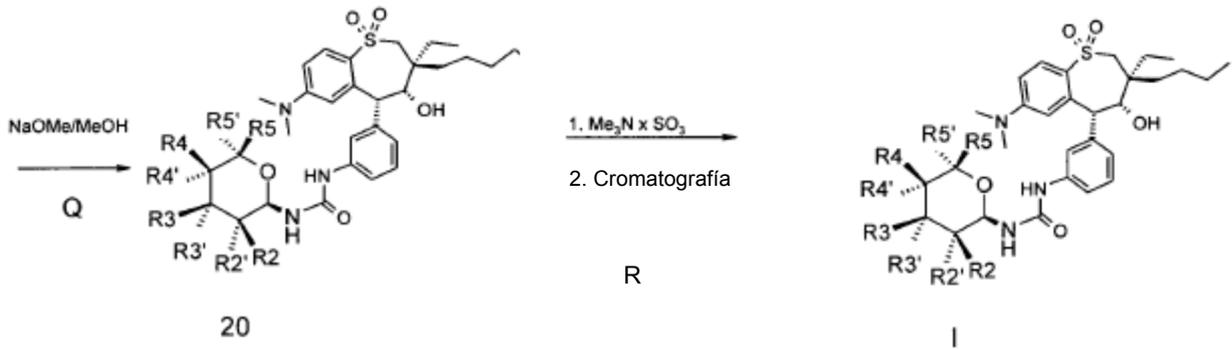
El tiempo de reacción se sitúa en general en 2 a 12 horas, según composición de la mezcla e intervalo de temperatura seleccionado. El compuesto de la fórmula 17 obtenido se cristaliza a continuación con un disolvente o una mezcla de disolventes apropiados, a modo de ejemplo metanol, etanol, 2-propanol, metil-terc-butiléter o diisopropiléter, a partir de la mezcla de reacción.



15

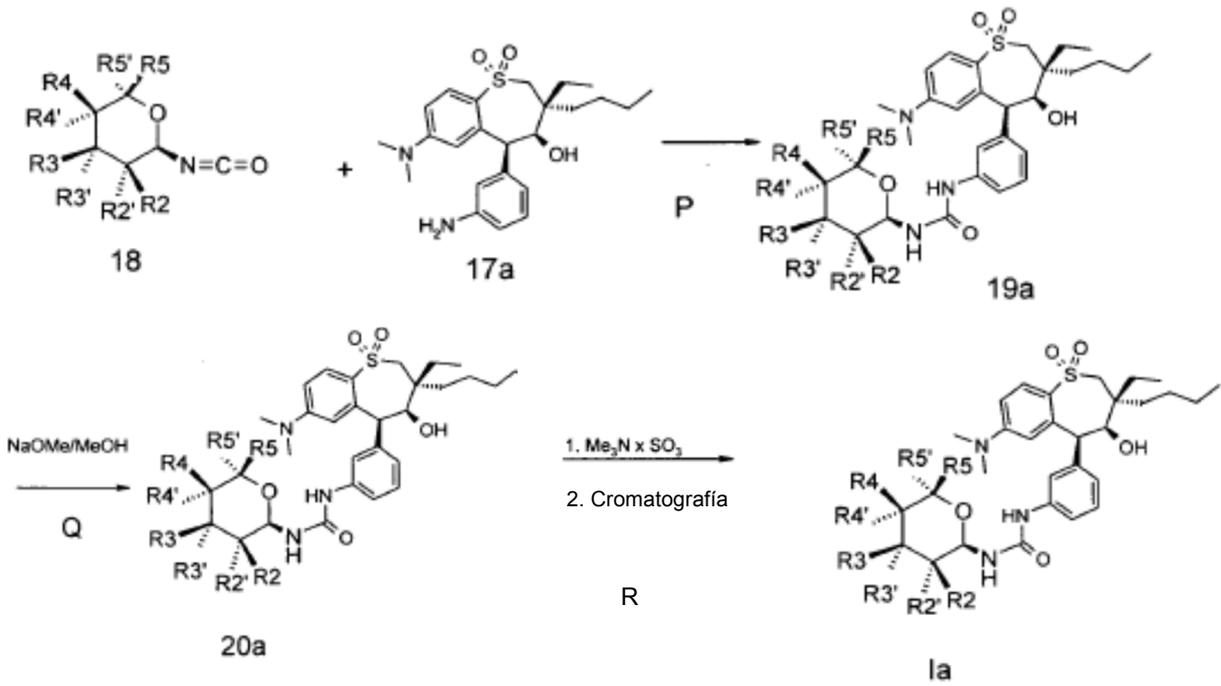
El compuesto 17 se puede utilizar ulteriormente para la obtención de compuestos de la fórmula I de la siguiente manera.



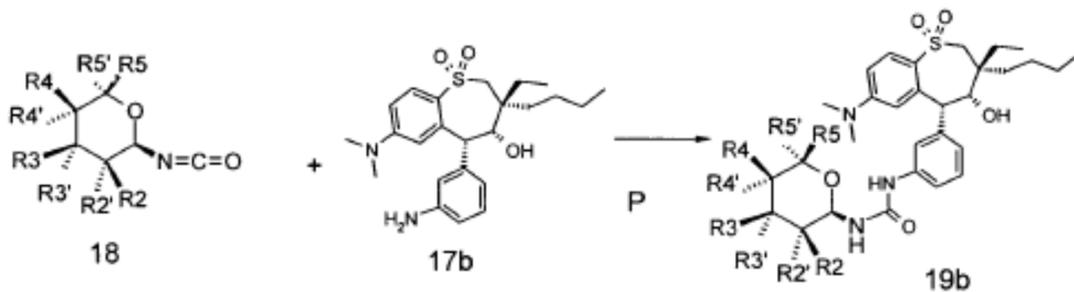


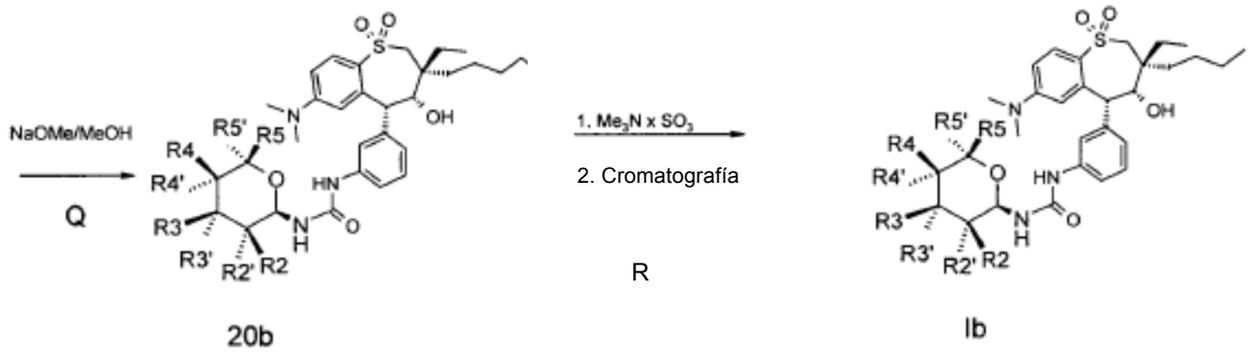
El compuesto 17a se puede utilizar ulteriormente para la obtención del compuesto de la fórmula Ia de la siguiente manera.

5

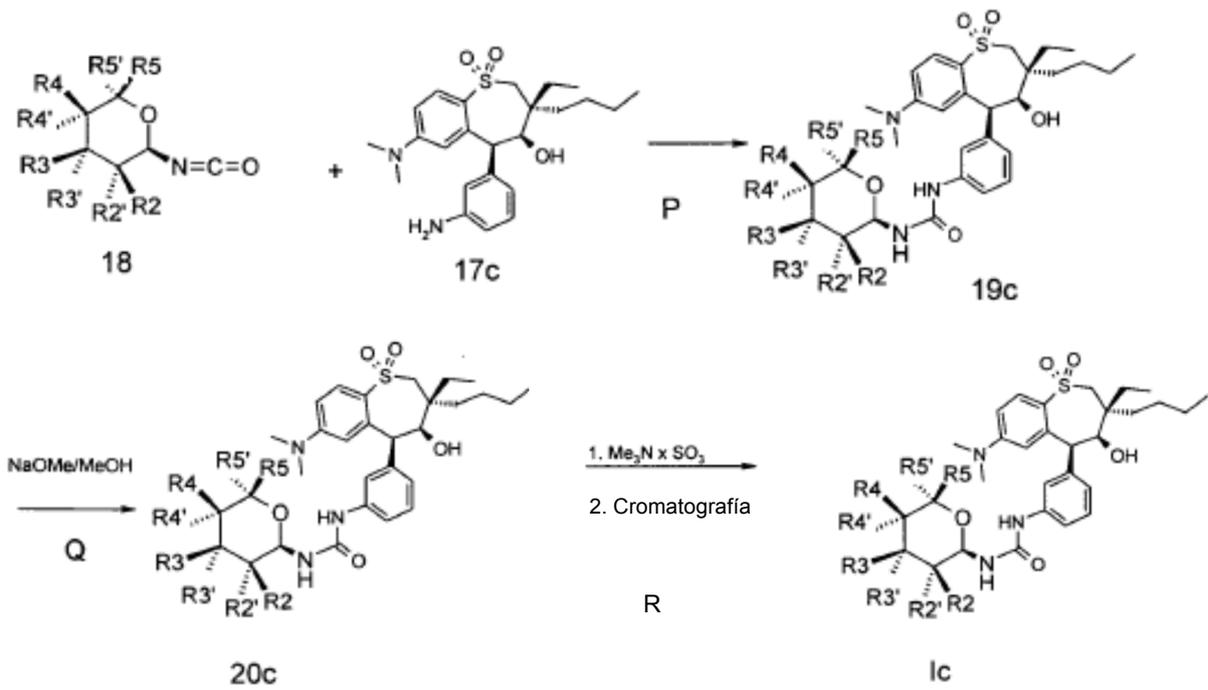


El compuesto 17b se puede utilizar ulteriormente para la obtención del compuesto de la fórmula Ib de la siguiente manera.

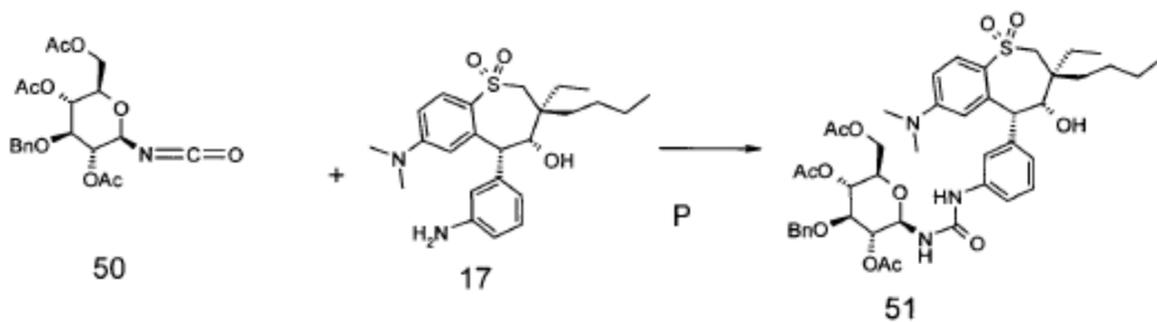


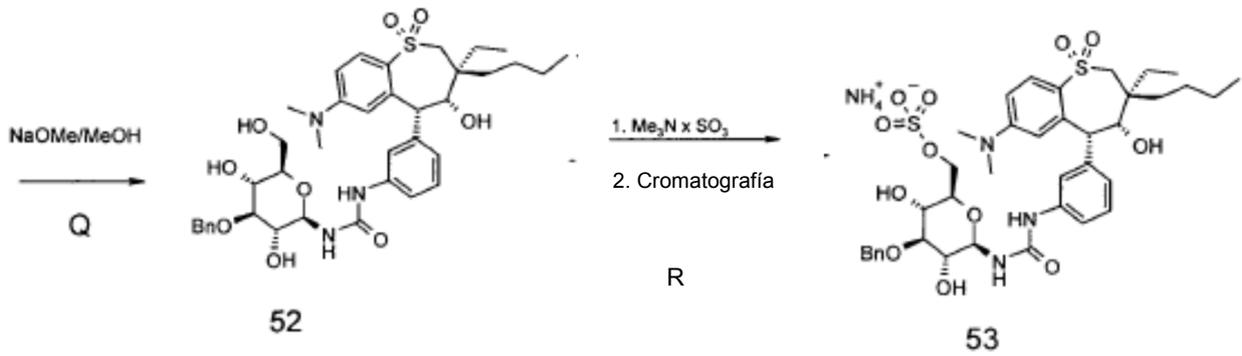


El compuesto 17c se puede utilizar ulteriormente para la obtención del compuesto de la fórmula 1c de la siguiente manera.

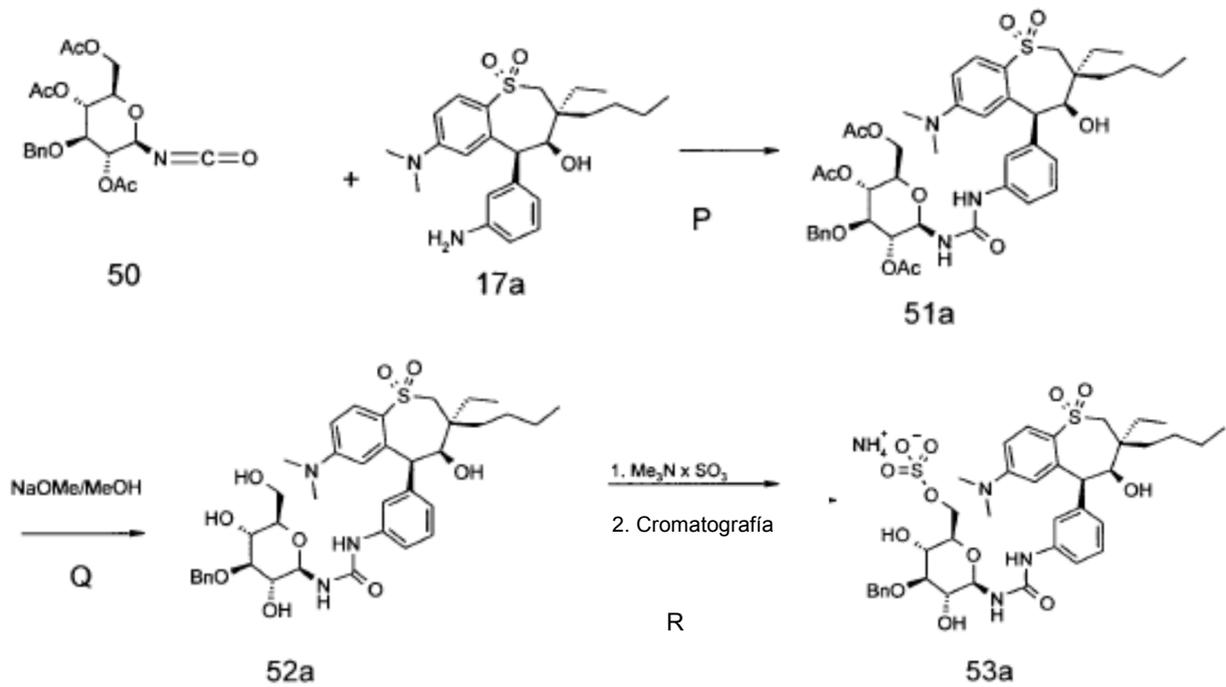


En una forma de realización preferente, el compuesto 17 se utiliza para la obtención del compuesto 53.



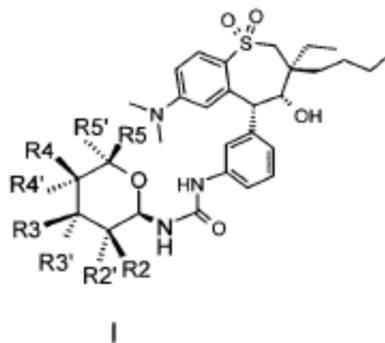


La obtención del compuesto 53a se consigue, por ejemplo, de modo análogo:



Los ejemplos enumerados a continuación sirven para la explicación de la invención, pero sin limitar la misma. Los compuestos indicados en la tabla se pueden obtener según el anterior procedimiento.

Tabla 1:



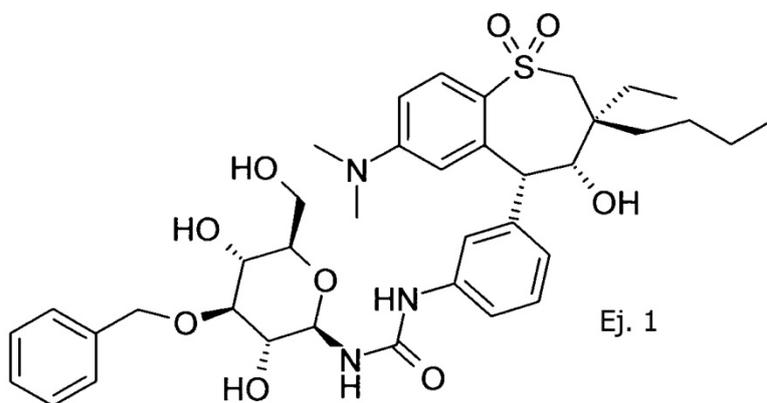
Ej.	R2, R2'	R3, R3'	R4, R4'	R5, R5'
1	OH, H	OBn, H	OH, H	CH ₂ OH, H
2	OH, H	OBn, H	OH, H	CH ₂ OH, H
3	OH, H	OBn, H	OH, H	CH ₂ OBn, H
4	OH, H	OBn, H	OH, H	CH ₂ OSO ₂ OH, H
5	OH, H	OBn, H	OSO ₂ OH, H	CH ₂ OSO ₂ OH, H
6	OH, H	OBn, H	OH, H	CH ₂ OSO ₂ OH, H

Et = etilo, Bu = n-butilo, Bn = bencilo

A continuación se describe detalladamente la obtención de algunos ejemplos, los demás compuestos de la fórmula I, la, lb y lc se obtuvieron análogamente:

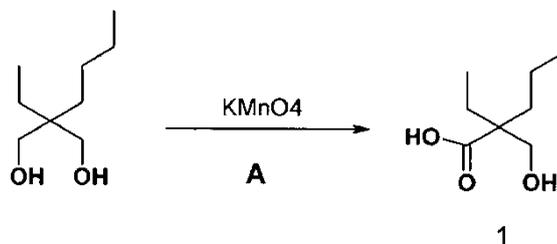
Parte experimental:

5 Ejemplo 1 (fórmula 52)

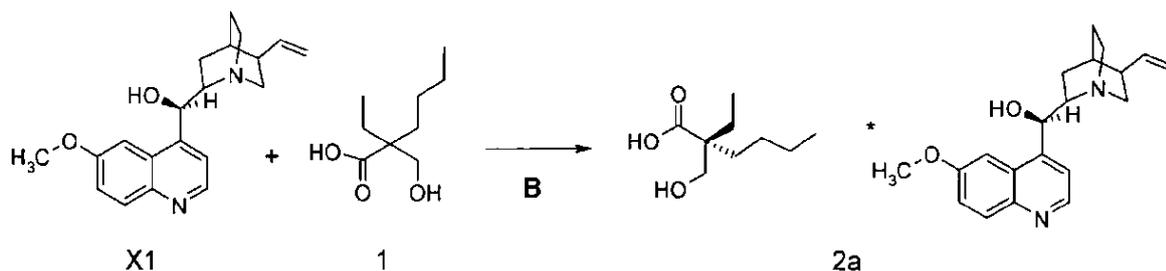


Síntesis del ejemplo 1:

Paso de procedimiento A



10 Paso de procedimiento B



5 Se suspenden 35,5 g (204 mmoles) de ácido carboxílico de la fórmula 1 y 63 g (194 mmoles; 0,95 eq.) de quinina en 440 ml de acetato de n-butilo y 220 ml de n-heptano. La mezcla se calienta a 90°C y se agita 15 minutos a esta temperatura. A continuación se enfría a 55°C, después a temperatura ambiente en el intervalo de 12 horas, y se separa de la sal de quinina cristalizada de la fórmula 1 2a por filtración.

Rendimiento: 62 g (52%)

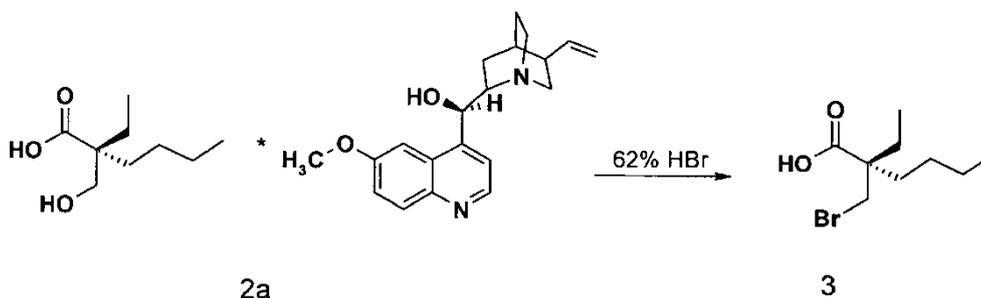
ee: 58% (RT: 6 minutos; Chiralpak AD 250 x 4,6; n-heptano/etanol 25:1; 30°C)

10 Se disuelven 62 g de sal de quinina de la fórmula 2a en 400 ml de acetato de n-butilo y 400 ml de n-heptano a 100 hasta 110°C, y se enfría lentamente a temperatura ambiente durante la noche. Se separa del producto sólido precipitado de la fórmula 2a mediante succión, y se seca en vacío.

Rendimiento: 43 g (70%)

ee: 94% (RT: 6 minutos; Chiralpak AD 250 x 4,6; n-heptano/etanol 25:1; 30°C)

Paso de procedimiento C:



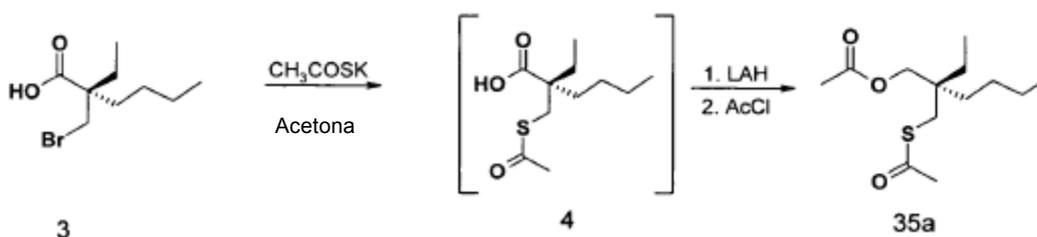
15 Se agitan 26 g de sal de quinina de la fórmula 2a en 110 ml de HBr al 62 % durante 12 horas a 100°C. Después de esto, la reacción es completa (DC acetato de etilo/n-heptano 1:1). La disolución se enfría y se mezcla con 100 ml de agua y 100 ml de tolueno. La fase acuosa se separa y la fase de tolueno se seca y se separa por destilación en vacío. El ácido carboxílico de la fórmula 3 se purifica a 2 mbar y 140°C de temperatura de camisa a través de una destilación de vía corta.

20

Rendimiento: 11,1 g (90%)

¹H-RMN (CDCl₃): 3,83 (s, 2H); 2,98 (s, 2H); 2,32 (s, 3H); 2,15 (s, 3H); 1,6 - 1,8 (m, 4H); 1,1 - 1,4 (m, 4H); 0,85 (t, 3H); 0,8 (t, 3H)

Paso de procedimiento alternativo para dar el compuesto 35a con R igual a metilo.



25

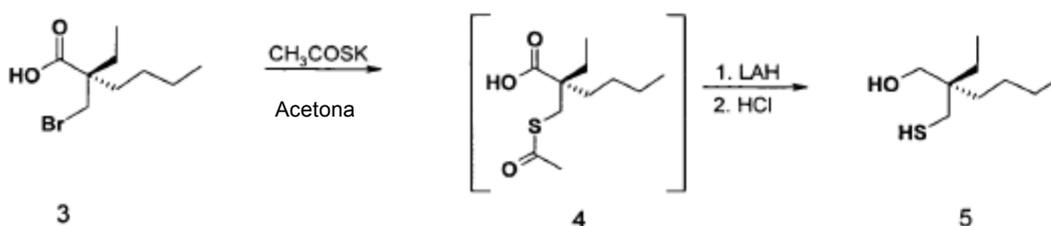
Se suspenden 64 g (0,56 moles; 1,12 eq.) de tioacetato potásico en 400 ml de acetona.

Se añadieron 118,57 g (0,5 moles) de bromuro de la fórmula 3, disueltos en 100 ml de acetona, y se agitó la disolución durante 4 horas a temperatura ambiente. La suspensión se diluye con 1500 ml de tolueno y se filtra a través de 100 g de gel de sílice. El filtrado se concentra por evaporación en vacío hasta un volumen de 1000 ml, se enfría a 0°C, y se mezcla lentamente con 750 ml (0,75 moles) de una disolución de LAH 1M en THF. La disolución se agita durante 1-2 horas a 0°C y durante la noche a RT. La disolución se enfría a 10°C y se mezcla lentamente con 225 ml de cloruro de acetilo. Se agita adicionalmente 1 hora, y a continuación se mezcla con 250 ml de tolueno y 500 ml de agua. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae de nuevo con 200 ml de tolueno. Las fases de tolueno reunidas se secan sobre sulfato sódico, y el disolvente se separa por destilación en vacío. Se obtuvo el compuesto de la fórmula 35a (R igual a metilo).

Rendimiento: 123 g (90%)

¹H-RMN (CDCl₃): 3,83 (s, 2H); 2,98 (s, 2H); 2,32 (s, 3H); 2,15 (s, 3H); 1,6 - 1,8 (m, 4H); 1,1 - 1,4 (m, 4H); 0,85 (t, 3H); 0,8 (t, 3H)

Pasos de procedimiento D y E:



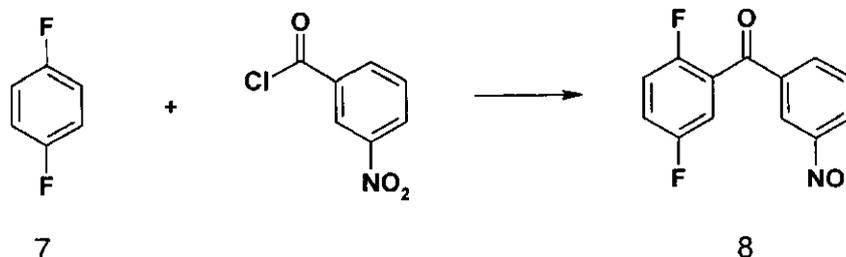
Se suspenden 64 g (0,56 moles; 1,12 eq.) de tioacetato potásico en 400 ml de acetona.

Se añadieron 118,57 g (0,5 moles) de bromuro de la fórmula 3, disueltos en 100 ml de acetona, y se agitó la disolución durante 4 horas a temperatura ambiente. La suspensión se diluye con 1500 ml de tolueno y se filtra a través de 100 g de gel de sílice. El filtrado se concentra por evaporación en vacío hasta un volumen de 1000 ml, se enfría a 0°C, y se mezcla lentamente con 750 ml (0,75 moles) de una disolución de LAH 1M en THF. La disolución se agita durante 1-2 horas a 0°C y durante la noche a RT. La disolución se enfría a 10°C y se mezcla lentamente con 770 ml de ácido clorhídrico 2N. Se agita adicionalmente 1 hora, y a continuación se diluye con 250 ml de tolueno. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae de nuevo con 200 ml de tolueno. Las fases de tolueno reunidas se secan sobre sulfato sódico, y el disolvente se separa por destilación en vacío. Se obtuvo el compuesto de la fórmula 5.

Rendimiento: 103 g (90%)

¹H-RMN (CDCl₃): 3,83 (s, 2H); 2,98 (s, 2H); 1,6 - 1,8 (m, 4H); 1,1 - 1,4 (m, 4H); 0,85 (t, 3H); 0,8 (t, 3H)

Paso de procedimiento F:



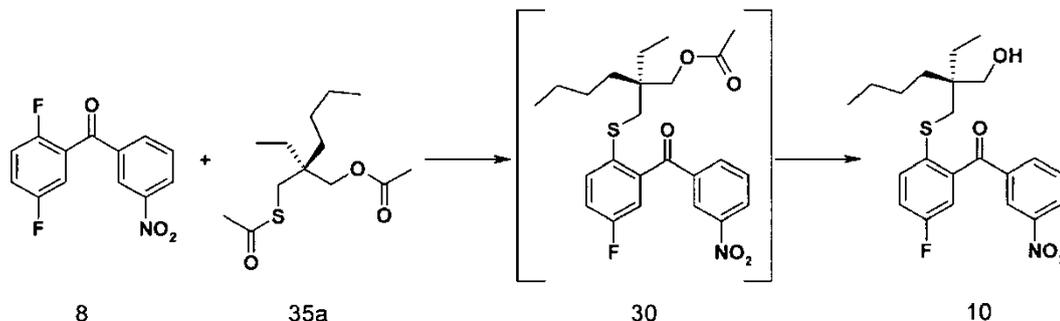
A una mezcla de 20 g de cloruro de 3-nitrobenzoilo y 54 ml de 1,4-difluorobenceno se añaden, en el intervalo de 30 minutos a 20°C de temperatura interna. 38,4 g de cloruro de aluminio anhidro, en este caso la temperatura aumenta a 30°C. La mezcla de reacción se calienta durante 16 horas bajo reflujo. Después de esto, la reacción es completa (control por DC con tolueno/AcOEt/CH₃CO₂H 95:5:3).

La mezcla de reacción se enfría a 50°C y se mezcla con 40 ml de acetato de etilo. La suspensión se vierte sobre una mezcla de 180 ml de agua y 30 ml de ácido clorhídrico 2N. Las fases se separan, y la fase acuosa se extrae adicionalmente con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato sódico, y el disolvente se evapora en vacío. La 2,4-difluor-3'-nitrobenzofenona de la fórmula 8 se cristaliza a partir del residuo remanente con 2-propanol.

Rendimiento: 24,6 g (86,6%)

¹H-RMN (CDCl₃): 8,63 (s, 1H); 8,49 (d, 1H); 8,15 (d, 1H); 7,71 (t, 1H); 7,15 - 7,45 (m, 3H)

Paso de procedimiento alternativo con el compuesto 35a (R igual a metilo)

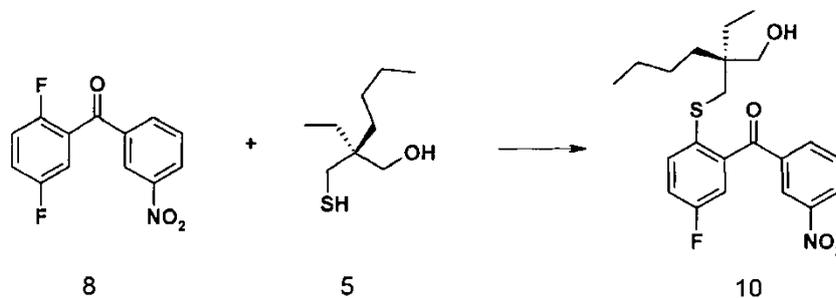


- 5 Se disuelven 14,4 g (1,15 eq.) de compuesto de la fórmula 8 y 1,9 g de bromuro de tetrabutilamonio en 80 ml de tolueno y 70 ml de una disolución de K₂CO₃ 2M. La mezcla se calienta bajo reflujo, y se mezcla en el intervalo de 24 horas con 14,5 g de compuesto de la fórmula 35a, disueltos en 30 ml de tolueno. La mezcla de reacción se calienta 12 horas más. A continuación se enfría a RT, se separan las fases, y la fase orgánica se destila brevemente para eliminar cantidades residuales de agua. Se añaden 10 ml de metanol y 2,5 ml de disolución de metilato sódico al 30 %
- 10 y se agita 1,5 horas. A continuación se concentra la disolución, y el producto se purifica mediante cromatografía (eluyente: diclorometano). Se obtuvo el compuesto de la fórmula 10.

Rendimiento: 10,1 g (57 %, referido al compuesto 35a)

¹H-RMN (CDCl₃): 8,53 (s, 1H); 8,49 (d, 1H); 8,15 (d, 1H); 7,71 (t, 1H); 7,60 -7,68 (m, 1H); 3,45 (d, 2H); 2,83 (s, 2H); 1,05 -1,35 (m, 8H); 0,85 (t, 3H); 0,75 (t, 3H)

- 15 Paso de procedimiento G:

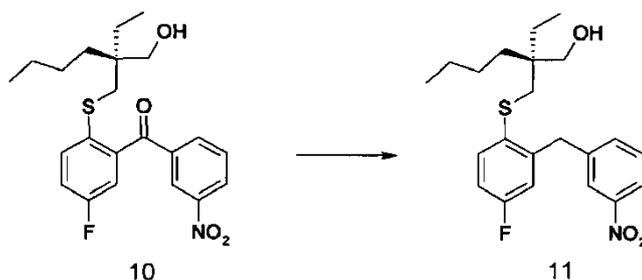


- 20 Se calientan 12,2 g (1,15 eq.) de compuesto de la fórmula 8, 1,6 g de bromuro de tetrabutilamonio y 2 g de K₂CO₃ en 120 ml de tolueno 8 horas bajo reflujo. A continuación se enfría a RT, se separan las fases, se concentra la disolución, y se purifica el producto mediante cromatografía (eluyente: diclorometano). Se obtuvo el compuesto de la fórmula 10.

Rendimiento: 6,9 g (46 %, referido al compuesto 35a, aceite amarillo claro)

¹H-RMN(CDCl₃): 8,53 (s, 1H); 8,49 (d, 1H); 8,15 (d, 1H); 7,71 (t, 1H); 7,60 -7,68 (m, 1H); 3,45 (d, 2H); 2,83 (s, 2H); 1,05 - 1,35 (m, 8H); 0,85 (t, 3H); 0,75 (t, 3H)

Paso de procedimiento H:

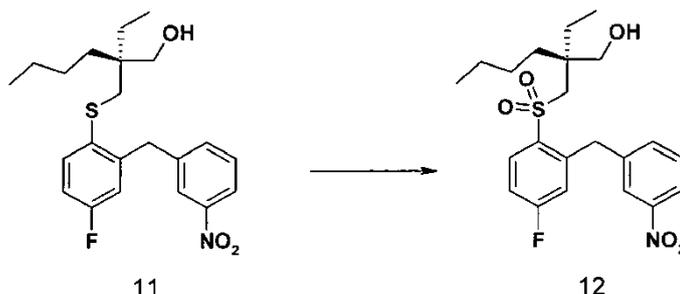


- Se agitan 11 g de compuesto de la fórmula 11, 20 g de trietilsilano y 25 g de complejo trifluoruro bórico-dietiléter durante 8 horas a 65°C de temperatura interna. Después de esto, la reducción es completa (DC: tolueno/acetato de etilo 10:1). La mezcla de reacción se enfría a RT y se mezcla lentamente con 50 ml de una disolución de carbonato sódico 2M. A continuación se añaden 100 ml de acetato de etilo, se concentra la fase orgánica por evaporación, y se purifica el producto, el compuesto de la fórmula 11, mediante cromatografía (eluyente: tolueno/acetato de etilo 10:1).

Rendimiento: 9,6 g (90,5%, aceite amarillo claro)

Rf = 0,4. C₂₂H₂₈FNO₃S (405,54). MS (M + H)⁺ = 406,54

Paso de procedimiento I:

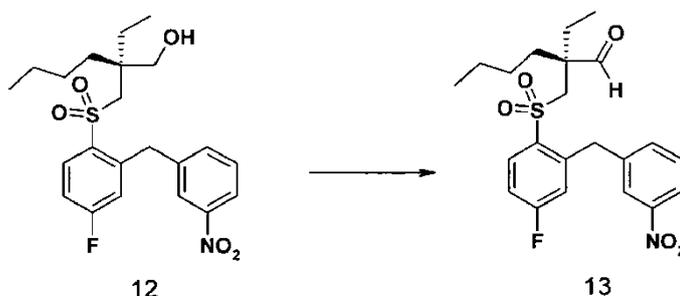


- 10 Se disuelven en agua 4 g de carbonato potásico y 12 g de compuesto de la fórmula 11 en 80 ml de etanol, 20 ml de acetonitrilo y 20 ml de agua. La disolución se enfría a 5°C y se mezcla con 24 ml de H₂O₂ al 30 % en el intervalo de 1 hora. La disolución se agita durante la noche, y se mezcla con 100 ml de agua para la precipitación del producto crudo. El producto crudo se separa por filtración, se lava con agua, y se cristaliza a partir de diisopropiléter. Se obtuvo el compuesto de la fórmula 12.

- 15 Rendimiento: 11,65g (90%)

¹H-RMN (CDCl₃): 8,05 - 8,15 (m, 3H); 7,55 - 7,65 (m, 2H); 7,08 - 7,15 (m, 1H); 6,90 - 7,00 (m, 1H); 4,60 (s, 2H); 3,60 - 3,75 (m, 2H); 2,95 (s, 2H); 1,05 - 1,45 (m, 8H); 0,85 (t, 3H); 0,75 (t, 3H)

Paso de procedimiento J:

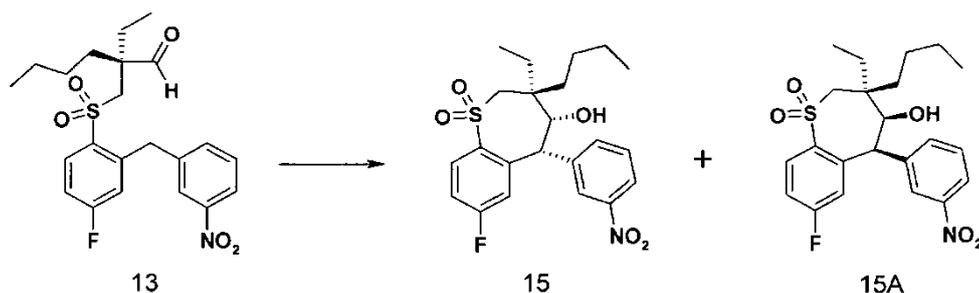


- 20 Se disuelven 11,75 g (27 moles) de compuesto de la fórmula 12 y 0,128g (0,022eq.) de 4-acetamido-TEMPO (4-acetamido-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo) en 160 ml de de diclorometano. Se añaden 1,5 g de NaBr (0,54eq.), disueltos en 25 ml de agua, y 4,45 kg (2eq.) de NaHCO₃, disueltos en 100 ml de agua. Se añaden con dosificación 20,1g (1,32 eq.) de un NaOCl al 12,9 % continuamente en el intervalo de 2 horas. La mezcla de reacción se agita adicionalmente 15 minutos más, y la reacción completa se controla a través de DC (heptano/acetato de etilo 2:1).
- 25 Tras elaboración acuosa se cristaliza el aldehído de la fórmula 13 con diisopropiléter.

Rendimiento: 10,5 g (90%)

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃): 9,45 (s, 1H); 8,05 - 8,15 (m, 3H); 7,55 - 7,65 (m, 2H); 7,08 - 7,15 (m, 1H); 6,90 - 7,00 (m, 1H); 4,60 (s, 2H); 3,20 (s, 2H); 1,55 - 2,05 (m, 4H); 1,05 - 1,35 (m, 4H); 0,85 (t, 3H); 0,75 (t, 3H)

Paso de procedimiento K y L:



5 Se mezcla una disolución de 9,3 g (21,4 mmoles) de aldehído de la fórmula 13 en 80 ml de THF a 0°C con 4,1 ml (0,18 eq.) de un 1M K₂CO₃ en THF, y se agita adicionalmente 1 hora a esta temperatura. La disolución de reacción se neutraliza con 0,25 g de ácido acético (4,1 mmoles, 0,18 eq.), y se concentra por evaporación en vacío. Ambos isómeros (los compuestos de las fórmulas 15 y 15A) se separan mediante cromatografía a través de gel de sílice (eluyente: tolueno/acetato de etilo 5:1).

Rendimiento en compuesto de la fórmula 15: 4,1 g (45 %, producto sólido amarillo claro)

R_f = 0,38. C₂₂H₂₆FNO₅S (435,52). MS (M + H)⁺ = 436,52

Rendimiento en compuesto de la fórmula 15A: 3,8 g (41 %, producto sólido amarillo claro)

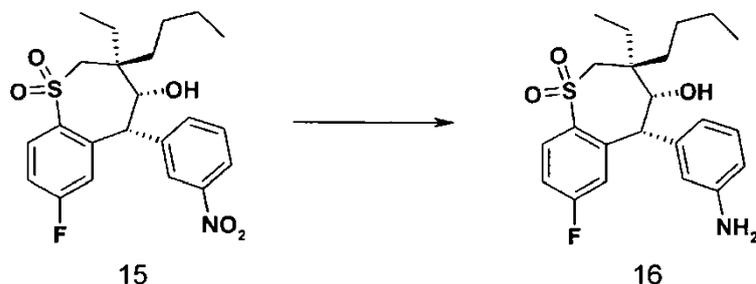
10 R_f = 0,49. C₂₂H₂₆FNO₅S (435,52). MS (M + H)⁺ = 436,52

Compuestos de las fórmulas 17 y 17A (no parte de la invención)

Método A:

Paso de procedimiento M:

Obtención del compuesto de la fórmula 16:



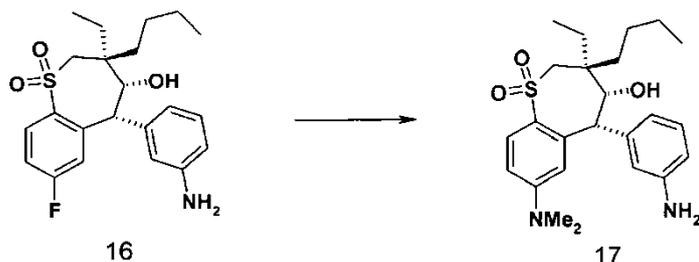
15 Se disuelven 4 g de compuesto de la fórmula 15 en 40 ml de diclorometano/etanol 1:1, se mezclan con 400 mg de Pd/C 5 %, y se hidrogenan hasta el final de la absorción de hidrógeno (3-4 horas) a 3 bar (control por DC: acetato de etilo/n-heptano 2:1). El catalizador se separa por filtración, y el disolvente se separa por destilación en vacío. Se obtuvo el compuesto de la fórmula 16.

20 Rendimiento: 3,7g (98%)

R_f = 0,48. C₂₂H₂₆FNO₃S (405,54). MS (M + H)⁺ = 406,54

Paso de procedimiento N:

Obtención del compuesto de la fórmula 17:



25 Se disponen 8 g de compuesto 16 en un depósito de presión, y se mezclan con 50 ml de una disolución de

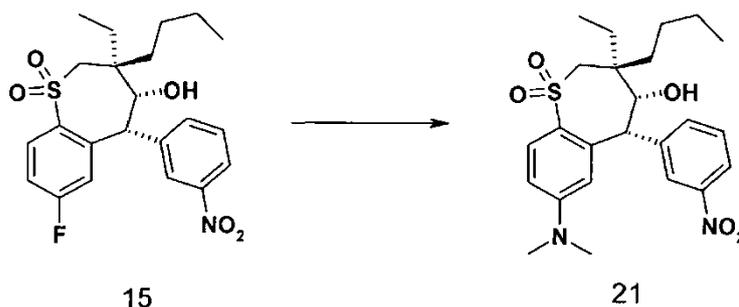
dimetilamina en etanol al 33 %. El depósito de presión se hermetiza a gases, y la disolución se calienta durante al menos 8 horas a 120°C. La disolución se enfría y se mezcla lentamente con agua hasta la cristalización (10 ml). Una vez efectuada la cristalización se añaden aún 50 ml de agua para la precipitación completa, y la suspensión se agita durante 1 hora. La anilina (compuesto 17) se separa por filtración, se lava convenientemente con agua y se seca en vacío.

5

Rendimiento: 7,8 g (91%, producto sólido incoloro)

$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, CDCl_3): 7,90 (d, 1H); 7,18 (t, 1H); 6,92 (d, 1H, a); 6,80 (s, 1H, a); 6,63 - 6,67 (m, 1H); 6,45 - 6,53 (m, 1H); 6,10 (s, 1H, a); 5,43 (s, 1H); 4,13 (s, 1H); 3,12 (d, 1H); 2,98 (d, 1H); 2,82 (s, 6H); 2,15 - 2,25 (m, 1H); 1,10 - 1,65 (m, 8H); 0,90 (t, 3H); 0,85 (t, 3H) $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (437,54). MS (M + H) $^+$ = 438,54

10 Método B:

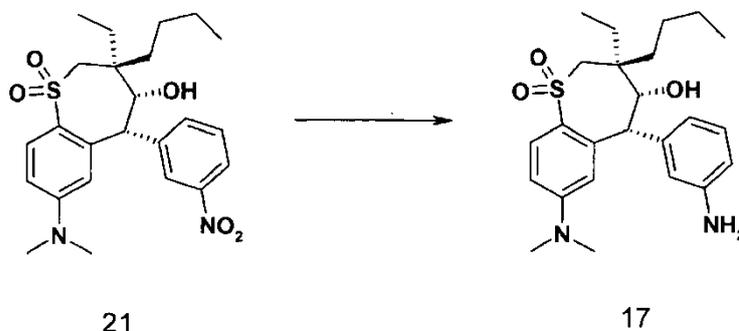


Se disponen 5 g de compuesto 15 en un depósito de presión, y se mezclan con 50 ml de una disolución de dimetilamina en etanol al 33 %. El depósito de presión se hermetiza a gases, y la disolución se calienta durante al menos 8 horas a 120°C. Los disolventes se concentran por evaporación, y el residuo se cromatografía a través de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/n-heptano 2:1).

15

Rendimiento: 4,76 g (90%)

$\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ (460,6). MS (M + H) $^+$ = 461,6



Se disuelven 4 g de compuesto 21 en 40 ml de etanol, se mezclan con 400 mg de Pd/C 5 %, y se hidrogenan hasta el final de la absorción de hidrógeno (3-4 horas) a 3 bar (control por DC: acetato de etilo/n-heptano 2:1). El catalizador se separa por filtración, y el filtrado se mezcla con agua en porciones hasta que comienza la cristalización. Se agita adicionalmente 30 minutos más, y se añaden adicionalmente otros 40 ml de agua. El producto sólido incoloro se separa por filtración, y se seca en vacío.

20

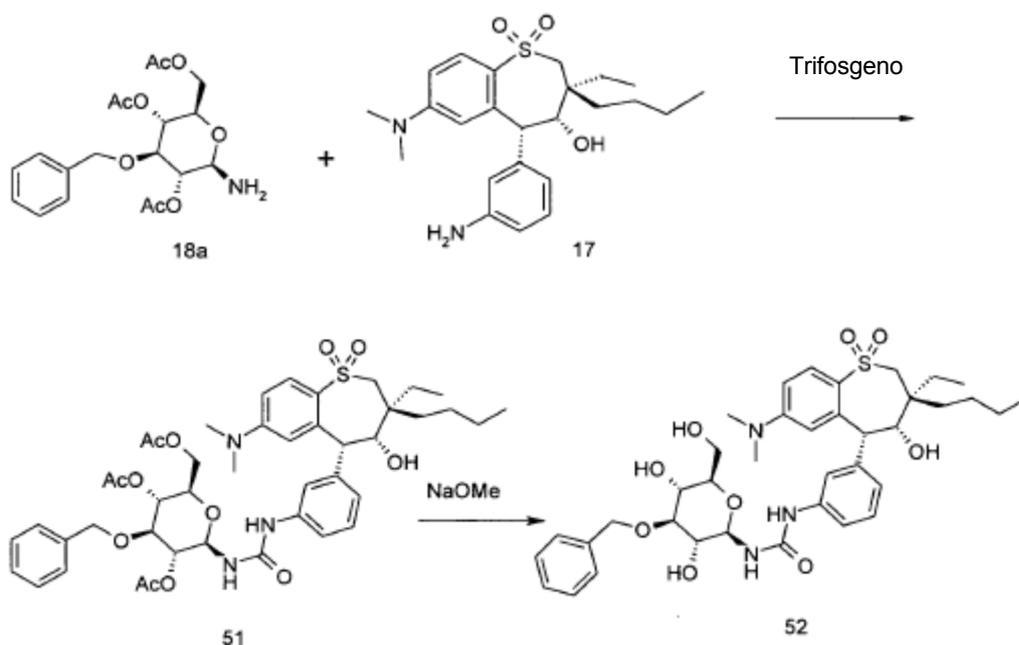
Rendimiento en compuesto 17: 3,8 g (91%, producto sólido incoloro)

$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, CDCl_3): 7,90 (d, 1H); 7,18 (t, 1H); 6,92 (d, 1H, a); 6,80 (s, 1H, a); 6,63 - 6,67 (m, 1H); 6,45 - 6,53 (m, 1H); 6,10 (s, 1H, a); 5,43 (s, 1H); 4,13 (s, 1H); 3,12 (d, 1H); 2,98 (d, 1H); 2,82 (s, 6H); 2,15 - 2,25 (m, 1H); 1,10 - 1,65 (m, 8H); 0,90 (t, 3H); 0,85 (t, 3H) $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (437,54). MS (M + H) $^+$ = 438,54

25

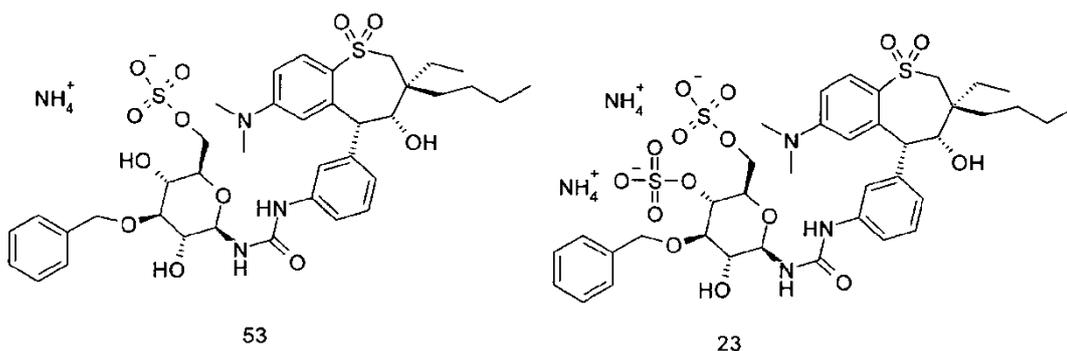
Paso de procedimiento P:

Obtención de los compuestos de las fórmulas 51 y 52:



Se disuelven 900 mg de trifosgeno en 10 ml de cloruro de metileno. A esta disolución se añade gota a gota, en el intervalo de 20 minutos, una disolución de 3,0 g (7,6 mmoles) de amina de la fórmula 18a y 3 ml de Netilmorfolina en 20 ml de cloruro de metileno a temperatura ambiente. Después se agita 1 hora más, y a continuación se añade gota a gota lentamente una disolución de 3,0 g (7,0 mmoles) de anilina de la fórmula 17 (US 5,994,391), disueltos en 20 ml de cloruro de metileno. La reacción ha concluido después de otros 30 minutos (control por DC). Se lava dos veces con disolución de cloruro sódico saturada, se filtra a través de gel de sílice, y se concentra por evaporación, y se obtienen 7 g de producto crudo de la fórmula 51. Se disuelve el mismo en 50 ml de metanol, y se mezcla con 2 ml de disolución de metanolato sódico/metanol 1 M. Después de 30 minutos se neutraliza la disolución de reacción con 4 ml de disolución de HCl/metanol 0,5 M, y se concentra por evaporación. El residuo se purifica con cromatografía flash. Rendimiento 4,72 g (93 %) de compuesto de la fórmula 52 como producto sólido incoloro. DC (cloruro de metileno/metanol/amoniaco conc. 30/5/1). $R_f = 0,7$. $C_{38}H_{51}N_3O_9S$ (725,91). MS (M + H)⁺ = 726,38.

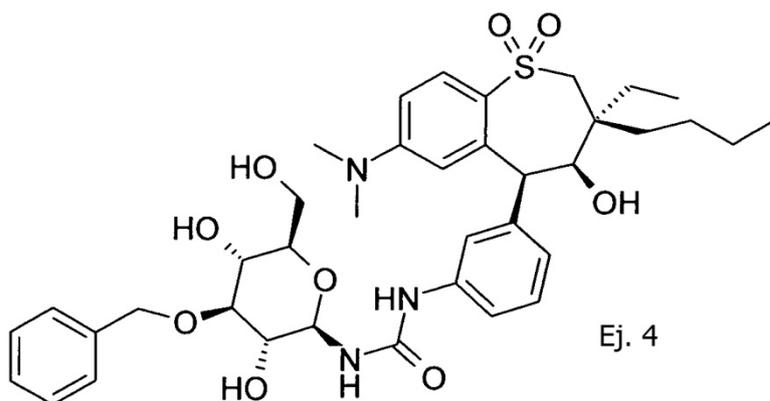
Ejemplo 2 y 3



Se disuelven 50,0 g (68,9 mmoles) del Ejemplo 52 en 500 ml de piridina, y se agita 30 minutos a 60°C tras adición de 17 g de complejo piridina-trióxido de azufre. Tras adición de 400 ml de metanol se concentra por evaporación en el evaporador rotativo. El residuo se seca de nuevo con 300 ml de metanol, y después se purifica con cromatografía flash. Rendimiento 38,4 g (68 %) de compuesto de la fórmula la como sal amónica. DC (cloruro de metileno/metanol/amoniaco conc. 30/5/1). $R_f = 0,4$. $C_{38}H_{51}N_3O_{12}S_2 \times NH_3$ (823,00). MS (M + H)⁺ = 804,21. Como producto secundario se obtienen 4,0 g (7 %) de disulfato de la fórmula 23 como sal amónica doble. DC (cloruro de metileno/metanol/amoniaco conc. 30/5/1). $R_f = 0,1$. $C_{38}H_{50}N_3O_{15}S_3 \times 2NH_3$ (920,09). MS (M + H)⁺ = 886,45.

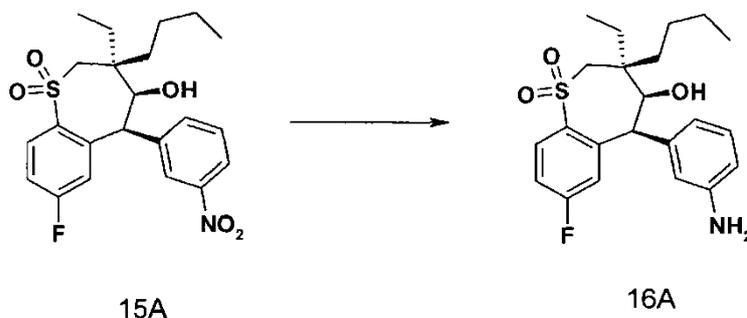
Este disulfato se puede obtener también como producto principal si se emplea la cantidad doble de complejo de trióxido de azufre.

Ejemplo 4 (Fórmula 52a)



Paso de procedimiento M:

Obtención del compuesto de la fórmula 16A:



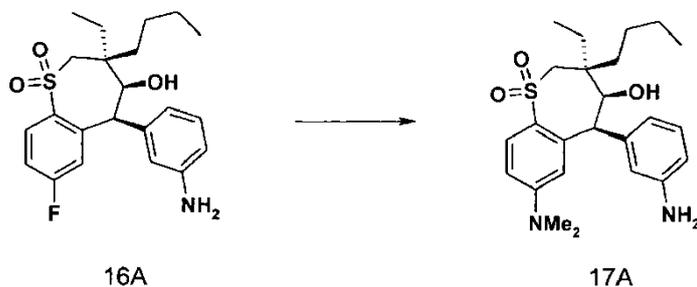
El compuesto 16A se obtuvo análogamente al compuesto 16.

Rendimiento: 3,7 g (98%)

¹H-RMN (400MHz, DMSO): 7,95 (m, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,10 (t, 1H); 6,72 (d, 1H, a); 6,50 - 6,58 (m, 3H); 5,22 (d, 1H);
 10 5,05 - 5,10 (m, 3H); 3,98 (d, 1H); 3,18 (d, 1H); 3,08 (d, 1H); 2,08 - 2,15 (m, 1H); 1,60 - 1,65 (m, 1H); 1,05- 1,40 (m, 6H); 0,84 (t, 3H); 0,82 (t, 3H)

Paso de procedimiento N:

Obtención del compuesto de la fórmula 17A:



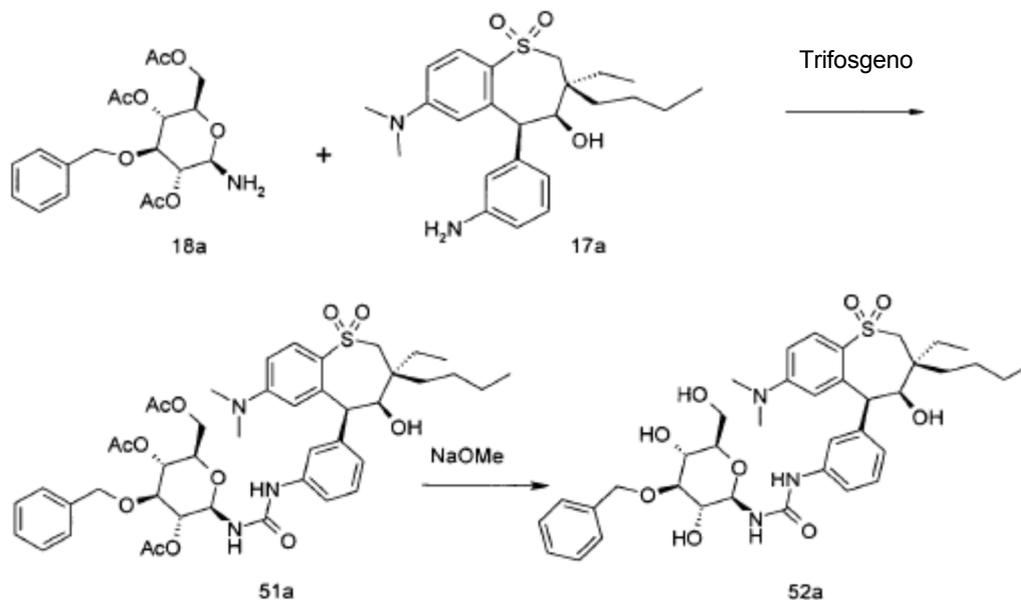
El compuesto 17A se obtuvo análogamente al compuesto 17.

15 Rendimiento: 7,6g (88%, producto sólido incoloro)

¹H-RMN (400MHz, DMSO): 7,62 (d, 1H); 7,18 (t, 1H); 6,73 (d, 1H, a); 6,50 - 6,58 (m, 2H); 6,48 (d, 1H, a); 6,10 (s, 1H, a); 5,00 - 5,05 (m, 3H); 4,85 (d, 1H); 3,92 (d, 1H); 3,40 - 3,50 (m, 1H); 3,00 (d, 1H); 3,03 (d, 1H); 2,75 (s, 6H); 2,05 - 2,15 (m, 1H); 1,60 - 1,68 (m, 1H); 1,32 - 1,40 (m, 1H); 1,00 - 1,25 (m, 6H); 0,85 (t, 3H); 0,80 (t, 3H)

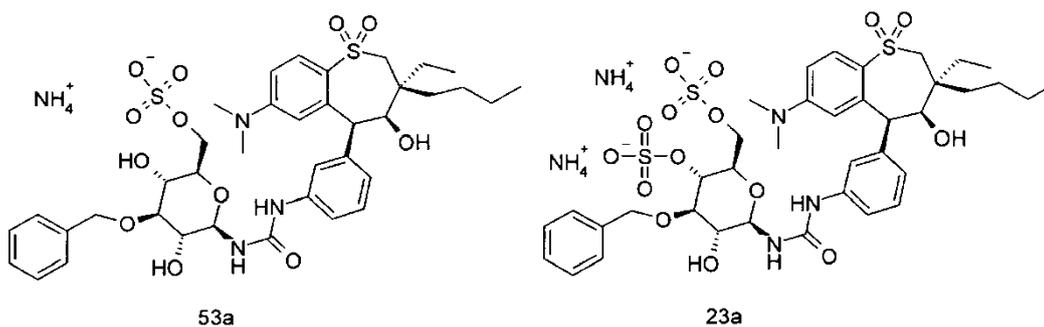
Paso de procedimiento P:

Obtención del compuesto de la fórmula 52a:



Se disuelven 2,7 g de trifosgeno en 30 ml de cloruro de metileno. A esta disolución se añade gota a gota, en el intervalo de 20 minutos, una disolución de 9,0 g (22,8 mmoles) de amina de la fórmula 18a y 9 ml de N-etilmorfolina en 60 ml de cloruro de metileno a temperatura ambiente. Después se agita 1 hora más a temperatura ambiente, y a continuación se añade gota a gota lentamente una disolución de 9,0 g (21,0 mmoles) de anilina de la fórmula 17a, disueltos en 50 ml de cloruro de metileno. La reacción ha concluido después de otros 30 minutos (control por DC). Se lava dos veces con disolución de cloruro sódico saturada, se filtra a través de gel de sílice, y se concentra por evaporación, y se obtienen 21 g de producto crudo de la fórmula 51a. Se disuelve el mismo en 100 ml de metanol, y se mezcla con 5 ml de disolución de metanolato sódico/metanol 1 M. Después de 30 minutos se neutraliza la disolución de reacción con 10 ml de disolución de HCl/metanol 0,5 M, y se concentra por evaporación. El residuo se purifica con cromatografía flash. Rendimiento 14 g (92 %) de compuesto de la fórmula 52a como producto sólido incoloro. DC (cloruro de metileno/metanol/amoniaco conc. 30/5/1). $R_f = 0,65$. $C_{38}H_{51}N_3O_9S$ (725,91). MS (M + H)⁺ = 726,38.

Ejemplo 5 y 6



Se disuelven 10,0 g (13,0 mmoles) del Ejemplo 52a en 100 ml de piridina, y se agita 30 minutos a 60°C tras adición de 3,5 g de complejo piridina-trióxido de azufre. Tras adición de 100 ml de metanol se concentra por evaporación en el evaporador rotativo. El residuo se seca de nuevo con 100 ml de metanol, y después se purifica con cromatografía flash. Rendimiento 7 g (64 %) de compuesto de la fórmula 53a como sal amónica. DC (cloruro de metileno/metanol/amoniaco conc. 30/5/1). $R_f = 0,35$. $C_{38}H_{51}N_3O_{12}S_2 \times NH_3$ (823,00). MS (M + H)⁺ = 804,21.

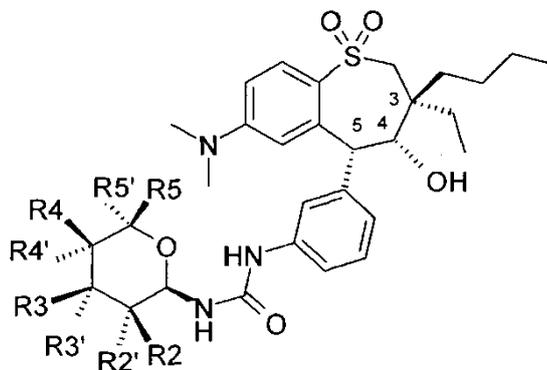
Como producto secundario se obtienen 0,8 g (7 %) de disulfato de la fórmula 23a como sal amónica doble. DC (cloruro de metileno/metanol/amoniaco conc. 30/5/1). $R_f = 0,1$.

$C_{38}H_{51}N_3O_{15}S_3 \times 2NH_3$ (920,09). MS (M + H)⁺ = 886,45.

Este sulfato se puede obtener también como producto principal si se emplea la cantidad doble de complejo de trióxido de azufre.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la obtención del compuesto de la fórmula I



I

donde significan

5 R2, R2', R3, R3', R4, R4', R5, R5', independientemente entre sí, H, Cl, Br, I, OH, $-(CH_2)_n-OH$, CF_3 , NO_2 , N_3 , CN, $S(O)_p-R6$, $O-S(O)_p-R6$, (C_1-C_6) -alquilen- $S(O)_p-R6$, (C_1-C_6) -alquilen- $O-S(O)_p-R6$, $COOH$, $COO(C_1-C_6)$ -alquilo, $CONH_2$, $CONH(C_1-C_6)$ -alquilo, $CON[(C_1-C_6)$ -alquilo] $_2$, (C_1-C_6) -alquilo, (C_2-C_6) -alquenilo, (C_2-C_6) -alquinilo, $O-(C_1-C_6)$ -alquilo, pudiendo estar sustituidos por flúor uno, varios, o todos los hidrógenos en los restos alquilo;

10 fenilo, $-(CH_2)$ -fenilo, $-(CH_2)_n$ -fenilo, O-fenilo, $O-(CH_2)_m$ -fenilo, $-(CH_2)-O-(CH_2)_m$ -fenilo, pudiendo estar sustituido el anillo de fenilo de una a tres veces con F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , $O-(C_1-C_6)$ -alquilo, (C_1-C_6) -alquilo, NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ -alquilo, $N((C_1-C_6)$ -alquilo) $_2$, SO_2-CH_3 , $COOH$, $COO-(C_1-C_6)$ -alquilo, $CONH_2$;

15 poseyendo siempre al menos uno de los restos R2, R2', R3, R3', R4, R4', R5, R5' el significado $-O-(CH_2)_m$ -fenilo o $-(CH_2)-O-(CH_2)_m$ -fenilo, pudiendo estar sustituido el anillo de fenilo de una a tres veces con F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , $O-(C_1-C_6)$ -alquilo, (C_1-C_6) -alquilo, NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ -alquilo, $N((C_1-C_6)$ -alquilo) $_2$, SO_2-CH_3 , $COOH$, $COO-(C_1-C_6)$ -alquilo, $CONH_2$;

R6 H, OH, (C_1-C_6) -alquilo, NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ -alquilo, $N((C_1-C_6)$ -alquilo) $_2$;

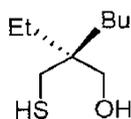
n 2, 3, 4, 5, 6;

m 1,2,3,4,5,6;

p 0, 1, 2;

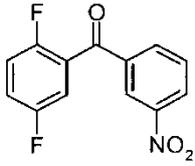
20 caracterizado por que

G) se hace reaccionar el compuesto de la fórmula 5



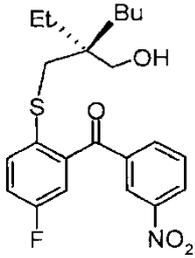
5

con un compuesto de la fórmula 8



8

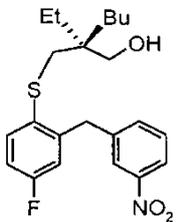
para dar el compuesto de la fórmula 10



10

y después, en un paso de procedimiento posterior,

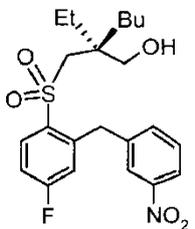
- 5 H) se hace reaccionar el compuesto de la fórmula 10, en presencia de BF_3 y Et_3SiH , para dar un compuesto de la fórmula 11



11

y después, en un paso de procedimiento posterior,

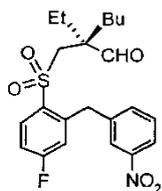
- I) se hace reaccionar el compuesto de la fórmula 11, en presencia de H_2O_2 , para dar el compuesto 12



10 12

y después, en un paso de procedimiento posterior,

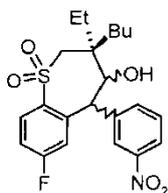
- J) se hace reaccionar el compuesto de la fórmula 12, en presencia de TEMPO (2,2,6,6-tetrametilpiperidinoxilo) para dar el compuesto 13



13

y después, en un paso de procedimiento posterior,

K) se hace reaccionar el compuesto de la fórmula 13, en presencia de tBuOK en THF, para dar el compuesto 15/15A



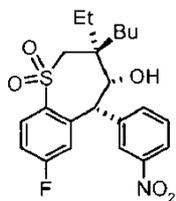
15/15A

5 2-diastereoisómeros

50 : 50

y después, en un paso de procedimiento posterior,

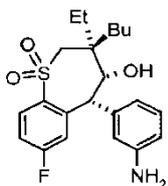
L) se aísla el compuesto de la fórmula 15



15

10 y después, en un paso de procedimiento posterior,

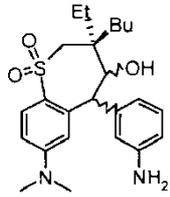
M) se hace reaccionar el compuesto de la fórmula 15 con ayuda de H₂/Pd-C para dar un compuesto de la fórmula 16



16

y después, en un paso de procedimiento posterior,

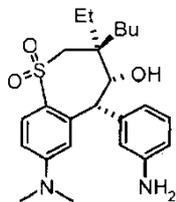
N) se hace reaccionar el compuesto de la fórmula 16, en presencia de HNMe_2 , para dar un compuesto de la fórmula 17/17A



17/17A

y después, en un paso de procedimiento posterior,

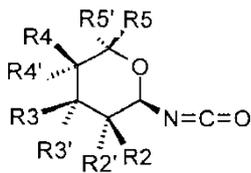
5 O) se aísla el compuesto de la fórmula 17



17

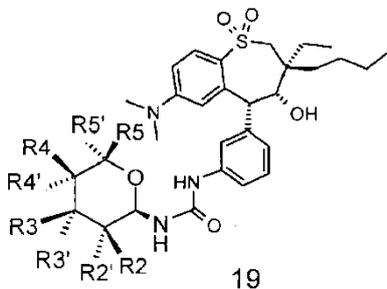
y después, en un paso de procedimiento posterior,

P) se hace reaccionar el compuesto 17 con el compuesto 18, donde los restos tienen los significados indicados anteriormente,



10 18

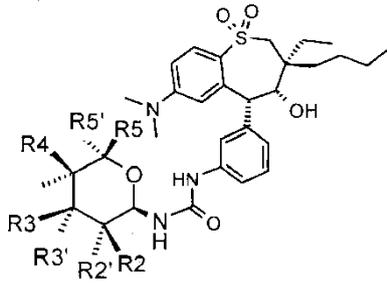
para dar un compuesto de la fórmula 19



19

y después, opcionalmente, en un paso de procedimiento posterior,

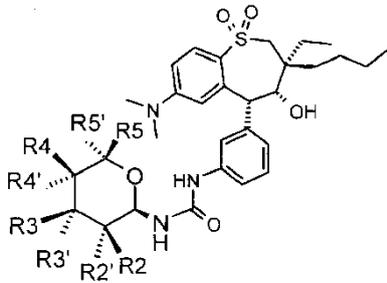
15 Q) se hace reaccionar el compuesto de la fórmula 19, donde los restos tienen los significados indicados anteriormente, para dar un compuesto de la fórmula 20, donde los restos tienen los significados indicados anteriormente,



20

disociándose grupos protectores presentes eventualmente, y a continuación, opcionalmente, en un paso de procedimiento posterior,

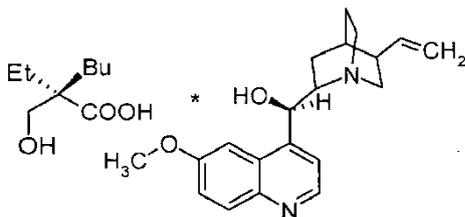
- 5 R) se hace reaccionar el compuesto de la fórmula 20, donde los restos tienen los significados indicados anteriormente, para dar un compuesto de la fórmula 1a, donde los restos tienen los significados indicados anteriormente,



1a

mediante lo cual se pueden intercambiar los sustituyentes R2, R2', R3, R3', R4, R4', R5, R5' de la fórmula 20.

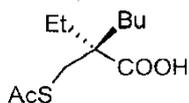
2. Compuesto de la fórmula 2a



2a

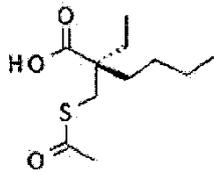
10

3. Compuesto de la fórmula 4



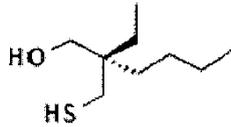
4

4. Compuesto de la fórmula 4a



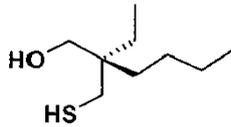
4a

5. Compuesto de la fórmula 5



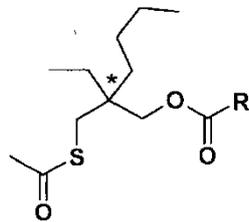
5

6. Compuesto de la fórmula 5a



5 5a

7. Racemato de los compuestos de la fórmula 35/35a

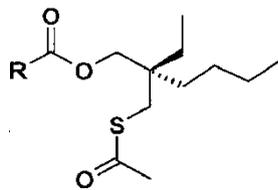


35/35a

donde

R significa (C₁-C₆)-alquilo.

10 8. Compuesto de la fórmula 35

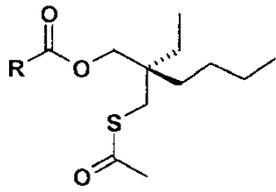


35

donde

R significa (C₁-C₆)-alquilo.

9. Compuesto de la fórmula 35a

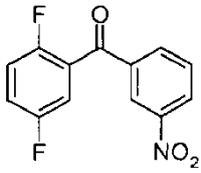


35a

donde

R significa (C₁-C₆)-alquilo.

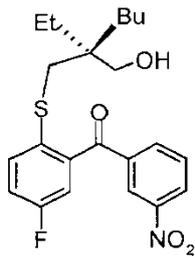
10. Compuesto de la fórmula 8



8

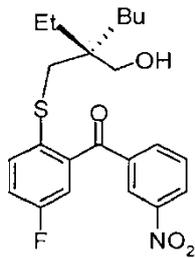
5

11. Compuesto de la fórmula 10



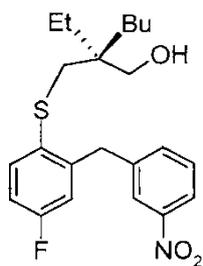
10

12. Compuesto de la fórmula 10a



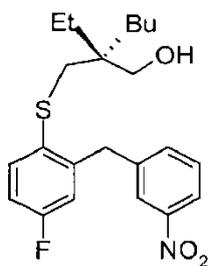
10a

10 13. Compuesto de la fórmula 11



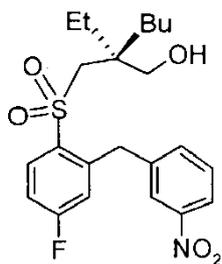
11

14. Compuesto de la fórmula 11a



11a

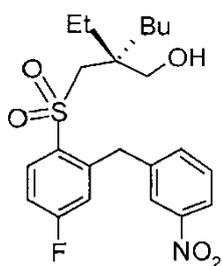
15. Compuesto de la fórmula 12



12

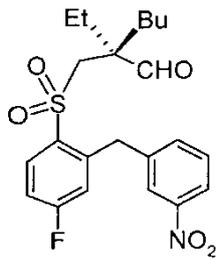
5

16. Compuesto de la fórmula 12a



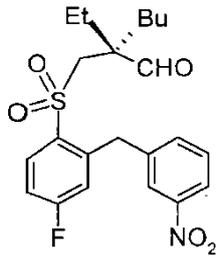
12a

17. Compuesto de la fórmula 13



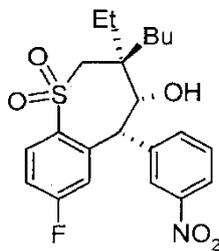
13

18. Compuesto de la fórmula 13a



13a

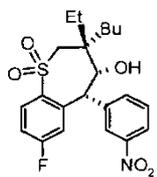
19. Compuesto de la fórmula 15



15

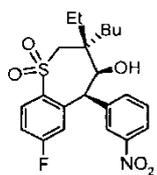
5

20. Compuesto de la fórmula 15B



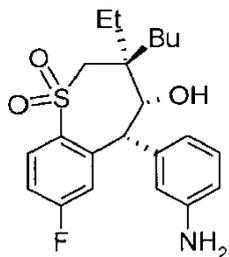
15B

21. Compuesto de la fórmula 15C



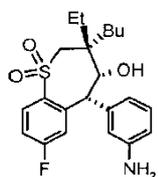
15C

22. Compuesto de la fórmula 16



16

23. Compuesto de la fórmula 16B



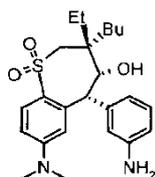
16B

5 24. Compuesto de la fórmula 16C



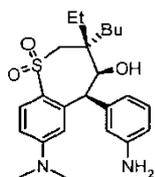
16C

25. Compuesto de la fórmula 17B



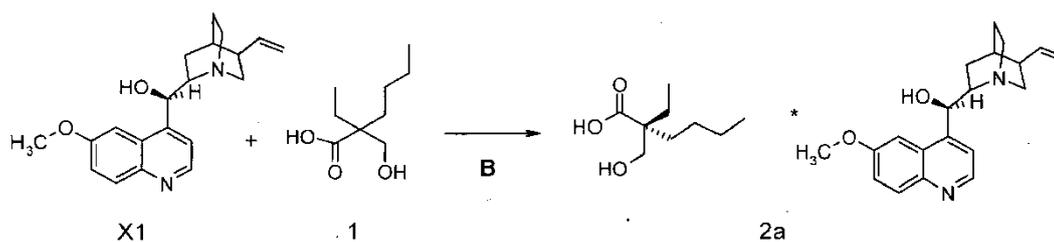
17B

26. Compuesto de la fórmula 17C



10 17C

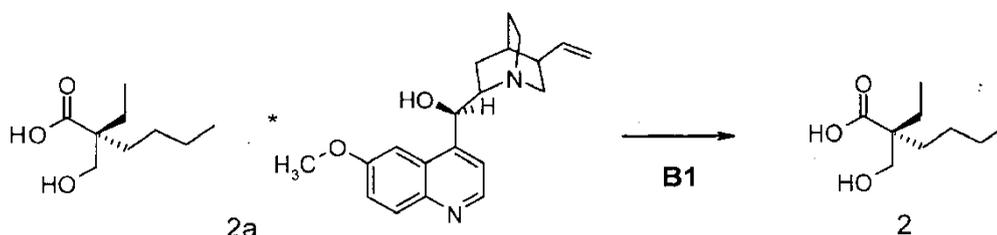
27. Procedimiento para la obtención del compuesto de la fórmula 2a



caracterizado por que éste se obtiene a partir del compuesto de la fórmula X1 y del compuesto de la fórmula 1, y por que se recristaliza, en caso dado, en un disolvente o una mezcla de disolventes apropiados, como por ejemplo tolueno, acetato de n-butilo/heptano o acetona/agua.

5 28. Procedimiento para la obtención del compuesto de la fórmula 2a según la reivindicación 27, caracterizado por que se emplea tolueno, acetato de n-butilo/heptano o acetona/agua como disolvente o mezcla de disolventes para la recristalización.

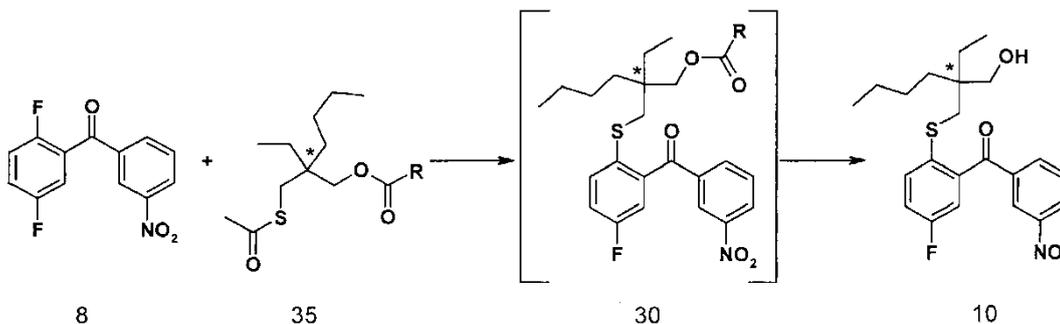
29. Procedimiento para la obtención del compuesto de la fórmula 2



10 caracterizado por que éste se obtiene a partir del compuesto de la fórmula 2a mediante elaboración acuosa y extracción con un disolvente apropiado.

30. Procedimiento para la obtención del compuesto de la fórmula 2 según la reivindicación 29, caracterizado por que el disolvente apropiado es tolueno, acetato de etilo o diclorometano.

31. Procedimiento para la obtención del compuesto de la fórmula 10



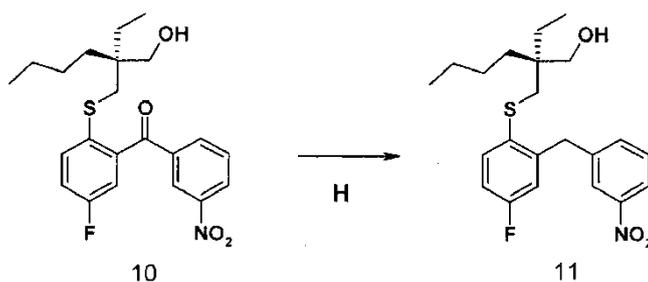
15 donde R en los compuestos de las fórmulas 35 y 30 tiene el significado (C₁-C₆)-alquilo, caracterizado por que, en un primer paso,

se hace reaccionar el compuesto de la fórmula 8 con el compuesto de la fórmula 35a en presencia de una base acuosa, y a continuación, en un segundo paso,

20 la mezcla obtenida, constituida por el compuesto de la fórmula 30 y el compuesto de la fórmula 10, se transforma completamente en el compuesto de la fórmula 10 mediante hidrólisis alcalina.

32. Procedimiento para la obtención del compuesto de la fórmula 10 según la reivindicación 31, caracterizado por que se emplea carbonato sódico, carbonato potásico o carbonato de cesio como base acuosa.

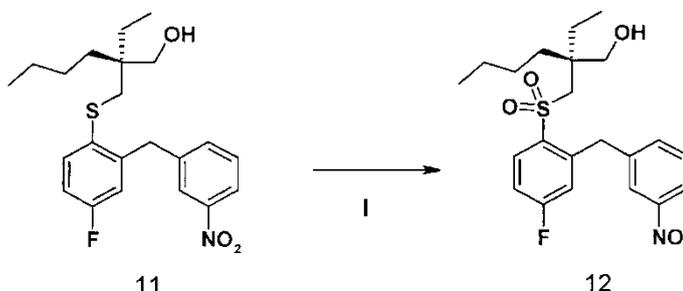
33. Procedimiento para la obtención del compuesto de la fórmula 11



caracterizado por que se hace reaccionar el compuesto de la fórmula 10 con un agente reductor apropiado para dar el compuesto de la fórmula 11.

- 5 34. Procedimiento para la obtención del compuesto de la fórmula 11 según la reivindicación 33, caracterizado por que se emplea ácido hidrofosforoso/yodo, borhidruro sódico/cloruro de aluminio-(III), trietilsilano/ácido trifluoroacético, dicloruro de isobutilaluminio, butilsilano/trifluoruro bórico, polihidroximetilsilano (PHMS) o trietilsilano/trifluoruro bórico como agente reductor apropiado.

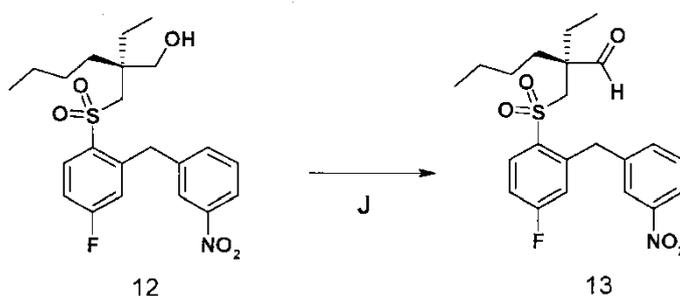
35. Procedimiento para la obtención del compuesto de la fórmula 12



- 10 caracterizado por que se hace reaccionar el compuesto de la fórmula 11 con un agente oxidante apropiado para dar el compuesto de la fórmula 12.

36. Procedimiento para la obtención del compuesto de la fórmula 12 según la reivindicación 35, caracterizado por que se emplea perborato sódico, peróxido de hidrógeno/wolframato sódico, peróxido de hidrógeno/oxidicloruro de molibdeno-(IV), oxona o peróxido de hidrógeno/acetoniitrilo/etanol como agente oxidante apropiado.

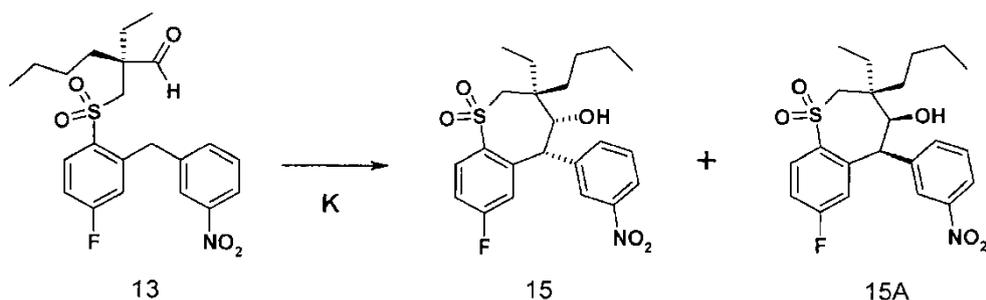
- 15 37. Procedimiento para la obtención del compuesto de la fórmula 13



caracterizado por que se hace reaccionar el compuesto de la fórmula 12 con un agente oxidante apropiado para dar el compuesto de la fórmula 13.

- 20 38. Procedimiento para la obtención del compuesto de la fórmula 13 según la reivindicación 37, caracterizado por que se emplea cloruro de oxalilo/DMSO, complejo trióxido de azufre/piridina/DMSO, dicromato de piridinio, peryodano o hipocloruro sódico/TEMPO como agente oxidante apropiado.

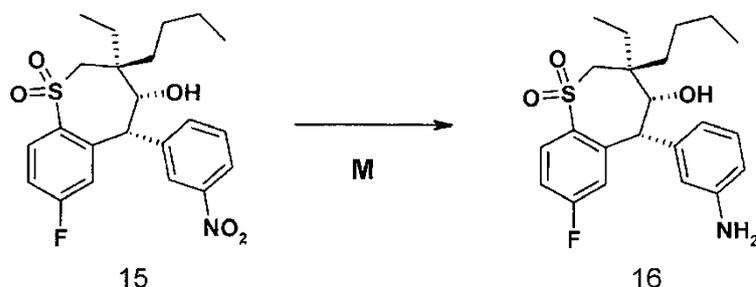
39. Procedimiento para la obtención de compuestos de las fórmulas 15 y 15A



caracterizado por que se hace reaccionar el compuesto de la fórmula 13 con una base apropiada para dar los compuestos de las fórmulas 15 y 15A.

- 5 40. Procedimiento para la obtención de compuestos de las fórmulas 15 y 15A según la reivindicación 39, caracterizado por que se emplea carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, metilato sódico, metilato potásico, etilato sódico, etilato potásico, terc-butilato sódico o terc-butilato potásico como base apropiada.

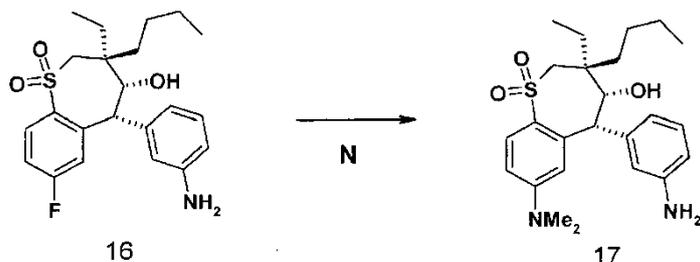
41. Procedimiento para la obtención del compuesto de la fórmula 16



- 10 caracterizado por que se hace reaccionar el compuesto de la fórmula 15 con un agente reductor apropiado para dar el compuesto de la fórmula 16.

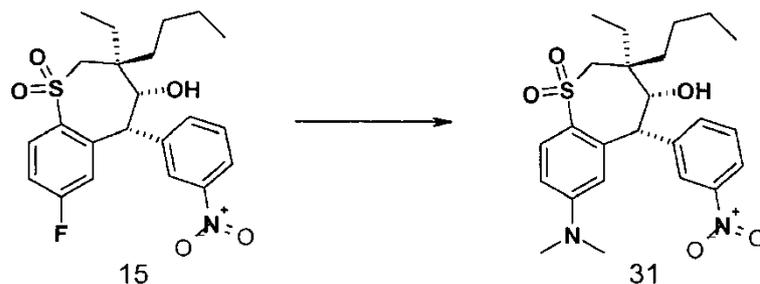
42. Procedimiento para la obtención del compuesto de la fórmula 16 según la reivindicación 41, caracterizado por que se emplea hidrógeno/paladio sobre carbono activo como agente reductor apropiado.

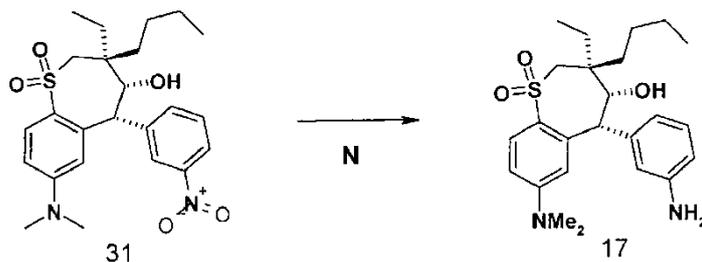
43. Procedimiento para la obtención del compuesto de la fórmula 17



- 15 caracterizado por que se hace reaccionar el compuesto de la fórmula 16 con dimetilamina para dar el compuesto de la fórmula 17.

44. Procedimiento para la obtención del compuesto de la fórmula 31





caracterizado por que, en un primer paso, se hace reaccionar el compuesto de la fórmula 15 con dimetilamina para dar el compuesto de la fórmula 31, y después, en un paso posterior, se hace reaccionar el compuesto 31 obtenido con hidrógeno/paladio sobre carbono activo para dar el compuesto de la fórmula 17.

- 5 45. Procedimiento para la obtención del compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, caracterizado por que, en ésta, significan

R2, R2' R3, R3', R4, R4', R5, R5', independientemente entre sí, H, OH, $-(CH_2)_n-OH$, (C_1-C_6) -alquilen-S(O)_p-R6, (C_1-C_6) -alquilen-O-S(O)_p-R6, $-O-(CH_2)_m$ -fenilo, $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_m$ -fenilo,

- 10 poseyendo siempre al menos uno de los restos R2, R2', R3, R3', R4, R4', R5, R5' el significado $-O-(CH_2)_m$ -fenilo o $(CH_2)_n-O-(CH_2)_m$ -fenilo;

R6 H, OH;

n 2, 3, 4, 5, 6;

m 1,2,3,4,5,6;

p 0, 1, 2;

- 15 46. Procedimiento para la obtención del compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 o 45, caracterizado por que, en ésta, significan

R2 H;

R2' OH;

R3 $-O-CH_2$ -fenilo;

- 20 R3' H;

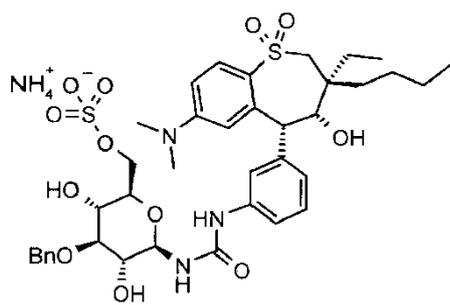
R4 H;

R4' OH;

R5 $-SO_3H$, $-SO_3^-NH_4^+$,

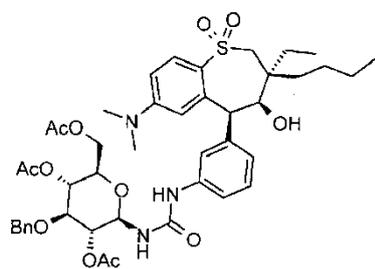
R5' H;

- 25 47. Procedimiento para la obtención del compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, 45 o 46, caracterizado por que el compuesto de la fórmula I posee la estructura 53.

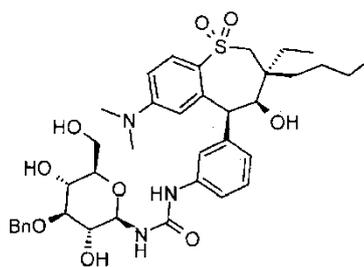


53

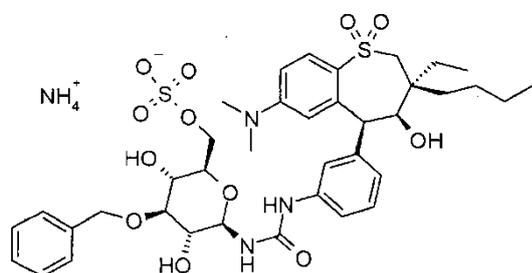
48. Compuestos de las fórmulas 51a, 52a, 53a y 23a



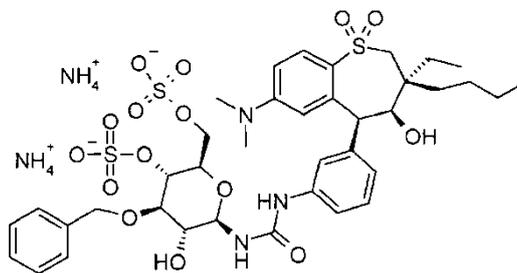
51a



52a



53a



23a