

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 671 502**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 498/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.10.2013 PCT/US2013/064866**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.04.2014 WO14059422**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.10.2013 E 13780303 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.03.2018 EP 2909188**

54 Título: **Proceso novedoso para preparar compuestos para su uso en el tratamiento de cáncer**

30 Prioridad:

12.10.2012 US 201261713104 P

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

06.06.2018

73 Titular/es:

**EXELIXIS, INC. (50.0%)
210 East Grand Avenue
South San Francisco, CA 94080, US y
GENENTECH, INC. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**NAGANATHAN, SRIRAM;
GUZ, NATHAN;
PFEIFFER, MATTHEW;
SOWELL, C. GREGORY;
BOSTICK, TRACY;
YANG, JASON y
SRIVASTAVA, AMIT**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 671 502 T3

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

DESCRIPCIÓN

Proceso novedoso para preparar compuestos para su uso en el tratamiento de cáncer

Reivindicación de prioridad

5 La presente solicitud reivindica la prioridad de la solicitud de Estados Unidos número de serie 61/713,104, presentada el 12 de octubre de 2012.

Campo de la invención

La invención se refiere a un proceso para preparar determinados compuestos que inhiben MEK que son útiles para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos tales como cáncer. Tales compuestos se describen en el documento WO2007044515 y en ACS Med. Chem Lett., 2012, 3, 416-421.

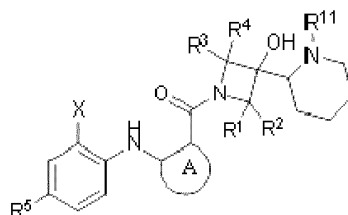
10 Campo de la invención

Al igual que la inhibición de la Abl cinasa, la inhibición de la MEK1 (MAPK/ERK Kinase (Cinasa)) representa una prometedora estrategia para tratar cánceres causados por la señalización aberrante de la vía ERK/MAPK (Solit et al., 2006; Wellbrock et al., 2004). La cascada de transducción de la señal de MEK-ERK es una vía conservada que regula el crecimiento, proliferación, diferenciación y apoptosis celular como respuesta a factores de crecimiento, citocinas y hormonas. Esta vía opera cadena abajo de Ras que, con frecuencia, es regulado a niveles más altos o mutado en tumores humanos. MEK es un efector crítico de la función Ras. La vía ERK/MAPK es regulada a niveles más altos en un 30% de todos los tumores, y se han identificado mutaciones de activación oncogénica en K-Ras y B-Raf en el 22% y 18% de todos los cánceres, respectivamente (Allen et al., 2003; Bamford S, 2004; Davies et al., 2002; Malumbres and Barbacid, 2003). Una gran parte de los cánceres humanos, incluyendo un 66% (B-Raf) de melanomas malignos, 60% (K-Ras) y 4% (B-Raf) de cánceres de páncreas, 50% de los cánceres colorrectales (colon, en particular, K-Ras: 30%, B-Raf: 15%), 20% (K-Ras) de cánceres de pulmón, 27% (B-Raf) de los carcinomas papilares y anaplásicos de tiroides, y 10-20% (B-Raf) de cánceres de ovario endometroide, ocultan la activación de mutaciones de Ras y Raf. La inhibición de la vía ERK, y en particular la inhibición de la actividad de MEK cinasa, da como resultado efectos anti-metastásicos y anti-angiogénicos debidos en gran parte a una reducción del contacto y la motilidad célula-célula, así como la regulación a niveles más bajos de la expresión del factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF). Además, la expresión de MEK o ERK negativa dominante redujo la capacidad transformadora de Ras mutante como se apreció en cultivo celular y en el crecimiento primario y metastásico de xenoinjertos de tumores humanos *in vivo*. Por tanto, la vía de transducción de la señal de MEK-ERK es una vía apropiada a la que dirigir la intervención terapéutica y los compuestos que se dirigen a MEK presentan un considerable potencial terapéutico.

Por consiguiente, existe una continua necesidad de identificar compuestos que inhiben MEK para el tratamiento de cáncer, así como procesos para preparar tales compuestos.

Compendio de la invención

En la presente memoria se proporciona un proceso para preparar compuestos de fórmula I:



35 I

donde:

el Anillo A es arileno o heteroarileno opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados de R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹, cada uno de los cuales está seleccionado independientemente de hidrógeno, halo, alquilo (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), y haloalcoxi (C₁-C₆);

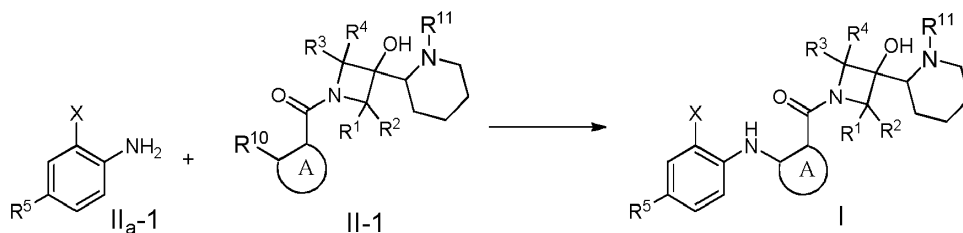
40 X es alquilo, halo, haloalquilo (C₁-C₈), o haloalcoxi (C₁-C₆);

R¹, R², R³ y R⁴ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₈) o haloalquilo (C₁-C₈);

R⁵ es hidrógeno, halo o alquilo (C₁-C₈);

que comprende:

poner en contacto un compuesto de fórmula II_a-1 con un compuesto de fórmula II-1 para proporcionar un compuesto de fórmula I, donde X y R⁵ son como se ha definido antes, y donde R¹⁰ es F, Br, Cl, I, o -OSO₂-CF₃ y R¹¹ es H o un grupo protector.



5 Descripción detallada de la invención

Abreviaturas y Definiciones

Las siguientes abreviaturas y términos tienen los significados indicados a continuación:

Abreviatura	Significado
Ac	Acetilo
Ac	Acuoso
Ar	Argón
Boc	Terc-butoxicarbonilo
B	Ancho
°C	Grados Celsius
c-	Ciclo
calc.	Calculado
CBZ	CarboBenZoxi = benciloxicarbonilo
d	Doblete
dd	Doblete de dobletes
ddd	Doblete de doblete de dobletes
dt	Doblete de tripletes
DMF	N,N-Dimetilformamida
DMSO	Dimetil sulfóxido
Dppf	1,1'-bis(difenilfosfano)ferroceno
AE	Análisis Elemental
EI	Ionización por Impacto Electrónico

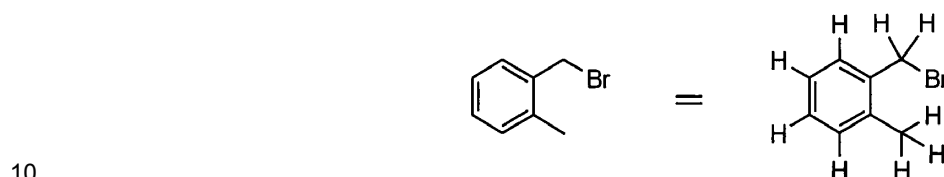
ES 2 671 502 T3

Abreviatura	Significado
eq	Equivalente
Fmoc	Fluorenilmetiloxycarbonilo
g	Gramo(s)
h o hr	Hora(s)
HPLC	Cromatografía Líquida de Alta Presión
H ₂	Hidrógeno
L	Litro(s)
LiHMDS	Bis(trimetilsilil)azida de litio
M	Molar o molaridad
M	Multiplete
MHz	Megahertz (frecuencia)
Min	Minuto(s)
ml	Mililitro(s)
Pf	Punto de fusión
m/z	Relación Masa a carga
μl	Microlitro(s)
Mol	Mol(s)
MS	Análisis por Espectro de Masas
N ₂	Nitrógeno
N	Normal o normalidad
nM	Nanomolar
RMN	Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear
Pd/C	Paladio sobre carbón
Q	Cuadruplete
TA	Temperatura ambiente
s	Singlete

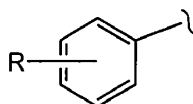
Abreviatura	Significado
sol.	Solución
S/C	Relación Sustrato/catalizador
t o tr	Triplete
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía de capa fina
v/v	Volumen a volumen

El símbolo "-" significa un enlace sencillo, "=" significa un enlace doble.

5 Cuando se representan o describen estructuras químicas, a no ser que se indique de forma explícita otra cosa, todos los carbonos se supone que tienen sustitución de hidrógeno para adaptarse a una valencia de cuatro. Por ejemplo, en la estructura de la izquierda del esquema siguiente, hay nueve hidrógenos implicados. Los nueve hidrógenos están representados en la estructura de la derecha. A veces se describe un átomo particular en una estructura en forma textual por tener un hidrógeno o hidrógenos como sustitución (hidrógeno definido de forma expresa), por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$. Se sobreentiende por un experto en la técnica que las técnicas descriptivas antes citadas son comunes en la técnica química para proporcionar brevedad y simplicidad a estructuras por otro lado complejas.

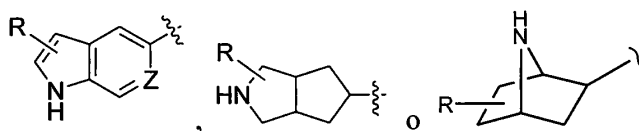


Si un grupo "R" está representado como "flotante" en un sistema de anillo, como por ejemplo en la fórmula:



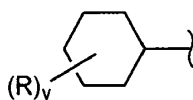
15 entonces, a no ser que se indique de otro modo, un sustituyente "R" puede residir en cualquier átomo del sistema de anillo, suponiendo el reemplazo de un hidrógeno representado, implícito o definido de forma expresa desde uno de los átomos de anillo, con tal que se forme una estructura estable.

Si un grupo "R" está representado como flotante en un sistema de anillo condensado, como por ejemplo en las fórmulas:

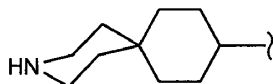


20 entonces, a no ser que se indique de otro modo, un sustituyente "R" puede residir en cualquier átomo del sistema de anillo condensado, suponiendo el reemplazo de un hidrógeno representado (por ejemplo, el $-\text{NH}-$ en la fórmula anterior), hidrógeno implícito (por ejemplo, como en la fórmula anterior, donde los hidrógenos no se muestran pero se sobreentiende que están presentes), o hidrógeno definido de forma expresa (por ejemplo, cuando en la fórmula anterior "Z" es igual a $=\text{CH}-$) desde uno de los átomos de anillo, con tal que se forme una estructura estable. En el ejemplo representado, el grupo "R" puede residir en cualquiera del anillo de 5 miembros o de 6 miembros del sistema de anillo condensado. Cuando un grupo "R" está representado como que existe en un sistema de anillo que contiene carbonos saturados, como, por ejemplo, en la fórmula:

25



donde, en este ejemplo, "y" puede ser más de uno, suponiendo que cada uno reemplaza un hidrógeno representado, implícito o definido de forma expresa en la presente en el anillo; entonces, a no ser que se indique de otro modo, cuando la estructura resultante es estable, dos "R" pueden residir en el mismo carbono. Un ejemplo sencillo es cuando R es un grupo metilo, puede existir un dimetilo geminal en un carbono del anillo representado (un carbono "anular"). En otro ejemplo, dos R en el mismo carbono, incluyendo que dicho carbono, puede formar un anillo, creando de este modo una estructura de anillo espirocíclico (un grupo "espirocíclico") con el anillo representado como por ejemplo en la fórmula:



10 "Halógeno" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

"Alquilo" se refiere a una cadena hidrocarbonada ramificada o lineal de uno a ocho átomos de carbono, tal como, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo y heptilo. Se prefiere alquilo (C₁-C₆).

15 "Alcoxi" se refiere a un resto de la fórmula -OR^a, donde R^a es un resto alquilo (C₁-C₆) como se define en la presente memoria. Ejemplos de restos alcoxi incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos metoxi, etoxi, isopropoxi y similares.

"Alcoxycarbonilo" se refiere a un grupo -C(O)-R^b donde R^b es alcoxi (C₁-C₆) como se define en la presente memoria.

20 "Ariilo" significa un anillo mono- o bicarbocíclico monovalente de seis a catorce miembros, donde el anillo monocíclico es aromático y al menos uno de los anillos en el anillo bicíclico es aromático. A no ser que se indique de otro modo, la valencia del grupo puede estar localizada en cualquier átomo de cualquier anillo en el radical que permitan las reglas de valencia. Ejemplos representativos incluyen fenilo, naftilo e indanilo y similares.

"Arieno" significa un anillo mono- o bicarbocíclico de seis a catorce miembros, donde el anillo monocíclico es aromático y al menos uno de los anillos en el anillo bicíclico es aromático. Ejemplos representativos incluyen fenileno, naftileno e indanileno y similares.

25 "Cicloalquilo (C₃-C₈)" se refiere a un anillo carbocíclico saturado sencillo de tres a ocho átomos de carbono, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente uno, dos o tres sustituyentes. Preferiblemente, el sustituyente de cicloalquilo está seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₆), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), halo, amino, mono- y dialquil (C₁-C₆)amino, heteroalquilo (C₁-C₆), acilo, ariilo y heteroarilo.

30 "Cicloalquilocarbonilo" significa un grupo -C(O)-OR^c donde R^c es cicloalquilo (C₃-C₆) como se define en la presente memoria.

"Fenilocarbonilo" se refiere a un grupo -C(O)-Ofenilo.

35 "Heteroarilo" significa un radical monovalente monocíclico, condensado bicíclico o condensado tricíclico de 5 a 14 átomos de anillo que contiene uno o más, preferiblemente uno, dos, tres o cuatro heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de -O-, -S(O)_n- (n es 0, 1 o 2), -N-, -N(R^x)-, y siendo el resto de átomos de anillo carbono, donde el anillo que comprende un radical monocíclico es aromático y donde al menos uno de los anillos condensados que comprenden un radical bicíclico o tricíclico es aromático. Uno o dos átomos de carbono de anillo de cualquiera de los anillos no aromáticos que comprenden un radical bicíclico o tricíclico puede estar reemplazado por un grupo -C(O)-, -C(S)- o -C(=NH)-. R^x es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, acilo o alquilsulfonilo. A no ser que se indique de otro modo, la valencia puede estar localizada en cualquier átomo de cualquier anillo del grupo heteroarilo que permitan las reglas de valencia. En particular, cuando el punto de valencia está localizado en el nitrógeno, R^x no está presente. Más específicamente, el término heteroarilo incluye, aunque no está limitado a, 1,2,4-triazolilo, 1,3,5-triazolilo, ftalimidilo, piridinilo, pirrolilo, imidazolilo, tienilo, furanilo, indolilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo (incluyendo, por ejemplo, 2,3-dihidro-1H-indol-2-ilo o 2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo y similares), isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, bencimidazolilo, benzodioxol-4-ilo, benzofuranilo, cinolinilo, indolizínilo, naftiridin-3-ilo, ftalazin-3-ilo, ftalazin-4-ilo, pteridinilo, purinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, tetrazolilo, pirazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, isooxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo (incluyendo, por ejemplo, tetrahydroisoquinolin-4-ilo o tetrahydroisoquinolin-6-ilo y similares), pirrolo[3,2-c]piridinilo (incluyendo, por ejemplo, pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilo o pirrolo[3,2-c]piridin-7-ilo y similares), benzopirranilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, y los derivados de los mismos, o N-óxido o un derivado protegido del mismo.

"Heteroarileno" significa un radical divalente monocíclico, condensado bicíclico o condensado tricíclico de 5 a 14 átomos de anillo que contiene uno o más, preferiblemente uno, dos, tres o cuatro heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de -O-, -S(O)_n- (n es 0, 1, o 2), -N-, -N(R¹⁹)-, y siendo el resto de átomos de anillo carbono, donde el anillo que comprende un radical monocíclico es aromático y donde al menos uno de los anillos condensados que comprenden un radical bicíclico o tricíclico es aromático. Uno o dos átomos de carbono de anillo de cualquiera de los anillos no aromáticos que comprenden un radical bicíclico o tricíclico puede estar reemplazado por un grupo -C(O)-, -C(S)- o -C(=NH)-. R¹⁹ es hidrógeno, alquilo, o alquenilo. A no ser que se indique de otro modo, las valencias pueden estar localizadas en cualquier átomo de cualquier anillo del grupo heteroarileno que permitan las reglas de valencia. En particular, cuando el punto de valencia está localizado en el nitrógeno, R^x no está presente. Más específicamente, el término heteroarilo incluye, aunque no está limitado a, tien-diilo, benzo[*d*]isoxazol-diilo, benzo[*d*]isotiazol-diilo, 1*H*-indazol-diilo (opcionalmente sustituido en la posición N1 con R¹⁹), benzo[*d*]oxazol-diilo, benzo[*d*]tiazol-diilo, 1*H*-benzo[*d*]imidazol-diilo (opcionalmente sustituido en la posición N1 con R¹⁹), 1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-diilo (opcionalmente sustituido en la posición N1 con R¹⁹), imidazo[1,2-*a*]piridin-diilo, cinolin-diilo, quinolin-diilo, piridin-diilo, 1-oxido-piridin-diilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-diilo y 2,3-dihidroimidazo[1,2-*a*]piridin-diilo y similares.

"Catalizador de hidrogenación de metal de transición heterogéneo" (catalizador de hidrogenación) se refiere a un catalizador de hidrogenación de metal de transición que actúa en una fase diferente del sustrato. Especialmente, el catalizador de hidrogenación de metal de transición está en la fase sólida. El "soporte" puede ser simplemente una superficie sobre la cual está dispersado el metal para aumentar la superficie específica. Los soportes son materiales porosos con una alta superficie específica, lo más comúnmente alúmina o diversos tipos de carbón. Ejemplos adicionales de soportes incluyen, aunque no están limitados a los mismos, dióxido de silicio, dióxido de titanio, carbonato de calcio, sulfato de bario, tierras diatomeas y arcilla. El propio metal también puede actuar como soporte, si no hay otro soporte presente. Más específicamente, el término "catalizador de hidrogenación de metal de transición heterogéneo" incluye, pero no está limitado a, un catalizador de Raney, Pd/C, Pd(OH)₂/C, microcápsulas de poliurea Pd(OAc)₂ (NP Pd(0) Encat™ 30), Au/TiO₂, Rh/C, Ru/Al₂O₃, Ir/CaCO₃ y Pt/C, o una mezcla de los mismos. NP Pd(0) Encat™ 30 es Paladio(0), microencapsulado en matriz de poliurea, y está disponible de Sigma Aldrich con el número de producto 653667. Este catalizador está disponible como una mezcla al 45 por ciento de nanopartículas de paladio de aproximadamente 2 nm de tamaño en agua, de forma típica, conteniendo 0,4 mmol/g de Pd(0) (base seca), donde el peso unitario incluye el peso del agua. Véase Ley, S. V. et. al. Org Lett. 2003 Nov 27;5(24):4665-8. En una forma de realización particular, el "catalizador de hidrogenación de metal de transición heterogéneo" no está tratado previamente con sulfuro.

"Base fuerte" se refiere a bases conjugadas de ácidos débiles con un pK_a > 13 tales como sales de metales alcalinos de carbaniones, alcóxidos, amidas, hidróxidos e hidruros, en particular las bases fuertes son sales de litio, sodio, potasio, rubidio o cesio de carbaniones, alcóxidos, amidas, hidróxidos e hidruros. Más en particular, base fuerte de acuerdo con la invención se refiere a amida de sodio, potasio o litio o fenil litio, más en particular, a *n*-butil litio, *t*-butil litio o diisopropilamida de litio, bis(trimetilsilil)amida de litio, dietilamida de litio, *t*-butóxido de potasio, *t*-butóxido de litio, amida de sodio e hidruro de sodio. Incluso más particularmente, la base fuerte es *n*-butil litio, diisopropilamida de litio, bis(trimetilsilil)amida de litio, o dietilamida de litio.

"Ácido fuerte" se refiere a un ácido que se disocia totalmente en una solución acuosa con un pH ≤ 2. Los ácidos fuertes incluyen, aunque no están limitados a: ácido sulfúrico (H₂SO₄), ácidos halohídricos (es decir HX" donde X" es I, Br, Cl o F), ácido nítrico (HNO₃), ácido fosfórico (H₃PO₄), y combinaciones de los mismos. En particular, el ácido fuerte es H₂SO₄ o ácido halohídrico, donde X" es Br o Cl. Lo más particular, el ácido fuerte es HCl. En particular, la concentración de HCl en agua está en el intervalo de 10% a 90%, más particularmente 20% a 40%, lo más particularmente 37 %.

"Grupos protectores amino" se refiere a un grupo protector aminoácido o base lábil, tal como alcoxi C₁-C₆-carbonilo, cicloalquiloxi C₃-C₆ carbonilo, feniloxicarbonilo o toluenosulfonilo. En particular, ejemplos de "grupos protectores amino" incluyen, aunque sin limitarse a, *tert*-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), *p*-Toluenosulfonilo (Ts) y fluorenilmetiloxicarbonilo (FMoc). En particular, "grupos protectores amino" se refiere a *tert*-butoxicarbonilo. (Véase Peter G. M. Wuts & Theodora W. Greene, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4ª ed. (2006)).

En particular, los términos cuyas definiciones se ha dado antes son aquellos ejemplificados de forma específica en los Ejemplos.

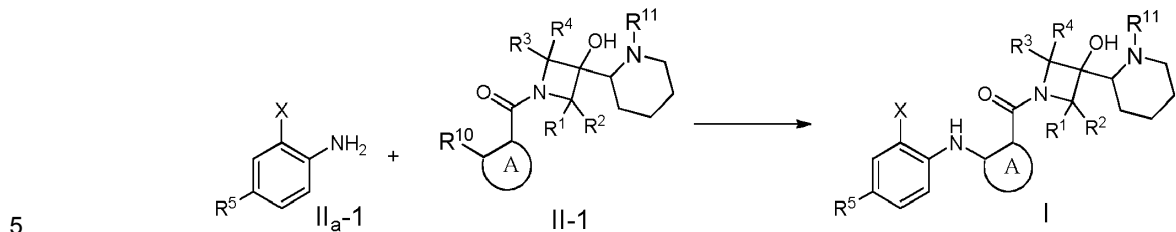
"Rendimiento" para cada una de las reacciones descritas en la presente memoria se expresa como un porcentaje del rendimiento teórico.

Una cualquiera de las etapas de proceso o secuencias descritas y/o reivindicadas en la presente memoria puede llevarse a cabo bajo una atmósfera de gas inerte, más particularmente bajo argón o nitrógeno. Además, los métodos de la presente invención pueden llevarse a cabo como procesos semicontinuos o continuos, más preferiblemente, como procesos continuos.

Además, muchas de las etapas de proceso y secuencias que se describen en la presente memoria pueden acortarse.

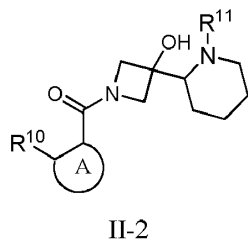
Formas de realización de la invención

La presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula I, que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula II_{a-1} con un compuesto de fórmula II-1, donde X y R⁵ son como se ha definido antes, y donde R¹⁰ es F, Cl, Br, I, o -OSO₂-CF₃ y las otras variables son como se ha definido antes.



En una forma de realización, X y R⁵ en un compuesto de fórmula II_{a-1} son cada uno independientemente F, Cl, Br o I. En otra forma de realización, X es F y R⁵ es I.

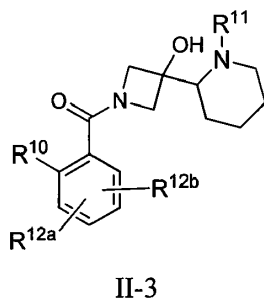
En una forma de realización, el compuesto de fórmula II-1 es el compuesto de fórmula II-2,



10 donde R¹¹ es como H o un grupo protector y el Anillo A es arileno o heteroarileno opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados de R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹, cada uno de los cuales está seleccionado independientemente de halo, alquilo (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₆) y haloalcoxi(C₁-C₆).

15 En una forma de realización particular de la presente invención, el Anillo A es fenilo o piridilo. Más particularmente, el Anillo A es fenilo sustituido con R^{12a} y R^{12b} los cuales son cada uno independientemente F, Cl, Br, I, alquilo, haloalquilo, alcoxi o haloalcoxi.

En otra forma de realización, el compuesto de fórmula II-1 es el compuesto de fórmula II-3,



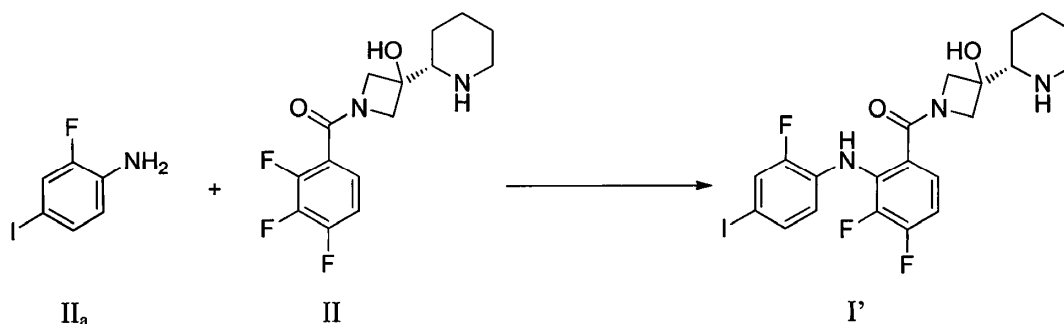
donde R¹¹ es como se define anteriormente y R¹⁰ es F, Cl, Br, I, o OSO₂CF₃, y R^{12a} y R^{12b} son cada uno independientemente F, Cl, Br, I, alquilo, haloalquilo, alcoxi o haloalcoxi.

20 En una forma de realización del compuesto de fórmula II-1, II-2, o II-3, R¹⁰ es F, Cl, Br, o I, y R^{12a} y R^{12b} son cada uno independientemente F, Cl, Br, I, alquilo, haloalquilo, alcoxi o haloalcoxi.

En otra forma de realización del compuesto de fórmula II-1, II-2, o II-3, R¹⁰ es F y R^{12a} y R^{12b} son cada uno independientemente F, Cl, I, alquilo o alcoxi.

25 En otra forma de realización del compuesto de fórmula II-1, II-2, o II-3, R¹⁰ es F y R^{12a} y R^{12b} son cada uno independientemente F, Cl, I, alquilo o alquilo.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula I', que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula II_a con un compuesto de fórmula II, cuya síntesis se describe más adelante.



En otra forma de realización, la presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula I', que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula II_a con un compuesto de fórmula II en presencia de una base fuerte. En una forma de realización particular, la base fuerte está seleccionada del grupo que consiste en butil litio, t-butil litio, las sales de litio, sodio o potasio de aminas mono o bisustituidas con alquilo o aminas aromáticas y sililalquil aminas o aminas sililaromáticas.

En una forma de realización más particular, la base fuerte está seleccionada del grupo que consiste en las sales de litio, sodio, o potasio de diisopropil amina, bis(trimetilsilil)amina, dietilamina y dimetilamina.

En otra forma de realización, la base fuerte está seleccionada del grupo que consiste en las sales de litio, sodio y potasio de bis(trimetilsilil)amina.

En otra forma de realización, la base fuerte está seleccionada del grupo que consiste en diisopropilamida de litio, bis(trimetilsilil)amida de litio y dietilamida de litio. Más particularmente, la base es bis(trimetilsilil)amida de litio.

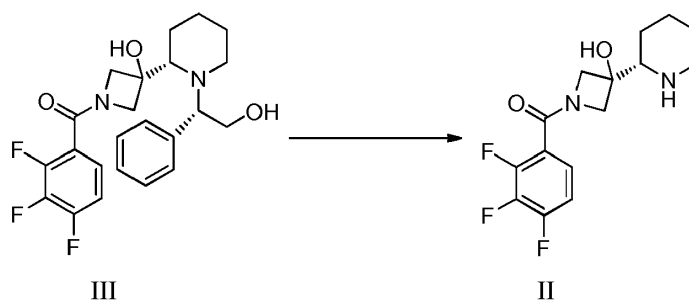
El experto comprenderá que en estas y otras formas de realización, la base fuerte puede obtenerse de forma comercial o generarse *in situ* usando métodos convencionales.

La reacción de un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula II_a se lleva a cabo típicamente en presencia de un disolvente. Típicamente, el disolvente está seleccionado del grupo que consiste en un disolvente tipo éter (por ejemplo, tetrahidrofurano, diisopropil éter, t-butilmetil éter, dibutil éter, dimetil acetal, dioxano o 2-metil tetrahidrofurano (2-MeTHF)); un disolvente aromático (por ejemplo, tolueno o t-butil-benceno), un disolvente hidrocarbonado alifático (por ejemplo, hexanos, heptanos o pentano); un disolvente hidrocarbonado alicíclico saturado (por ejemplo, ciclohexano o ciclopentano); y un disolvente aprótico polar (por ejemplo, dimetilformamida o dimetil sulfóxido), o una mezcla de los mismos. Disolventes preferidos incluyen tolueno y tetrahidrofurano. En una forma de realización particular, el disolvente es tetrahidrofurano.

El compuesto de fórmula II_a está disponible generalmente de forma comercial o se prepara fácilmente usando métodos bien conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, el compuesto de fórmula II_a está disponible de Sigma Aldrich como 2-fluoro-4-yodo-anilina (Número de registro CAS (CASRN) 29632-74-4).

En un procedimiento típico, se añade una base fuerte tal como bis(trimetilsilil)amida de litio (LiHMDS) a una mezcla de un compuesto de fórmula II-1 tal como un compuesto de fórmula II y 2-fluoro-4-yodo anilina en un disolvente tipo éter adecuado tal como THF. La mezcla de reacción se inactiva típicamente con ácido acuoso, típicamente ácido sulfúrico o ácido clorhídrico, y luego se trata de acuerdo con métodos convencionales para proporcionar un compuesto de fórmula I tal como un compuesto de fórmula I'.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula II, que comprende desproteger un compuesto de fórmula III.



En una forma de realización, la desprotección se lleva a cabo en un disolvente adecuado usando H₂ en presencia de un catalizador de metal de transición de hidrogenación heterogéneo, o por tratamiento con cloroformiato de cloroetileno en presencia de MeCN o Na/NH₃. Preferiblemente, la desprotección se produce por hidrogenólisis catalítica en presencia de un ácido mineral tal como HCl o un ácido orgánico tal como ácido acético o una mezcla de los mismos,

que acelera la reacción. Más particularmente, la desprotección se lleva a cabo por hidrogenolisis en presencia de un disolvente adecuado y en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico o ácido acético o una mezcla de los mismos. Lo más particularmente, la desprotección se lleva a cabo en presencia de HCl y ácido acético.

- 5 El catalizador de metal de transición de hidrogenación heterogéneo puede ser cualquiera de tales catalizadores conocidos en la técnica. El catalizador es típicamente un catalizador de metal de transición heterogéneo que está seleccionado típicamente del grupo que consiste en un catalizador Raney, Pd/C, Pd(OH)₂/C, microcápsulas de poliurea Pd(OAc)₂ (NP Pd(0) Encat™ 30), Au/TiO₂, Rh/C, Ru/Al₂O₃, Ir/CaCO₃ y Pt/C o una mezcla de los mismos. NP Pd(0) Encat™ 30 es Paladio(0), microencapsulado en matriz de poliurea, y está disponible de Sigma Aldrich con el número de producto 653667.
- 10 Más particularmente, el catalizador de hidrogenación está seleccionado del grupo que consiste en un catalizador Raney, Pd/C, Pd(OH)₂/C, Au/TiO₂, Rh/C, Ru/Al₂O₃, Ir/CaCO₃, y Pt/C, o una mezcla de los mismos. Más particularmente, el catalizador de hidrogenación es Pd/C, Pd(OH)₂/C, Au/TiO₂, Rh/C, Ra-Ni o Pt/C. Lo más particularmente, el catalizador de hidrogenación es Pd/C o Ra-Ni. Se usa paladio en cantidades catalíticas, por ejemplo, 0,001 a 0,1 equivalentes, preferiblemente 0,01 a 0,1 equivalentes, con respecto al compuesto de fórmula III.
- 15 La carga de catalizador para la hidrogenolisis catalítica es típicamente 0,1 a 20 por ciento en peso. Más típicamente, la carga de catalizador para la hidrogenolisis catalítica es típicamente 5 a 15 por ciento en peso.

Como se indica, la hidrogenolisis catalítica puede llevarse a cabo en presencia de un disolvente adecuado. Disolventes adecuados incluyen alcoholes (por ejemplo, metanol o etanol), éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano, diisopropil éter, *t*-butilmetil éter, dibutil éter, dimetil acetal o dioxano), éster (por ejemplo, acetato de etilo), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, tolueno o *t*-butil-benceno), hidrocarburos alifáticos (por ejemplo, hexanos, heptanos o pentano), hidrocarburos alicíclicos saturados (por ejemplo, ciclohexano o ciclopentano) y disolventes polares apróticos (por ejemplo, dimetilformamida o dimetil sulfóxido) y un cocatalizador ácido mineral u orgánico), usado solo o como una mezcla. Más particularmente, el disolvente es tolueno, acetato de etilo o tetrahidrofurano, o una mezcla de los mismos, opcionalmente en presencia de agua. En una forma de realización particular, el disolvente es una mezcla de tetrahidrofurano y acetato de etilo. En otra forma de realización particular, el disolvente es tolueno.

20

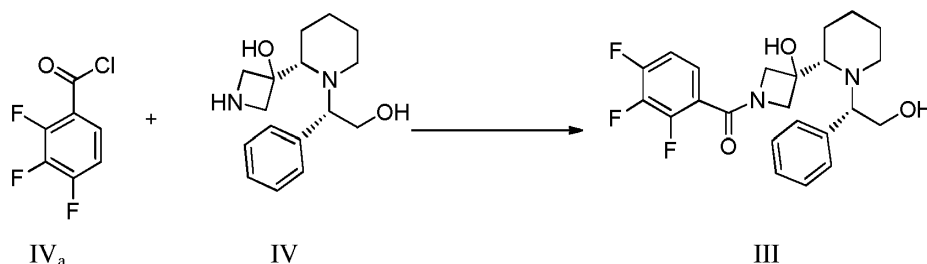
25

La hidrogenolisis catalítica se lleva a cabo típicamente a una temperatura entre 0 y 50°C. Más típicamente, la desprotección se lleva a cabo típicamente a una temperatura entre 10 y 40°C. En una forma de realización particular, la temperatura varía entre 15 y 25°C.

30 Típicamente, el H₂ se añade a una presión de al menos 10 kPa, y más preferiblemente a una presión de 10 a 10000 kPa. Más particularmente, el H₂ se añade a una presión de 20 kPa a 3000 kPa, y más particularmente, el H₂ se añade a una presión de 100 a 1000 kPa. En una forma de realización preferida, el H₂ se añade a una presión de aproximadamente 200 kPa.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula III, que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula IV con un compuesto de fórmula IV_a.

35



El compuesto de fórmula IV_a (CASRN 157373-08-5) está disponible generalmente de suministradores comerciales o se prepara fácilmente por un experto en la técnica. Por ejemplo, el compuesto de fórmula IV_a puede prepararse a partir del ácido carboxílico correspondiente (CASRN 61079-72-9) usando cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo o similar en presencia de un catalizador tal como piridina, dimetilformamida, trietil amina o diisopropietil amina.

40

En otra forma de realización, la presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula III, que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula IV con un compuesto de fórmula IV_a en presencia de una base.

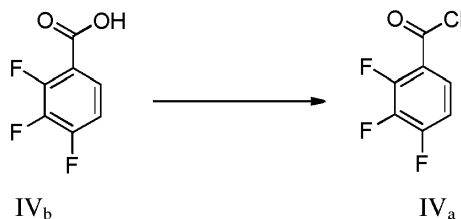
En una forma de realización particular de la invención, la base es una base inorgánica, que es preferiblemente un hidróxido, fosfato o carbonato de metal alcalino o alcalino térreo. Más particularmente, la base inorgánica está seleccionada del grupo que consiste en LiOH, NaOH, KOH, CsOH, NH₄OH, RbOH, Mg(OH)₂, Ca(OH)₂, Ba(OH)₂, Li₂CO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃, (NH₄)₂CO₃ y K₃PO₄. En una forma de realización particular, la base es K₃PO₄, K₂CO₃ o KOH. En una forma de realización más particular, la base es K₃PO₄, K₂CO₃ o KOH. La base se usa

45

típicamente como una mezcla en agua.

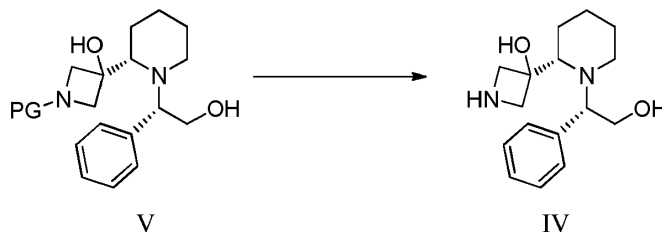
- 5 En una forma de realización, la reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado en presencia de la base. En una forma de realización, el disolvente está seleccionado del grupo que consiste en un éter (por ejemplo, tetrahidrofurano, diisopropil éter, *t*-butilmetil éter, dibutil éter, dimetil acetal o dioxano, 2-MeTHF); un alcohol tal como metanol o etanol o similar; tolueno; o una mezcla de los mismos. En una forma de realización particular, el disolvente es tolueno. En otra forma de realización particular, el disolvente es una mezcla de tetrahidrofurano y agua. La reacción se lleva a cabo típicamente a una temperatura de aproximadamente 10 a 20°C.

- 10 Un proceso para preparar un compuesto de fórmula IV_a puede comprender hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV_b con cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, o similar, en presencia de un catalizador tal como piridina, dimetilformamida, trietil amina o diisopropil etil amina.



La conversión del IV_b a IV_a puede llevarse a cabo en presencia de piridina o dimetilformamida, en particular en presencia de cantidades muy pequeñas de piridina, más particularmente donde se usan entre aproximadamente 0,001 y 0,02 eq de piridina, lo más particularmente donde se usan aproximadamente 0,005 eq de piridina.

- 15 En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula IV, que comprende desproteger un compuesto de fórmula V,

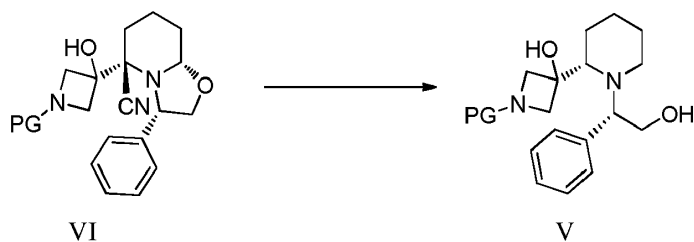


donde PG es un grupo protector amino. En una forma de realización, el grupo protector amino es un grupo protector FMoc, CBz o BOC. En una forma de realización particular, el grupo protector amino es un grupo protector BOC.

- 20 La desprotección de un compuesto de fórmula V puede llevarse a cabo en presencia de un disolvente, tal como un alcohol (por ejemplo, metanol o etanol), un disolvente tipo éter (por ejemplo, tetrahidrofurano, diisopropil éter, *t*-butilmetil éter, dibutil éter, dimetil acetal o dioxano), disolvente tipo éster (por ejemplo, acetato de etilo), disolvente aromático (por ejemplo, tolueno o *t*-butil-benceno), un disolvente hidrocarbonado alifático (por ejemplo, hexanos, heptanos, o pentano), un disolvente hidrocarbonado alicíclico saturado (por ejemplo, ciclohexano o ciclopentano), un disolvente polar aprótico (por ejemplo, dimetilformamida), o dimetil sulfóxido y un cocatalizador mineral u orgánico, preferiblemente en presencia de metanol, etanol, isopropanol, *tert*-butanol, tetrahidrofurano, 2-metil tetrahidrofurano, tolueno o dimetilformamida y ácido clorhídrico o ácido acético.
- 25

- 30 En una forma de realización particular, la desprotección se lleva a cabo en un disolvente en presencia de un ácido mineral u orgánico fuerte, particularmente ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácidos de Lewis, particularmente yoduros de trialkilsililo, haluros de trimetilsililo, trifluoruro de boro dietil eterato, haluros de cinc, haluros de estaño o un ácido inorgánico. Más particularmente el ácido es ácido sulfúrico, HBr o HCl. Condiciones comunes incluyen HCl/dioxano, ácido trifluoroacético/cloruro de metileno. En una forma de realización, la desprotección se lleva a cabo en una mezcla heterogénea que contiene HCl acuoso y tolueno.

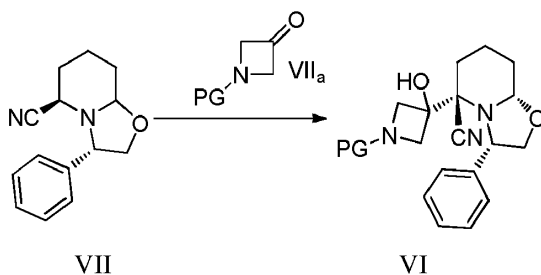
- 35 En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula V donde PG es un grupo protector amino, que comprende reducir un compuesto de fórmula VI.



En una forma de realización, la reacción se produce en presencia de un agente reductor. El agente reductor puede estar seleccionado del grupo que consiste en borohidruros. En particular, el agente reductor está seleccionado del grupo que consiste en NaBH₄, NaBH(OAc)₃ y NaBH₃CN. Más preferiblemente, el agente reductor es NaBH₃CN o NaBH₄ y LiCN, NaCN, o KCN bajo condiciones usadas en procedimientos de aminación reductora típicos. Un procedimiento de aminación reductora típico implica combinar una amina y un compuesto de carbonilo en presencia de un hidruro de metal complejo tal como NaBH₄, LiBH₄, NaBH₃CN, Zn(BH₄)₂, triacetoxiborohidruro de sodio, o borano/piridina bajo condiciones ácidas suaves, convenientemente a un pH de 1-5, que promueve la formación de la sal de iminio intermedia que es reducida a continuación por el hidruro metálico. Más preferiblemente, el agente reductor es NaBH₃CN.

La preparación de un compuesto de fórmula V puede llevarse a cabo en presencia de un disolvente, tal como un disolvente alcohol (por ejemplo, metanol o etanol), un disolvente tipo éter (por ejemplo, tetrahidrofurano, diisopropil éter, *t*-butilmetil éter, dibutil éter, dimetil acetal o dioxano), disolvente tipo éster (por ejemplo, acetato de etilo), disolvente aromático (por ejemplo, tolueno o *t*-butil-benceno), un disolvente hidrocarbonado alifático (por ejemplo, hexanos, heptanos o pentano), un disolvente hidrocarbonado alicíclico saturado (por ejemplo, ciclohexano o ciclopentano), un disolvente polar aprótico (por ejemplo, dimetilformamida), o dimetil sulfóxido y un cocatalizador mineral u orgánico, preferiblemente en presencia de metanol, etanol, isopropanol, *tert*-butanol, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, tolueno o dimetilformamida.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula VI que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula VII (CASRN 106565-71-3) con un compuesto de fórmula VII_a,



donde PG es un grupo protector amino tal como Fmoc, Cbz, o Boc o similar. El compuesto de fórmula VII_a está disponible generalmente de suministradores comerciales o se prepara fácilmente usando métodos bien conocidos por los expertos en la técnica. (Véase, por ejemplo, Rice, K. et al. Med. Chem. Lett. 2012, 3, 416, and Podlech, J. and Seebach, D. Helv. Chim. Acta 1995, 1238.) Por ejemplo, el compuesto de fórmula VII_a donde PG es Boc está disponible comercialmente de Sigma Aldrich como 1-Boc-azetidiona (3-oxo-1-azetidincarboxilato de *tert*-butilo, CASRN 398489-26-4). Similarmente, el compuesto de fórmula VII está disponible generalmente de suministradores comerciales o se prepara fácilmente usando métodos bien conocidos por los expertos en la técnica. (Véase, por ejemplo, N. R. Guz et al, Org. Proc. Res. Develop. 2010 14(6):1476). Por ejemplo, el compuesto de fórmula VII está disponible comercialmente, de Sigma Aldrich, como (3*S*,5*R*,8*aS*)-3-fenil-hexahidro-oxazolo[3,2-*a*]piridin-carbonitrilo (N.º de Reg. CAS 106565-71-3).

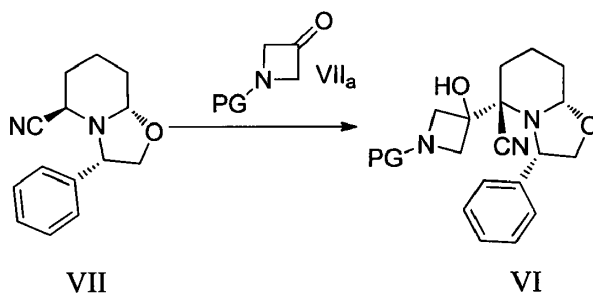
En una forma de realización, la reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado en presencia de una base. En una forma de realización, el disolvente es un disolvente aprótico polar seleccionado de éteres tales como tetrahidrofurano, diisopropil éter, *t*-butilmetil éter, dibutil éter, dimetil acetal, dioxano o 2-MeTHF o mezclas de los mismos, usados solos o en combinación con un disolvente aprótico polar tal como 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (DMPU). En una forma de realización particular, el disolvente es THF usado en combinación con DMPU.

En esta y otras formas de realización, la base es una base de amina tal como las sales de litio, sodio o potasio de aminas mono o bisustituidas con alquilo o aminas aromáticas y sililalquil aminas o aminas sililaromáticas. En una forma de realización particular, la base fuerte está seleccionada del grupo que consiste en las sales de litio, sodio, o potasio de diisopropil amina, bis(trimetilsilil)amina, dietilamina y dimetilamina. En otra forma de realización, la base fuerte está seleccionada del grupo que consiste en las sales de litio, sodio y potasio de bis(trimetilsilil)amina. Más particularmente, la base fuerte está seleccionada del grupo que consiste en diisopropilamida de litio, bis(trimetilsilil)amida de litio y dietilamida de litio. Más particularmente, la base es diisopropilamida de litio.

La reacción se lleva a cabo típicamente a baja temperatura. En una forma de realización, la temperatura de reacción es aproximadamente 0 a -80°C. En otra forma de realización, la temperatura de reacción es aproximadamente -20 a -80°C. En una forma de realización más preferida, la temperatura de reacción es aproximadamente -50 a -80°C. En otra forma de realización preferible, la temperatura de reacción es aproximadamente -70 a -80°C.

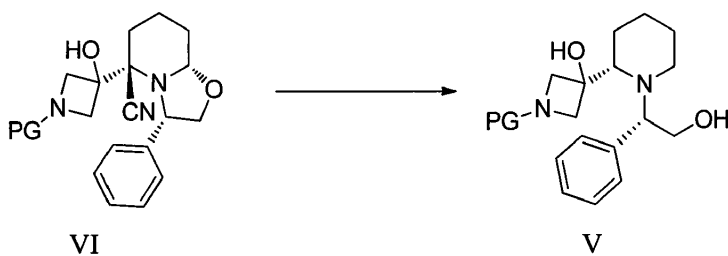
- 5 En otra forma de realización, la presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula V, que comprende las siguientes etapas:

1) hacer reaccionar un compuesto de fórmula VII con un compuesto de fórmula VII_a como se ha descrito antes para proporcionar un compuesto de fórmula VI;



- 10 y

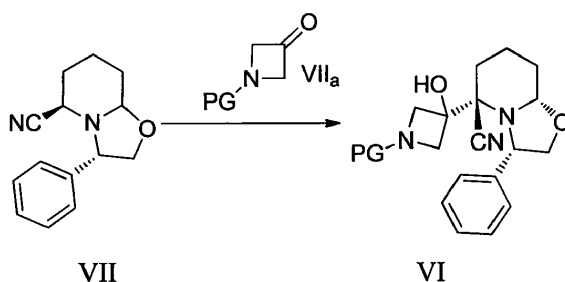
2) reducir un compuesto de fórmula VI con un agente reductor como se ha descrito antes para proporcionar un compuesto de fórmula V.



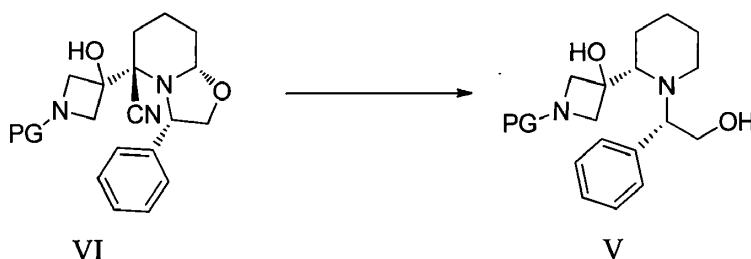
En una forma de realización, las etapas 1 a 2 pueden acortarse.

- 15 En otra forma de realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación del compuesto de fórmula IV, que comprende las siguientes etapas:

1) hacer reaccionar un compuesto de fórmula VII con un compuesto de fórmula VII_a como se ha descrito antes para proporcionar un compuesto de fórmula VI;

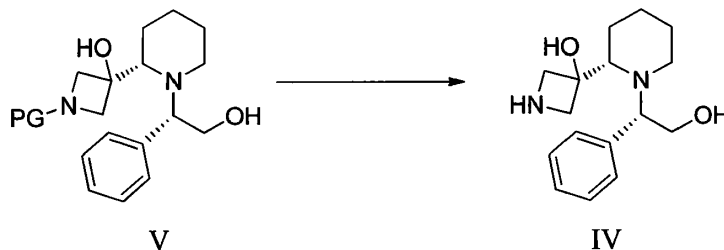


- 20 2) reducir un compuesto de fórmula VI con un agente reductor como se ha descrito antes para proporcionar un compuesto de fórmula V;



y

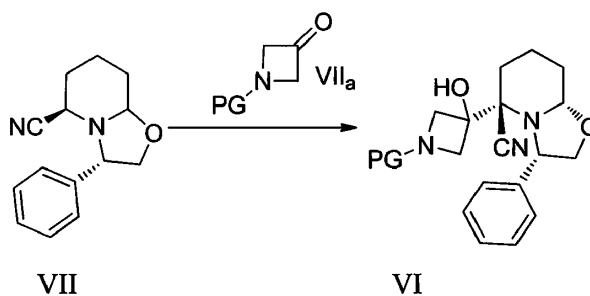
3) desproteger el anillo azetidino de un compuesto de fórmula V como se ha descrito antes para proporcionar un compuesto de fórmula IV.



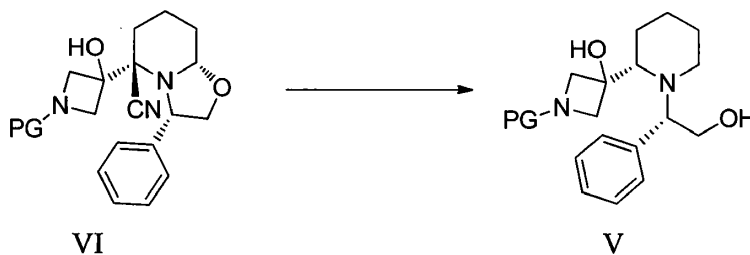
5 En particular, cualquier combinación de las etapas 1 a 3 o todas las etapas pueden acortarse. Más particularmente, las etapas 2 y 3 se acortan.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación del compuesto de fórmula III, que comprende las siguientes etapas:

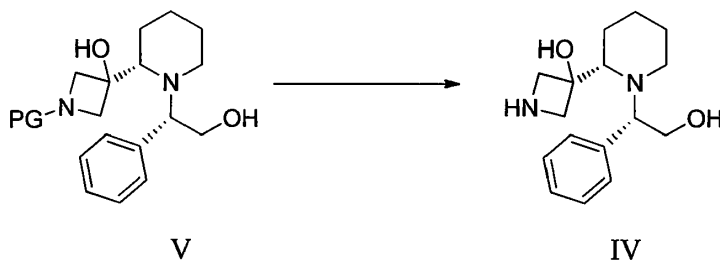
10 1) hacer reaccionar un compuesto de fórmula VII con un compuesto de fórmula VII_a como se ha descrito antes para proporcionar un compuesto de fórmula VI;



2) reducir un compuesto de fórmula VI con un agente reductor como se ha descrito antes para proporcionar un compuesto de fórmula V;

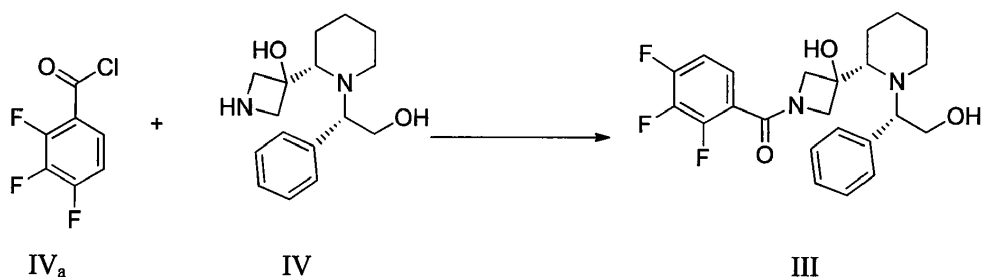


15 3) desproteger el anillo azetidino de un compuesto de fórmula V como se ha descrito antes para proporcionar un compuesto de fórmula IV;



y;

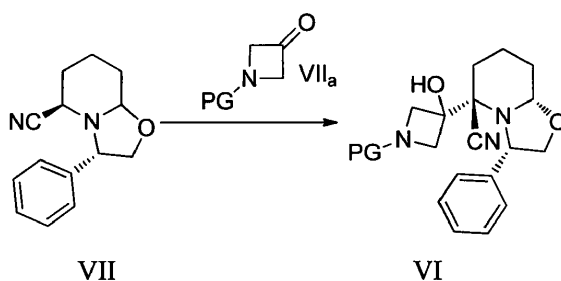
20 4) hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV con un compuesto de fórmula IV_a como se ha descrito antes para proporcionar un compuesto de fórmula III.



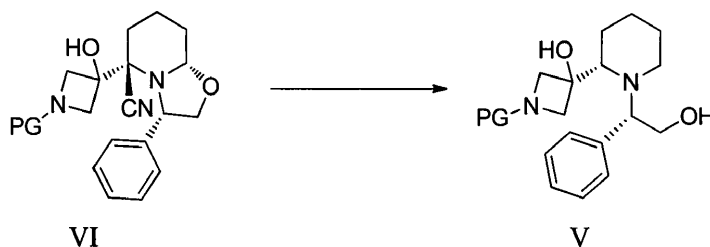
En particular, cualquier combinación de las etapas 1 a 4 o todas las etapas pueden acortarse. Más particularmente, las etapas 2 y 4 se acortan.

5 En otra forma de realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación del compuesto de fórmula II, que comprende las siguientes etapas:

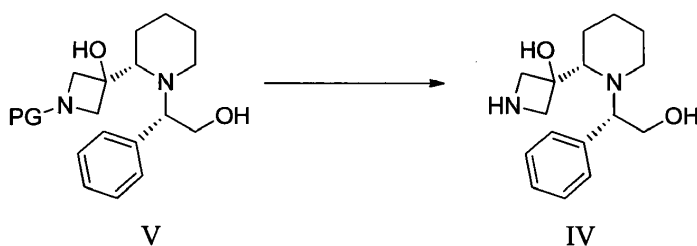
1) hacer reaccionar un compuesto de fórmula VII con un compuesto de fórmula VII_a como se ha descrito antes;



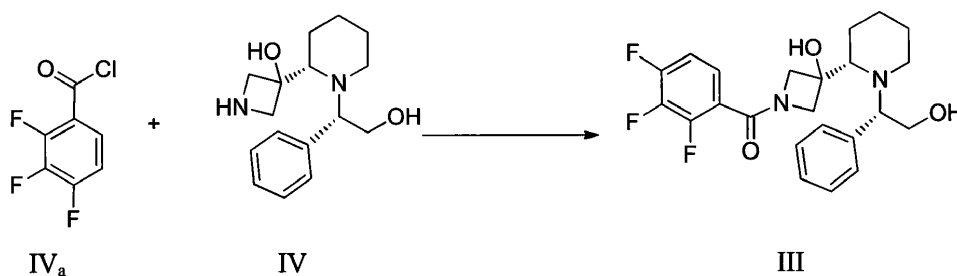
2) reducir un compuesto de fórmula VI con un agente reductor como se ha descrito antes, para proporcionar un compuesto de fórmula V;



10 3) desproteger el anillo azetidínico de un compuesto de fórmula V como se ha descrito antes para proporcionar un compuesto de fórmula IV;

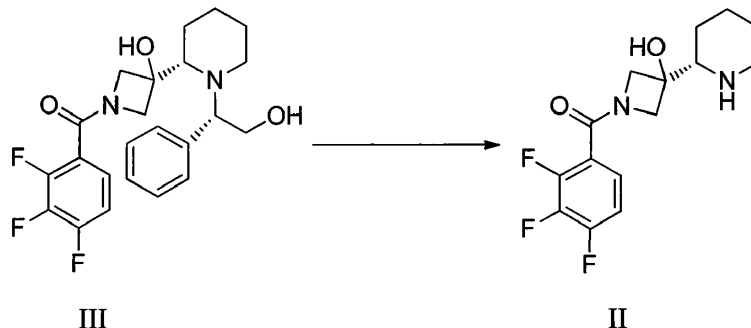


15 4) hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV con un compuesto de fórmula IV_a como se ha descrito antes para proporcionar un compuesto de fórmula III;



y;

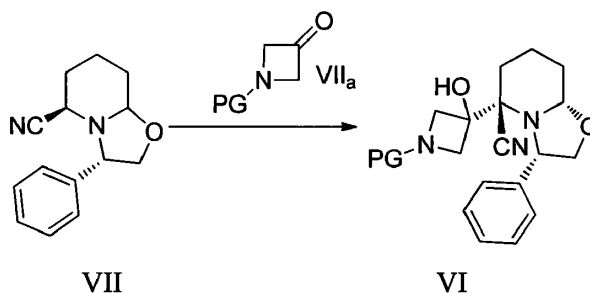
5) hidrogenar un compuesto de fórmula III, como se ha descrito antes para proporcionar un compuesto de fórmula II.



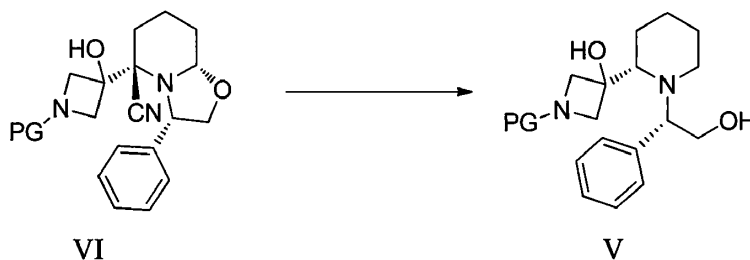
5 Cualquier combinación de las etapas 1 a 5 o todas las etapas pueden acortarse. Más particularmente, las etapas 2 y 5 se acortan.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I', que comprende las siguientes etapas:

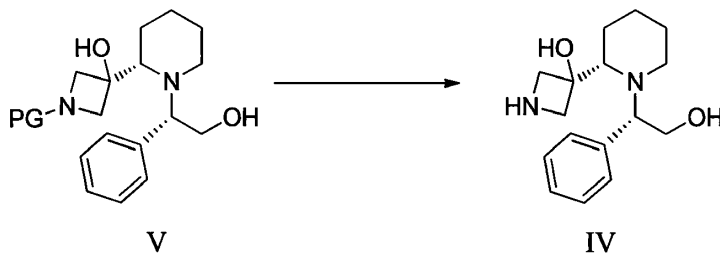
10 1) hacer reaccionar un compuesto de fórmula VII con un compuesto de fórmula VII_a como se ha descrito antes para proporcionar un compuesto de fórmula VI;



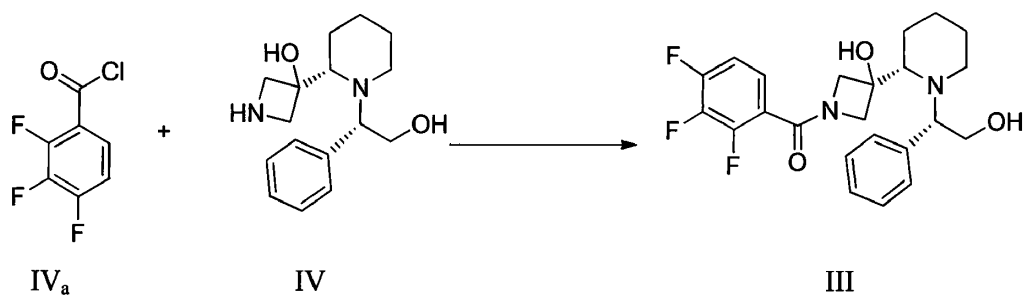
2) reducir un compuesto de fórmula VI con un agente reductor como se ha descrito antes para proporcionar un compuesto de fórmula V;



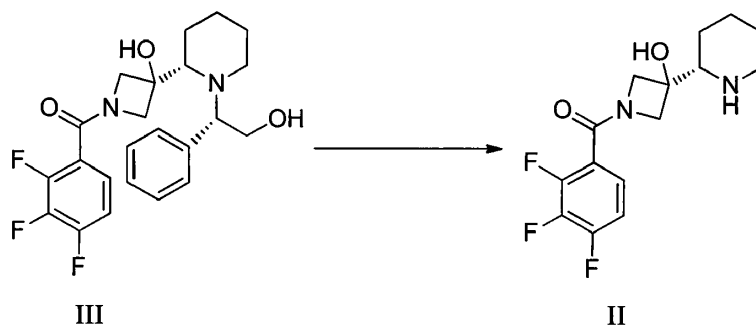
15 3) desproteger el anillo azetidínico de un compuesto de fórmula V como se ha descrito antes para proporcionar un compuesto de fórmula IV;



4) hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV con un compuesto de fórmula IV_a como se ha descrito antes para proporcionar un compuesto de fórmula III;

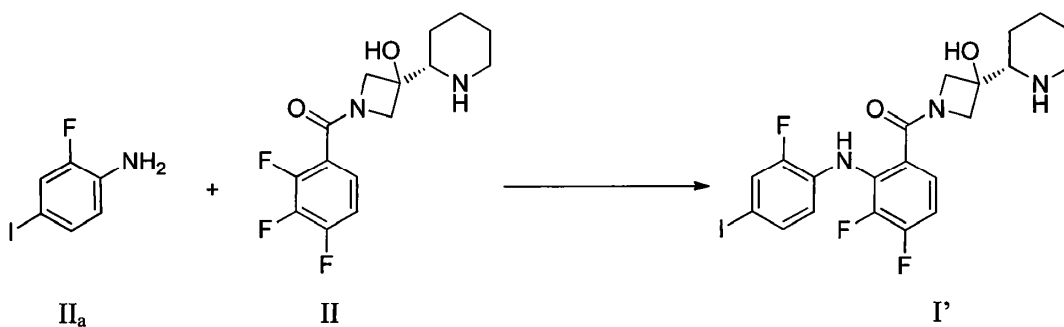


5) hidrogenar un compuesto de fórmula III, como se ha descrito antes para proporcionar un compuesto de fórmula II;



5 y

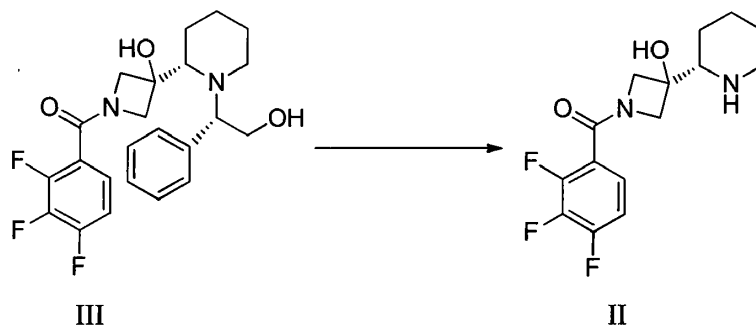
6) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula II_a como se ha descrito antes para proporcionar un compuesto de fórmula I'.



10 En particular, cualquier combinación de las etapas 1 a 6 o todas las etapas pueden acortarse. Más particularmente, las etapas 2 y 5 se acortan.

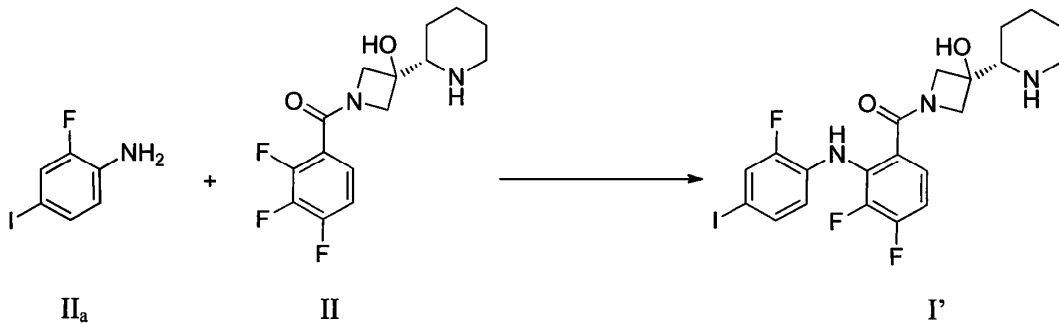
En otra forma de realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación del compuesto de fórmula I', que comprende las siguientes etapas:

(a) hidrogenar un compuesto de fórmula III, como se ha descrito antes para proporcionar un compuesto de fórmula II;



15 y

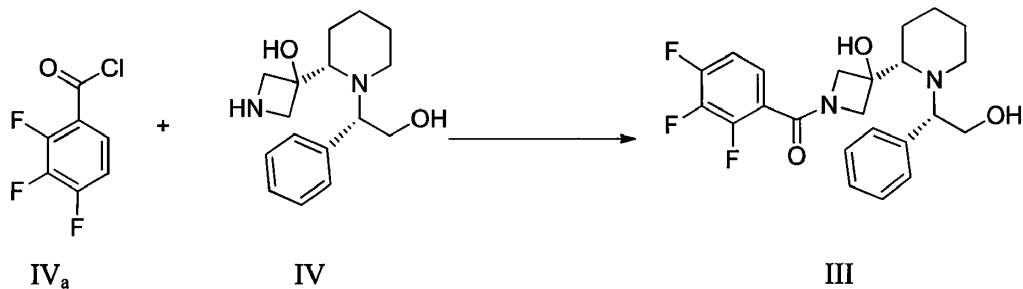
(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula II_a como se ha descrito antes para proporcionar un compuesto de fórmula I'.



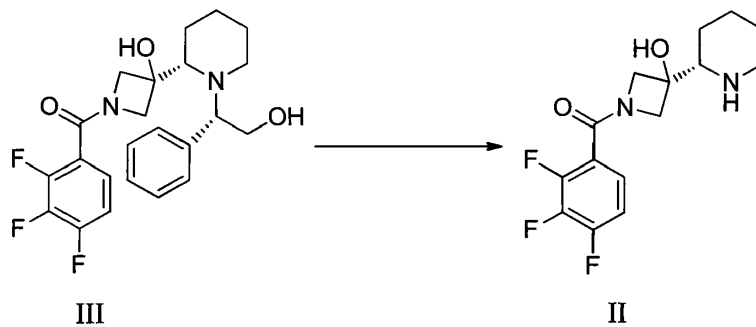
En particular, las etapas (a) y (b) pueden acortarse.

5 En otra forma de realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación del compuesto de fórmula I', que comprende las siguientes etapas:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV con un compuesto de fórmula IV_a como se ha descrito antes para proporcionar un compuesto de fórmula III;

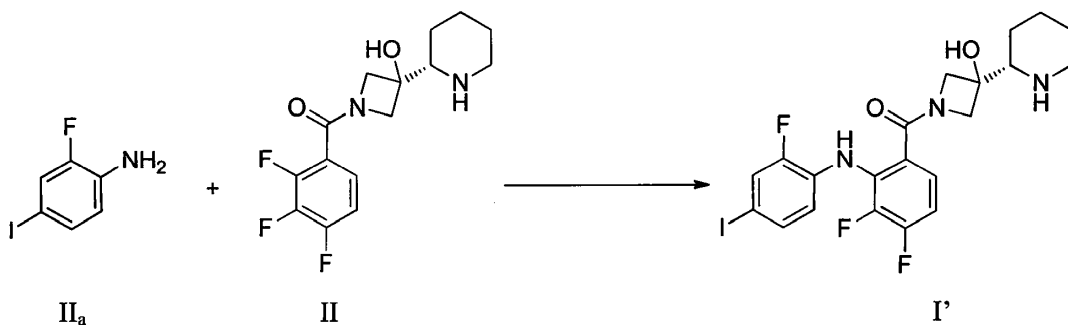


10 (b) hidrogenar un compuesto de fórmula III, como se ha descrito antes para proporcionar un compuesto de fórmula II;



y

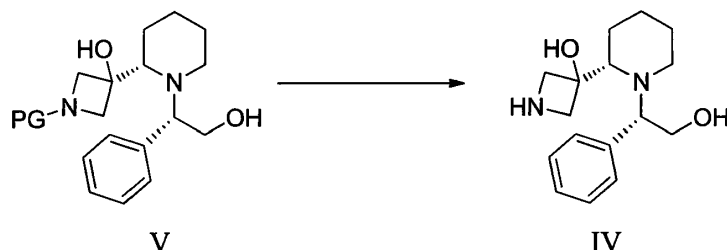
15 (c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula II_a como se ha descrito antes para proporcionar un compuesto de fórmula I'.



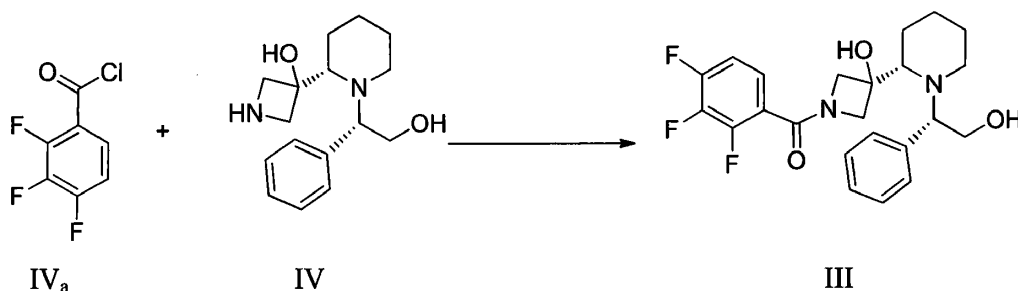
En particular, cualquier combinación de las etapas (a) a (c) o todas las etapas pueden acortarse. Más particularmente, las etapas (a) y (b) se acortan.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación del compuesto de fórmula I', que comprende las siguientes etapas:

- 5 (a) desproteger el anillo azetidínico de un compuesto de fórmula V como se ha descrito antes para proporcionar un compuesto de fórmula IV;

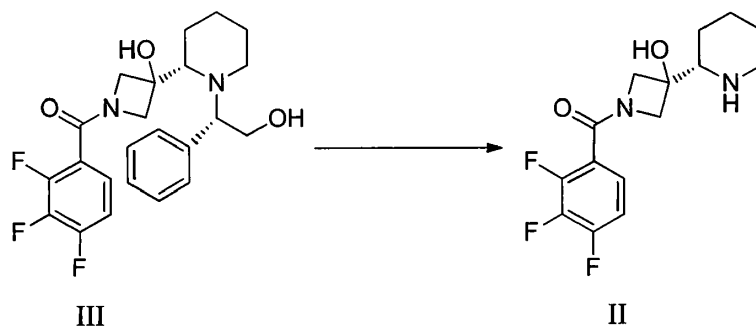


- (b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV con un compuesto de fórmula IV_a como se ha descrito antes para proporcionar un compuesto de fórmula III;



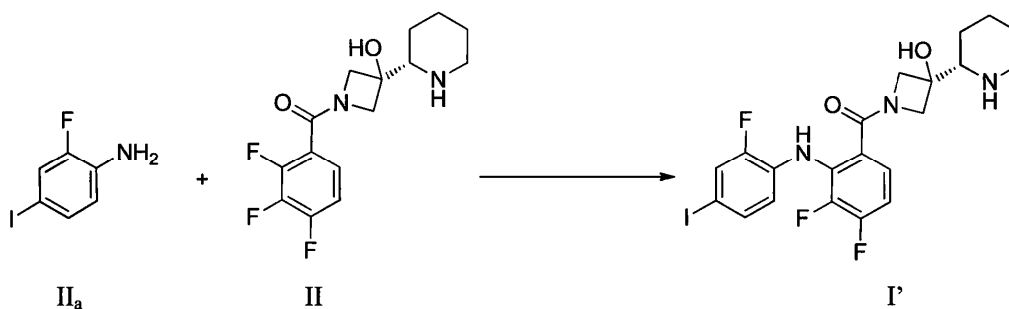
10

- (c) hidrogenar un compuesto de fórmula III, como se ha descrito antes para proporcionar un compuesto de fórmula II;



y

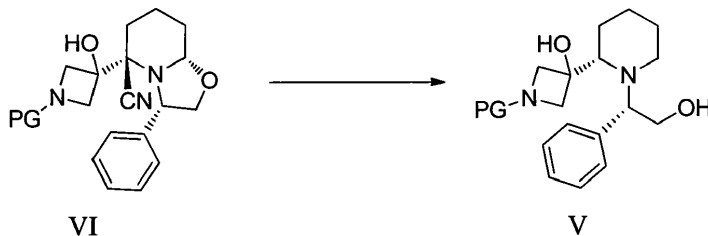
- 15 (d) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula II_a como se ha descrito antes para proporcionar un compuesto de fórmula I'.



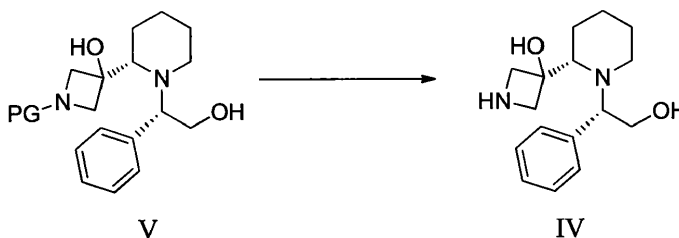
En particular, cualquier combinación de las etapas (a) a (d) o todas las etapas pueden acortarse. Más particularmente, las etapas (a) y (c) se acortan.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación del compuesto de fórmula I', que comprende las siguientes etapas:

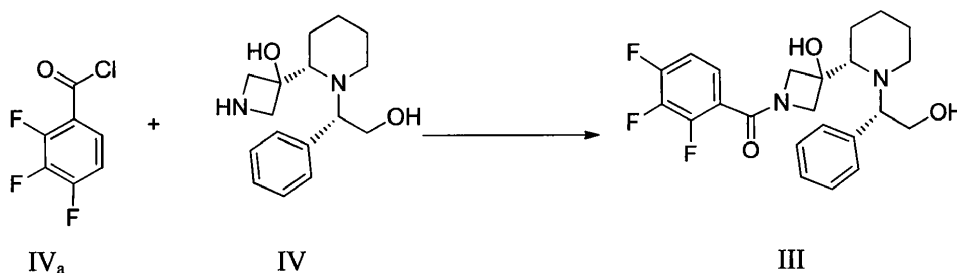
a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula VI con un agente reductor, como se ha descrito antes;



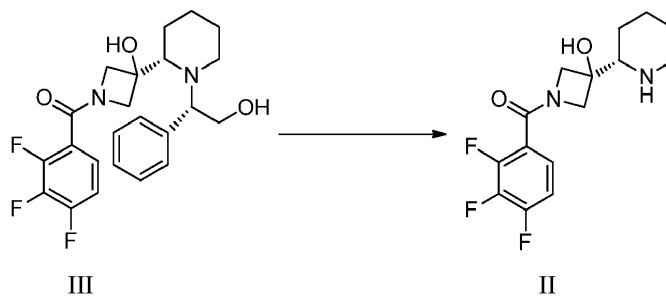
5 b) desproteger el anillo azetidínico de un compuesto de fórmula V, como se ha descrito antes;



c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV con un compuesto de fórmula IV_a, como se ha descrito antes;



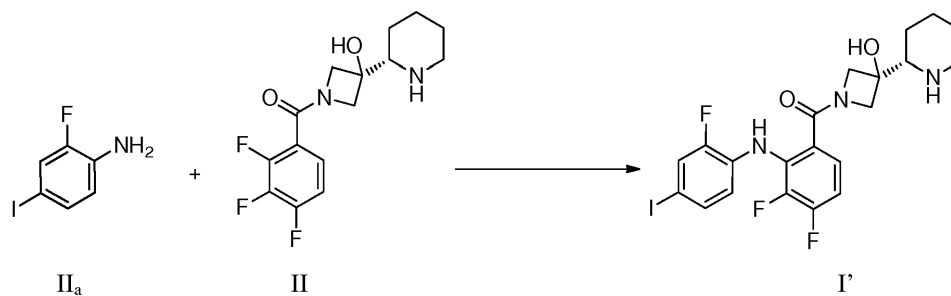
d) hidrogenar un compuesto de fórmula III, como se ha descrito antes;



10

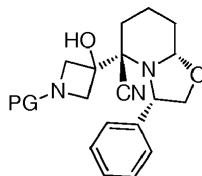
y

e) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula II_a como se ha descrito antes para proporcionar un compuesto de fórmula I'.



En particular, cualquier combinación de las etapas (a) a (e) o todas las etapas pueden acortarse. Más particularmente, las etapas (a) a (d) se acortarían.

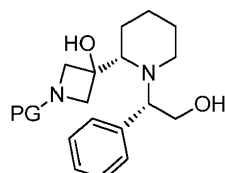
Un aspecto adicional de la presente invención proporciona un compuesto de fórmula VI;



VI

- 5 donde PG es un grupo alcoxi C₁-C₆-carbonilo, cicloalquiloxi C₃-C₆-carbonilo, feniloxicarbonilo o toluenosulfonilo. En una forma de realización, PG es *tert*-butiloxicarbonilo (Boc).

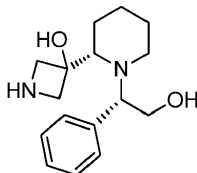
Un aspecto adicional de la presente invención proporciona un compuesto de fórmula V:



V

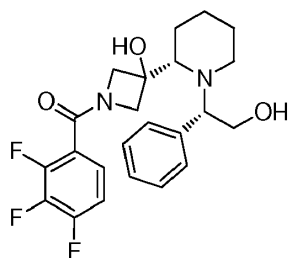
- 10 donde PG es un grupo alcoxi C₁-C₆-carbonilo, cicloalquiloxi C₃-C₆-carbonilo, feniloxicarbonilo o toluenosulfonilo. En una forma de realización, PG es *tert*-butiloxicarbonilo (Boc).

Un aspecto adicional de la presente invención proporciona un compuesto de fórmula IV.



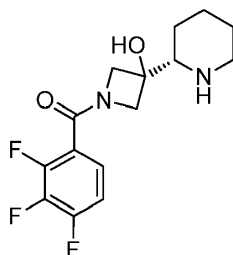
IV

Un aspecto adicional de la presente invención proporciona un compuesto de fórmula III.



III

- 15 Un aspecto adicional de la presente invención proporciona un compuesto de fórmula II.

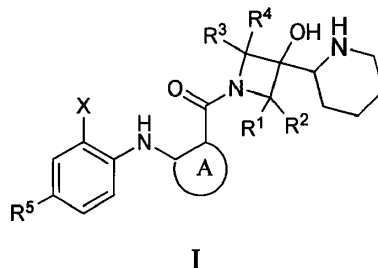


II

Formas de realización adicionales

La presente invención también incluye las siguientes formas de realización adicionales.

Forma de realización 1. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula I:



5 donde:

A es arileno o heteroarileno opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados de R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹, cada uno de los cuales está seleccionado independientemente de hidrógeno, halo, alquilo (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), hidroxi, alcoxi (C₁-C₆), y haloalcoxi (C₁-C₆);

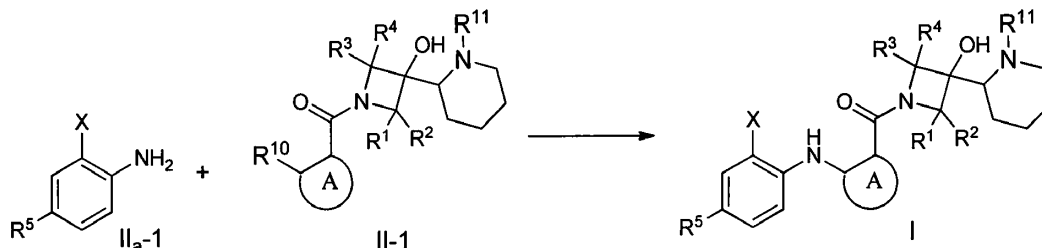
X es alquilo, halo, haloalquilo (C₁-C₈), o haloalcoxi (C₁-C₆);

10 R¹, R², R³ y R⁴ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), o haloalquilo (C₁-C₈);

R⁵ es hidrógeno, halo o alquilo (C₁-C₈);

que comprende:

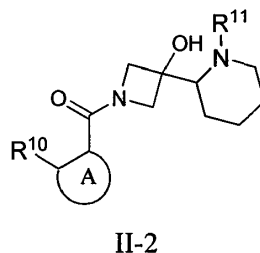
poner en contacto un compuesto de fórmula II-1 donde X y R⁵ son como se ha definido antes y un
 15 compuesto de fórmula II-a-1 donde R¹⁰ es F, Br, Cl, o -OSO₂-CF₃ y R¹¹ es H o un grupo protector en presencia de una base fuerte para proporcionar un compuesto de fórmula I.



Forma de realización 2. El proceso de una cualquiera de las formas de realización 1 o 2, donde X y R⁵ en un compuesto de fórmula II_a son cada uno independientemente F, Cl, Br, o I.

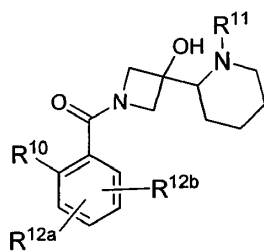
Forma de realización 3. El proceso de una cualquiera de las formas de realización 1 a 3, donde X es F y R⁵ es I.

20 **Forma de realización 4.** El proceso de una cualquiera de las formas de realización 1 a 3 donde el compuesto de fórmula II-1 es el compuesto de fórmula II-2,



25 donde R¹¹ es H o un grupo protector y el Anillo A es arileno o heteroarileno opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados de R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹, cada uno de los cuales está seleccionado independientemente de halo, alquilo (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₆) y haloalcoxi(C₁-C₆).

Forma de realización 5. El proceso de una cualquiera de las formas de realización 1 a 4 donde el compuesto de fórmula II-1 es el compuesto de fórmula II-3,



II-3

donde R^{11} es como se define anteriormente; R^{10} es F, Cl, Br, I, o OSO_2CF_3 ; y R^{12a} y R^{12b} son cada uno independientemente F, Cl, Br, I, alquilo, haloalquilo, alcoxi o haloalcoxi.

5 **Forma de realización 6.** El proceso de la forma de realización 5, donde R^{10} en el compuesto de fórmula II-3 es F, Cl, Br, o I, y R^{12a} y R^{12b} son cada uno independientemente F, Cl, Br, alquilo, haloalquilo, alcoxi o haloalcoxi.

Forma de realización 7. El proceso de una cualquiera de las formas de realización 1 a 6, donde R^{10} en el compuesto de fórmula II-3 es F y R^{12a} y R^{12b} son cada uno independientemente F, Cl, alquilo o alcoxi.

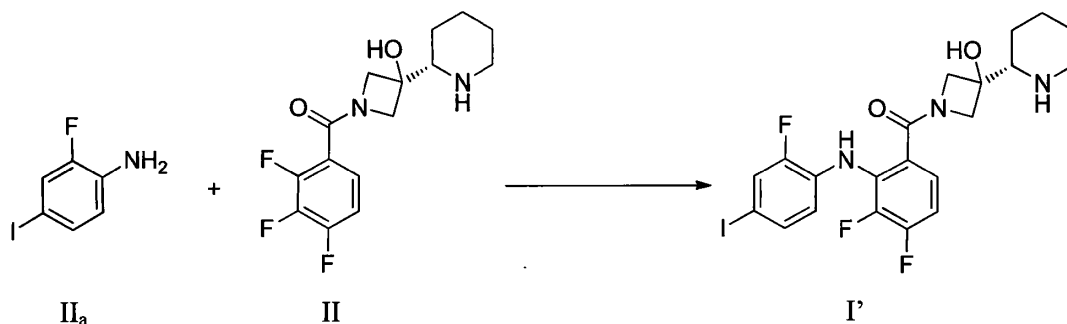
10 **Forma de realización 8.** El proceso de cualquiera de las formas de realización 1-7, donde la base fuerte está seleccionada del grupo que consiste en butil litio, t-butil litio, las sales de litio, sodio o potasio de aminas mono o bisustituidas con alquilo o aminas aromáticas, y sililalquilaminas o aminas sililaromáticas.

Forma de realización 9. El proceso de cualquiera de las formas de realización 1-8, donde la base fuerte está seleccionada del grupo que consiste en las sales de litio, sodio o potasio de diisopropil amina, bis(trimetilsilil)amina, dietilamina y dimetilamina.

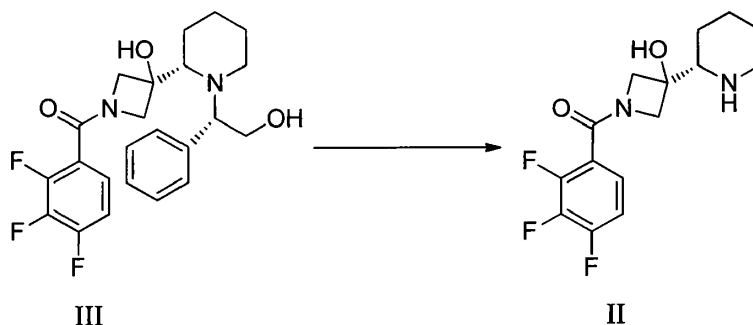
15 **Forma de realización 10.** El proceso de una cualquiera de las formas de realización 1 a 9, donde la base fuerte es bis(trimetilsilil)amida de litio.

Forma de realización 11. El proceso de una cualquiera de las formas de realización 1 a 10, donde la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente que es tetrahidrofurano.

20 **Forma de realización 12.** El proceso de cualquiera de las formas de realización 1 a 11, donde el compuesto de fórmula II_a-1 es un compuesto de fórmula II_a; el compuesto de fórmula II-1 es un compuesto de fórmula I; y el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula I'.



Forma de realización 13. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula II, que comprende desproteger un compuesto de fórmula III,

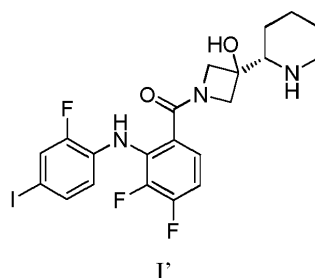


donde la desprotección comprende hidrogenación usando H₂ en presencia de un catalizador de hidrogenación de metal de transición heterogéneo o tratamiento con cloroformiato de cloroetilo en presencia de MeCN o Na/NH₃.

5 **Forma de realización 14.** El proceso de la forma de realización 13, donde el catalizador de hidrogenación de metal de transición heterogéneo está seleccionado del grupo que consiste en un catalizador Raney, Pd/C, Pd(OH)₂/C, Pd(OAc)₂, Au/TiO₂, Rh/C, Ru/Al₂O₃, Ir/CaCO₃, Pt/C y Paladio(0) microencapsulado en matriz de poliurea como una mezcla al 45 por ciento de nanopartículas de paladio de aproximadamente 2 nm de tamaño en agua, que contiene 0,4 mmol/g Pd(0) (base seca), donde el peso unitario incluye el peso de agua (NP Pd(0) Encat™ 30), o una mezcla de los mismos.

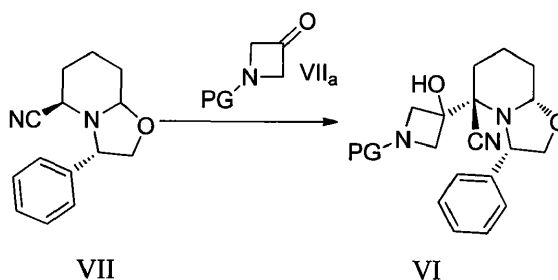
10 **Forma de realización 15.** El proceso de la forma de realización 14, donde el catalizador de hidrogenación de metal de transición heterogéneo es Pd/C.

Forma de realización 16. Un proceso para la preparación del compuesto de fórmula I'

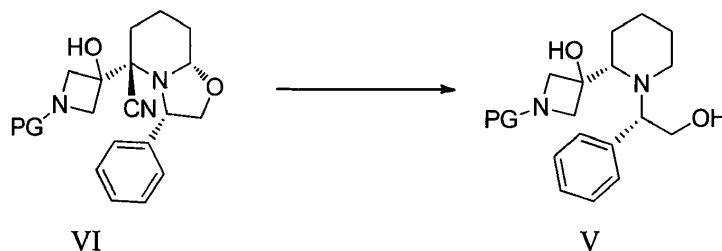


que comprende las siguientes etapas:

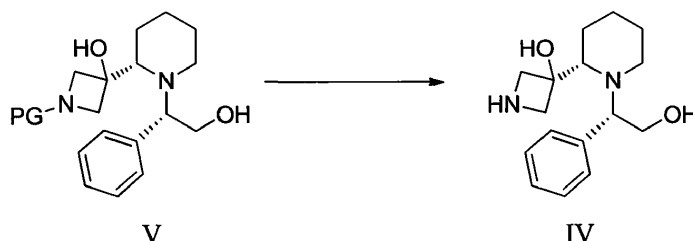
15 1) hacer reaccionar un compuesto de fórmula VII con un compuesto de fórmula VII_a para proporcionar un compuesto de fórmula VI;



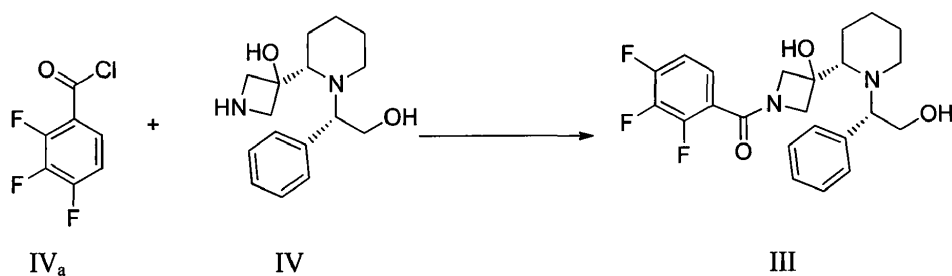
2) reducir un compuesto de fórmula VI con un agente reductor seleccionado del grupo que consiste en borohidruros para proporcionar un compuesto de fórmula V:



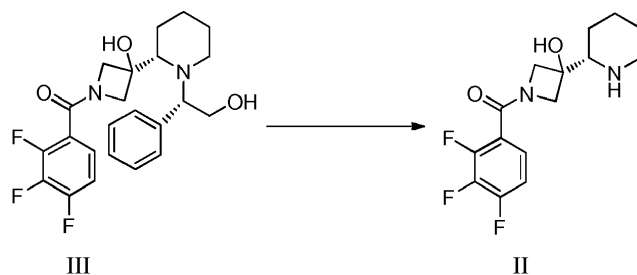
20 3) desproteger el anillo azetidínico de un compuesto de fórmula V para proporcionar un compuesto de fórmula IV;



4) hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV con un compuesto de fórmula IV_a para proporcionar un compuesto de fórmula III;



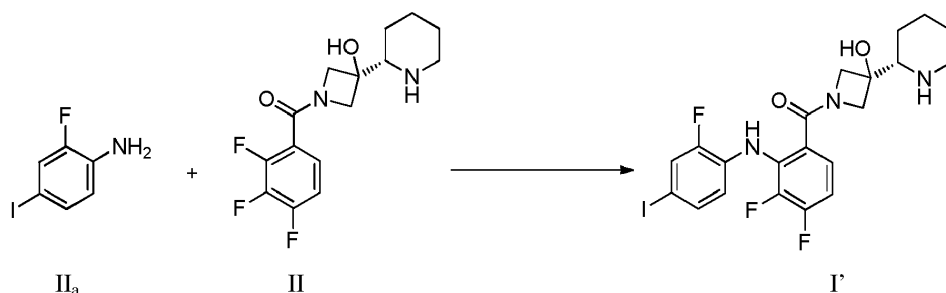
5) hidrogenar un compuesto de fórmula III, para proporcionar un compuesto de fórmula II;



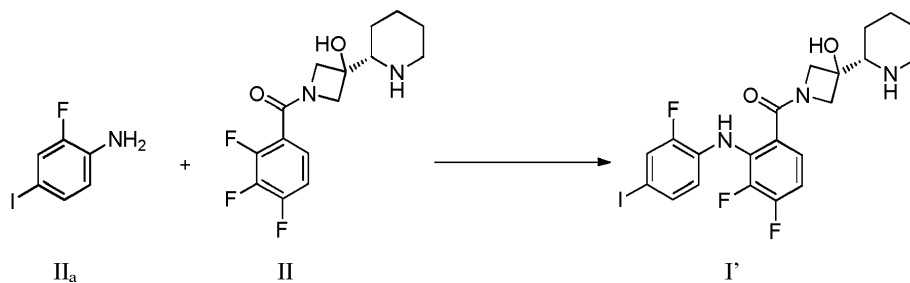
5

y

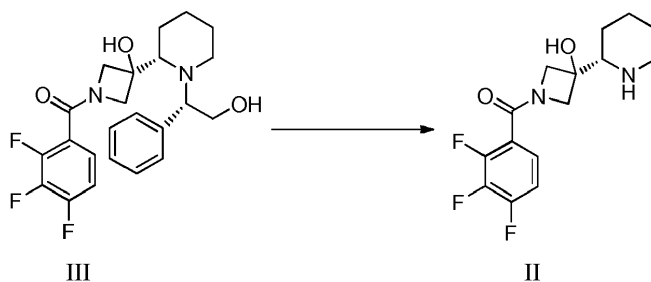
6) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula II_a para proporcionar un compuesto de fórmula I'.



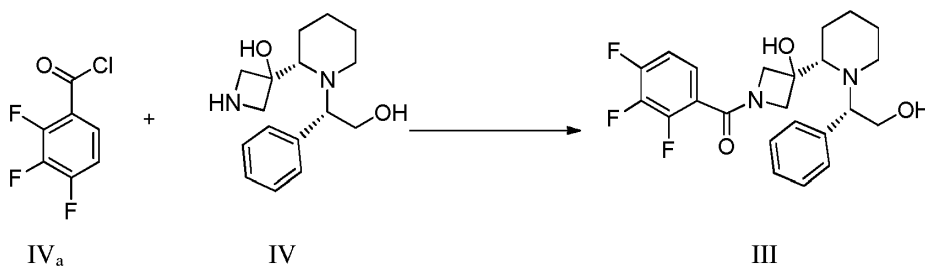
10 **Forma de realización 17.** Un proceso para la preparación del compuesto de fórmula I' que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula II y un compuesto de fórmula II_a en presencia de una base fuerte para proporcionar un compuesto de fórmula I'.



15 **Forma de realización 18.** El proceso de la forma de realización 17, que comprende adicionalmente la etapa de hidrogenar un compuesto de fórmula III para proporcionar un compuesto de fórmula II.

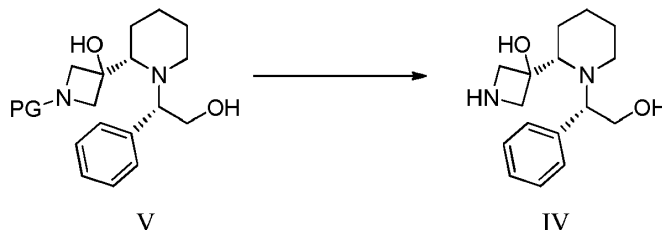


Forma de realización 19. El proceso de la forma de realización 18, que comprende adicionalmente la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV con un compuesto de fórmula IV_a para proporcionar un compuesto de fórmula III.



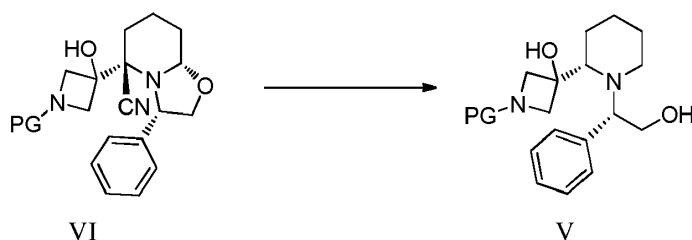
5

Forma de realización 20. El proceso de la forma de realización 19, que comprende adicionalmente la etapa de desproteger el anillo azetidino de un compuesto de fórmula V.

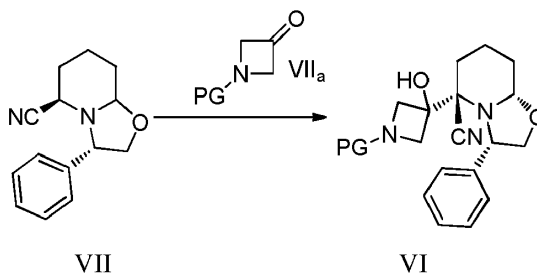


10

Forma de realización 21. El proceso de la forma de realización 20, que comprende adicionalmente reducir un compuesto de fórmula VI con un agente reductor seleccionado del grupo que consiste en borohidruros para proporcionar un compuesto de fórmula V.



Forma de realización 22. El proceso de la forma de realización 21, comprende adicionalmente hacer reaccionar un compuesto de fórmula VII con un compuesto de fórmula VII_a en presencia de base.



15

Síntesis

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse por los procedimientos de síntesis descritos a continuación. Los materiales de partida y reaccionantes usados en la preparación de estos compuestos o bien están disponibles de suministradores comerciales tales como Sigma Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis.), o Bachem (Torrance, Calif.), o se preparan por métodos conocidos por los expertos en la técnica siguiendo procedimientos descritos en referencias tales como Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volúmenes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volúmenes 1-5 y Suplementos (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volúmenes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4ª Edición) y Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989). Estos esquemas son únicamente ilustrativos de algunos métodos mediante los cuales los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse, y pueden realizarse modificaciones a estos esquemas y serán sugeridos por un experto en la técnica que haga referencia a esta descripción. Los materiales de partida y los intermedios de la reacción pueden aislarse y purificarse si se desea usando técnicas convencionales, que incluyen, pero no se limitan a filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Tales materiales pueden caracterizarse usando medios convencionales, incluyendo constantes físicas y datos espectrales.

A no ser que se indique lo contrario, las reacciones descritas en la presente memoria tienen lugar a presión atmosférica y en un intervalo de temperatura de aproximadamente -78°C a aproximadamente 150°C, más preferiblemente de aproximadamente 0°C a aproximadamente 125°C, y lo más preferiblemente a aproximadamente temperatura ambiente, por ejemplo, aproximadamente 20°C. A no ser que se indique de otro modo (como en el caso de una hidrogenación), todas las reacciones se llevan a cabo bajo una atmósfera de nitrógeno.

Los compuestos descritos y reivindicados en la presente memoria tienen átomos de carbono asimétricos o átomos de nitrógeno cuaternizados en su estructura y pueden prepararse mediante la síntesis descrita en la presente memoria como estereoisómeros sencillos, racematos y como mezclas de enantiómeros y diastereómeros. Los compuestos también pueden existir como isómeros geométricos. Tales estereoisómeros sencillos, racematos y mezclas de los mismos, e isómeros geométricos, se pretende que estén todos dentro del alcance de la presente invención.

Algunos de los compuestos de la invención pueden existir como tautómeros. Por ejemplo, cuando esté presente una cetona o aldehído, la molécula puede existir en la forma enol; cuando esté presente una amida, la molécula puede existir como el ácido imídico; y cuando esté presente una enamina, la molécula puede existir como una imina. Tales tautómeros están todos dentro del alcance de la invención.

Métodos para la preparación y/o separación y aislamiento de estereoisómeros sencillos de mezclas racémicas o mezclas no racémicas son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, pueden prepararse isómeros (R) y (S) ópticamente activos usando sintones quirales o reaccionantes quirales, o resolverse usando técnicas convencionales. Los enantiómeros (isómeros R y S) pueden resolverse por métodos conocidos por un experto en la técnica, por ejemplo, por: formación de sales diastereoméricas o complejos que pueden separarse, por ejemplo, por cristalización; mediante la formación de derivados diastereoméricos que pueden separarse, por ejemplo, por cristalización; reacción selectiva de un enantiómero con un reaccionante específico para el enantiómero, por ejemplo, oxidación o reducción enzimática, seguida de separación de los enantiómeros modificados y no modificados; o cromatografía gas-líquido o de líquidos en un entorno quiral, por ejemplo en un soporte quiral, tal como sílice con un ligando quiral unido o en presencia de un disolvente quiral. Se apreciará que cuando se convierte un enantiómero deseado en otra entidad química por uno de los procedimientos de separación descritos antes, puede requerirse una etapa adicional para liberar la forma enantiomérica deseada. Alternativamente, enantiómeros específicos pueden sintetizarse por síntesis asimétrica usando reaccionantes, sustratos, catalizadores o disolventes ópticamente activos o convirtiendo un enantiómero en el otro por transformación asimétrica. Para una mezcla de enantiómeros, enriquecida en un enantiómero particular, el enantiómero del componente mayoritario puede enriquecerse adicionalmente (con pérdida concomitante del rendimiento) por recristalización.

Además, los compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas, así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los fines de la presente invención.

Los métodos de la presente invención pueden llevarse a cabo como procesos semicontinuos o continuos, más preferiblemente, como procesos continuos.

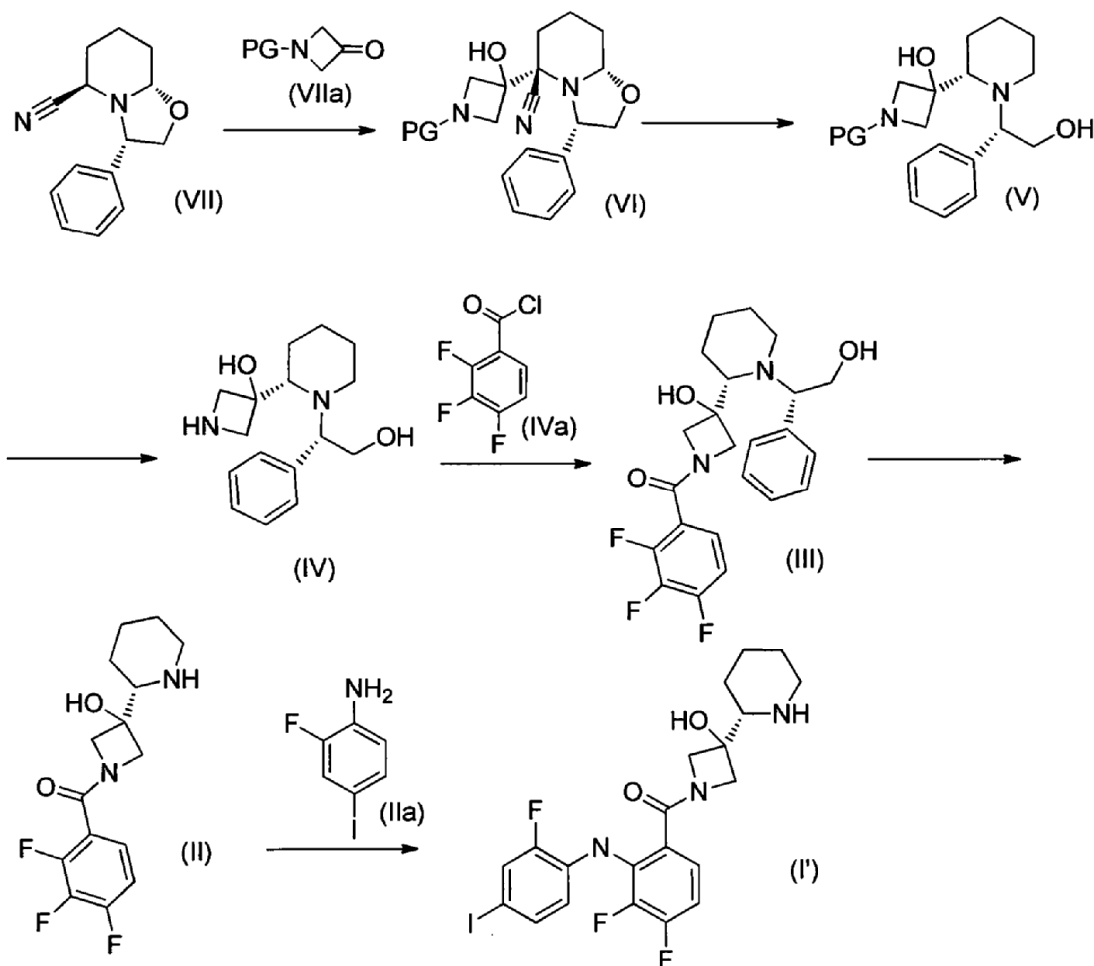
La presente invención como se ha descrito antes a no ser que se indique de otro modo puede llevarse a cabo en presencia de un disolvente o una mezcla de dos o más disolventes. En particular el disolvente es un disolvente acuoso u orgánico tal como el disolvente tipo éter (por ejemplo, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, diisopropil éter, t-butilmetil éter o dibutil éter), disolvente hidrocarbonado alifático (por ejemplo, hexano, heptano o pentano), disolvente hidrocarbonado alicíclico saturado (por ejemplo, ciclohexano o ciclopentano) o disolvente aromático (por ejemplo, tolueno, o- m- o p-xileno o t-butil-benceno) o mezcla de los mismos.

Los materiales de partida y reaccionantes, que no tienen su ruta sintética descrita de forma explícita en la presente memoria, están disponibles generalmente de suministradores comerciales o se preparan fácilmente usando métodos bien conocidos por los expertos en la técnica.

5 En general, la nomenclatura usada en esta solicitud está basada en AUTONOM™ 2000, un sistema computarizado del instituto Beilstein para la generación de la nomenclatura sistemática de la IUPAC. Las estructuras químicas mostradas en la presente memoria se prepararon usando MDL ISIS™ versión 2.5 SP5. Cualquier valencia abierta que aparezca en un átomo de carbono, oxígeno o nitrógeno en las estructuras de la presente memoria indica la presencia de un átomo de hidrógeno.

10 Los compuestos de fórmula I, en particular el compuesto de fórmula I', pueden prepararse como se describe generalmente en el Esquema 1. La reacción de (3*S*,5*R*,8*aS*)-3-fenil-hexahidro-oxazolo[3,2-*a*]piridin-carbonitrilo **VII_a** disponible comercialmente con *tert*-butil-3-oxo-1-azetidincarboxilato **VII** disponible comercialmente en presencia de base proporciona el compuesto **VI**. El compuesto **VI** se trata con un agente reductor hidruro tal como cianoborohidruro de sodio en presencia de ácido, seguido por tratamiento con hidróxido de sodio acuoso, para proporcionar el compuesto **V**. La desprotección de **V** usando ácido da el compuesto **IV**, que se acopla con cloruro de ácido **IV_a** en presencia de una cantidad catalítica de piridina para proporcionar **III**. La hidrogenación de **III** proporcionó el derivado de piperidina **II**. Finalmente, el acoplamiento de **II** con 2-fluoro-4-yodo anilina **II_a** proporciona el compuesto deseado.

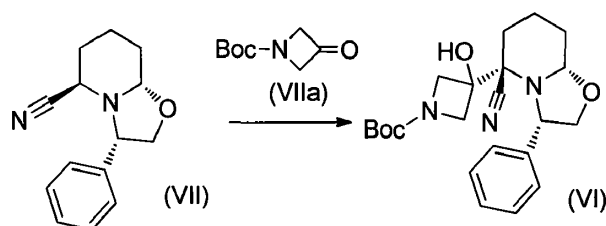
Esquema 1



20 Los siguientes ejemplos se proporcionan con el fin de ilustrar con detalle y no pretenden limitar el alcance de la invención reivindicada.

Ejemplo 1

Síntesis de éster *tert*-butílico del ácido 3-((3*S*,5*R*,8*aS*)-5-ciano-3-fenil-hexahidro-oxazolo[3,2-*a*]piridin-5-il)-3-hidroxi-azetidín-1-carboxílico



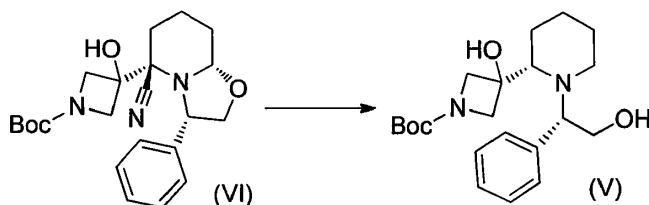
Una mezcla de (3S,5R,8aS)-3-fenil-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piridin-carbonitrilo (20,0 g, 87,6 mmol, 1,0 eq.) y dimetiltetrahidropirimidona (DMPU, 11,3 g, 87,6 mmol, 1,0 eq.) en THF (95,1 ml) se agitó durante 10 min hasta que se observó una solución transparente. La mezcla se enfrió a continuación hasta -70 a -80°C y se añadió diisopropilamida de litio (solución al 28% en heptano, THF y etilbenceno) (35,2 g, 92 mmol, 1,05 eq.) durante 30 minutos mientras se mantenía la temperatura interna entre -70 y -80°C. Después de completar la adición, la mezcla se agitó a -70 a -80°C durante otras 2 horas, seguido de dosificación de una solución de éster *tert*-butílico del ácido 3-oxo-azetidín-1-carboxílico (16,2 g, 94,6 mmol, 1,08 eq.) en THF (16,4 g) durante 30 minutos mientras se mantenía la temperatura interna entre -70 y -80°C. Después de completar la dosificación, la mezcla de reacción se agitó a -70 a -80°C durante 1 h.

En un matraz separado, se preparó una solución de cloruro de sodio (10,3 g), agua desionizada (103,0 g) y ácido acético (5,29 g, 87,6 mmol, 1,0 eq.) y se enfrió hasta 0°C. La mezcla de reacción se dosificó sobre la mezcla de inactivación durante 30 minutos mientras se mantenía la temperatura interna a menos de 10°C. El matraz de la mezcla de reacción se aclaró con THF (26,7 g) y el aclarado se reunió con la mezcla de inactivación. Después de agitar vigorosamente durante 20 min a 5°C, se interrumpió la agitación y se dejaron separar las fases. Se desechó la fase acuosa inferior. Se añadieron a la fase orgánica acetato de etilo (61,8 g) y agua desionizada (68,5 g). Después de agitar vigorosamente a 5°C durante 10 min, se interrumpió la agitación, se dejaron separar las fases y se desechó la fase acuosa inferior. El procedimiento de lavado se repitió una vez con agua desionizada (68,5 g).

La fase orgánica se concentró bajo presión reducida (temperatura de la camisa aproximadamente 40-45°C, presión = 20-18 kPa) hasta que se recogió un volumen total de 120 ml de destilado dando lugar a una solución amarillenta. Se liberó el vacío y se añadió heptano (102,0 g) durante 10 min. Se continuó la destilación bajo presión reducida (temperatura de la camisa aproximadamente 35-40°C, presión aproximadamente 25-11 kPa) añadiendo heptano (177 g) a una velocidad tal que el volumen residual se mantuvo constante. Después de 10 min de destilación, se obtuvo una suspensión espesa agitable. Se liberó el vacío y se añadió isopropanol (10,2 g) durante 15 min a 35°C. Se calentó la suspensión a 45°C y se agitó durante 30 min. A continuación, se enfrió la solución hasta 0°C durante 2 h y se mantuvo a 0°C durante 1 h. La suspensión se filtró sobre un filtro de vidrio. El matraz y la torta del filtro se aclararon con heptano previamente enfriado (aproximadamente 5°C) (46,6 g), y la torta húmeda se secó durante una noche a 40°C bajo presión reducida hasta peso constante proporcionando el compuesto del epígrafe como cristales ligeramente beige. Pureza HPLC: área de 91,9%. Pf. (DSC): pico extrapolado: 151,80°C. RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 7,30 - 7,50 (m, 5 H), 4,17 - 4,27 (m, 3 H), 3,94 - 4,01 (m, 2 H), 4,11 - 4,1 (m, 2 H), 4,09 (d, 1 H), 3,95 (d, 1 H), 3,87 (dd, 1 H), 3,76 (dd, 1 H), 3,54 - 3,70 (ancho, 1 H), 2,85 - 3,03 (ancho, 1 H), 2,18 - 2,25 (m, 1 H), 2,12 (ancho, 1 H), 1,97 - 2,04 (m, 1 H), 1,85 - 1,94 (m, 1 H), 1,61 - 1,79 (m, 3 H), 1,41 (s, 9 H). MS (EI): *m/z* = 400,48 ([M+H]⁺, 100%).

Ejemplo 2

Síntesis de éster *tert*-butílico del ácido 3-hidroxi-3-[(S)-1-((S)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-piperidin-2-il]azetidín-1-carboxílico

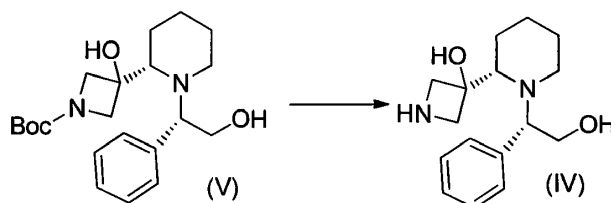


Una mezcla de éster *tert*-butílico del ácido 3-((3S, 5R, 8aS)-5-ciano-3-fenil-hexahidro-oxazolo[3,2-a]piridin-5-il)-3-hidroxi-azetidín-1-carboxílico (12,0 g, 30,0 mmol, 1,0 eq.) y cianoborohidruro de sodio (3,18 g, 50,6 mmol, 1,68 eq.) en EtOH (70 ml) se calentó hasta 30°C y se añadió lentamente durante dos horas a una mezcla caliente (70°C) de ácido acético (3,63 ml, 63,5 mmol, 2,1 eq.) en EtOH (20 ml). La mezcla resultante se agitó a continuación durante otras 3 horas a 70 a 75°C. Después de completar la adición, la mezcla se enfrió hasta 23°C y se dosificó lentamente durante 30 minutos en una mezcla de tolueno (100 ml) y NaOH acuoso (60 g, 10% p/p) y se agitó durante 15 min. El matraz de reacción se aclaró con la mezcla inactivada. Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con tolueno (30 ml). Las fases orgánicas reunidas se concentraron bajo vacío (20 a 8,5 kPa a 35 a 40°C de temperatura de camisa) hasta que se obtuvieron 80 ml (70,82 g) de una solución producto amarillenta. Pureza HPLC: área de 97,6%.

Para fines analíticos, la solución producto se concentró totalmente en el evaporador rotatorio, se trató con EtOH y se concentró de nuevo dando lugar a 19,2 g de un producto espumoso. El residuo se disolvió en una mezcla de acetato de etilo (30 ml) y MeOH (15 ml) y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre 120 g de gel de sílice usando acetato de etilo como eluyente. Las fracciones 3 a 5 de 6 fracciones de 100 ml cada una se reunieron y se concentraron totalmente bajo vacío en el evaporador rotatorio dando lugar a 14,6 g espuma incolora. Este residuo se disolvió de nuevo en un mínimo de una mezcla de heptano/acetato de etilo 2:1 (v/v) y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre 190 g de gel de sílice usando heptano/acetato de etilo 2:1 (v/v) como eluyente. Después de una elución previa de 700 ml, se reunieron las diez fracciones siguientes (800 ml total), se evaporaron totalmente en el evaporador rotatorio bajo vacío (temperatura del baño 35°C, presión \geq 2 kPa) y el residuo se secó durante una noche a 35°C y bajo vacío hasta peso constante proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido incoloro. Pf. (DSC): pico extrapolado: 220,9°C (fusión acompañada de descomposición exotérmica). RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 7,38 - 7,41 (m, 2 H), 7,34 - 7,38 (m, 2 H), 7,27 - 7,30 (m, 1 H), 4,28 - 4,50 (ancho, 1 H), 4,19 (dd, 1 H), 4,11 - 4,1 (m, 2 H), 4,09 (d, 1 H), 3,95 (d, 1 H), 3,87 (dd, 1 H), 3,83 (t, 1 H), 3,08 - 3,16 (m, 1 H), 2,85 (ddd, 1 H), 2,57 (ddd, 1 H), 1,76 - 1,84 (m, 1 H), 1,68 - 1,75 (m, 1 H), 1,53 - 1,58 (m, 1 H), 1,41 - 1,48 (s ancho, 9 H), 1,31 - 1,41 (m, 2 H), 1,21 - 1,31 (m, 2 H). MS (EI): $m/z = 377,24$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%). Análisis elemental para $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$: calculado C 66,99, H 8,57, N 7,44; encontrado C 67,38, H 8,50, N 7,29.

Ejemplo 3

Síntesis de dihidrocloruro de 3-[(S)-1-((S)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-piperidin-2-il]-azetidín-3-ol

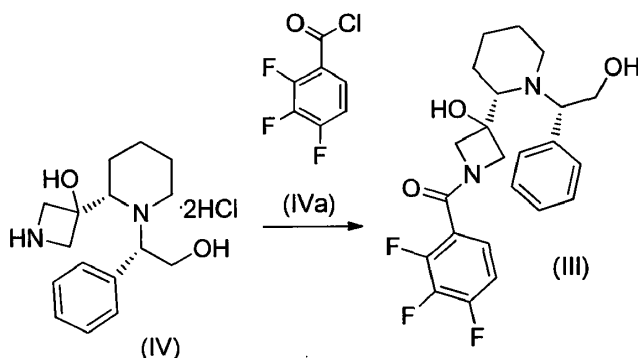


Una solución de éster *terc*-butílico del ácido 3-hidroxi-3-[(S)-1-((S)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-piperidin-2-il]azetidín-1-carboxílico (69,8 g, 29,6 mmol, 1,0 eq.) en tolueno se trató a 23-27°C durante 12 min con una mezcla de agua (30,1 g) y HCl (37%, 7,22 g, 73,3 mmol, 2,5 eq.) y se agitó durante 10 min. La mezcla bifásica resultante se calentó hasta 50°C durante 30 min y se mantuvo agitando durante 4 h a 50°C. Después de completarse la conversión, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se dejaron separar las fases. La fase acuosa se lavó con tolueno (36 ml) y se dejaron separar las fases, dando lugar a 44,2 g de una solución producto acuosa amarillenta. Pureza HPLC: área de 96,3%.

Para fines analíticos, la solución producto se concentró totalmente en el evaporador rotatorio (temperatura del baño 45°C). El residuo oleoso amarillo se disolvió en MeOH (190 ml) y se concentró de nuevo totalmente en el evaporador rotatorio y bajo vacío. El residuo se recogió en un mínimo de una mezcla de MeOH/acetato de etilo 1:1 (v/v) y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (150 g) usando una mezcla de MeOH/acetato de etilo 1:1 (v/v) como eluyente. Se recogió una elución previa de 400 ml y se desechó y las fracciones siguientes (1,5 l) se reunieron y concentraron totalmente en el evaporador rotatorio bajo vacío (temperatura del baño 40°C, presión \geq 2 kPa) dando lugar a un aceite amarillo que se disolvió en MeOH (20 ml). El aceite se añadió gota a gota a temperatura ambiente a acetato de etilo (80 ml), tras lo cual precipitó el producto. Los sólidos se filtraron y aclararon con acetato de etilo (30 ml). El secado durante la noche a 30°C bajo vacío hasta peso constante dio lugar al compuesto del epígrafe (22,0 g) como un sólido incoloro. Pf. (DSC): T_{inicio} 114,2°C, pico extrapolado: 123,4°C. RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,50 - 9,64 (ancho, 1 H), 8,91 - 9,03 (ancho, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,62 - 7,56 (m, 2 H), 7,41 - 7,52 (m, 3 H), 6,03 (s ancho, 1 H), 4,56 - 4,67 (m, 1 H), 4,45 (dd, 1 H), 4,25 - 4,33 (m, 2 H), 4,23 (dd, 1 H), 4,18 (dd, 1 H), 3,95 - 4,05 (m, 1 H), 3,83 (dd, 1 H), 3,45 - 3,54 (m, 1 H), 3,26 - 3,40 (m, 1 H), 1,67 - 1,86 (m, 4 H), 1,55 - 1,65 (m, 1 H), 1,37 - 1,51 (m, 1 H). MS (EI): $m/z = 277$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$ de base libre, 100%). Análisis elemental para $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}_2$, corregido para agua (9,2%-p/p) y HCl (2,1 eq. en lugar de 2,0 eq.): calculado C 49,44, H 7,80, N 7,21, O 16,40, Cl 19,15; encontrado C 48,76, H 7,48, N 7,36, O 16,44, Cl 19,11.

Ejemplo 4

{3-Hidroxi-3-[(S)-1-((S)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-piperidin-2-il]-azetidín-1-il}-(2,3,4-trifluoro-fenil)-metanona



Cloruro de 2,3,4-trifluoro-benzoilo:

Se suspendió ácido 2,3,4-trifluorobenzoico (100 g, 568 mmol, 1,0 eq.) en tolueno (1000 ml) y se trató con piridina (0,254 ml, 3,15 mmol, 0,0055 eq.). La suspensión resultante se calentó hasta 60 a 70°C, después de lo cual la mezcla se convirtió en una solución amarillenta transparente. A esta temperatura, se añadió lentamente cloruro de oxalilo (94,4 g, 729 mmol, 1,3 eq.) durante 156 minutos. Después de completar la adición, la mezcla se mantuvo agitando durante 10 minutos hasta finalización. Se extrajo parcialmente el tolueno (360 ml) por destilación bajo vacío (temperatura de la camisa: 60 a 70°C, presión: 20 a 10 kPa). La solución se enfrió hasta temperatura ambiente, dando lugar a 626 g de una solución amarillenta y ligeramente turbia que se almacenó bajo atmósfera de N₂ y se usó en la etapa siguiente sin ningún tratamiento posterior. Pureza HPLC: área de 99,2%.

{3-Hidroxi-3-[(S)-1-((S)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-piperidin-2-il]-azetidín-1-il}-(2,3,4-trifluoro-fenil)-metanona:

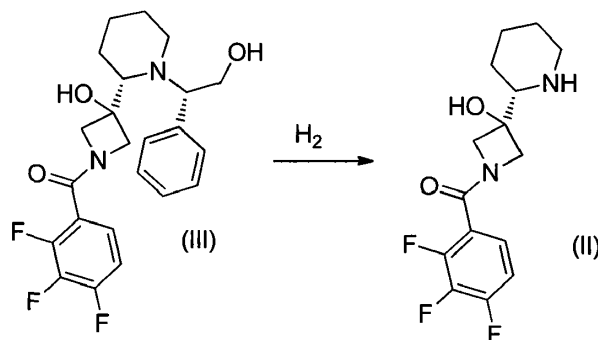
La solución acuosa de dihidrocloruro de 3-[(S)-1-((S)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-piperidin-2-il]-azetidín-3-ol (43,5 g) se trató con EtOH (24 ml) y se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. A esta mezcla se añadió una solución de fosfato de tripotasio (28,8 g, 136 mmol, 4,7 eq.) en 261 ml de agua durante 14 minutos a una temperatura de lote de 10 a 20°C y la mezcla se agitó durante 15 min a 15°C (pH 11,9). A esta solución se añadieron mediante un embudo de adición 34 g de la solución de cloruro de 2,3,4-trifluoro-benzoilo antes descrita (34,0 g, 29,8 mmol, 1,0 eq.) durante 32 min a una temperatura de lote de 10 a 20°C mientras se agitaba vigorosamente. El embudo de adición se aclaró con tolueno (1,2 ml) y la mezcla bifásica se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos. Se dejaron separar las fases, y la fase acuosa se desechó. La fase orgánica se lavó con una solución de carbonato de sodio (3,36 g, 31,5 mmol, 1,09 eq.) en agua (42 g) y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se dejaron separar las fases y la fase orgánica se lavó con cloruro de sodio (30 g, 10% p/p). En el evaporador rotatorio (temperatura del baño 50°C, presión < 20 kPa), se concentró la fase orgánica hasta un volumen de aproximadamente 30%. El residuo se recogió en EtOH (23 ml) y se agitó durante 5 min a 40 a 50°C. La solución se concentró de nuevo en el evaporador rotatorio (temperatura del baño 50°C, presión menor de 20 kPa, 17 ml de destilado), dando lugar a un aceite muy viscoso. El residuo se recogió de nuevo en EtOH (23 ml) y se agitó durante 10 min y se diluyó de nuevo adicionalmente con EtOH (12 ml) con el fin de alcanzar el volumen objetivo (53 ml, 46,06 g). Pureza HPLC: área de 85,0%.

Para fines analíticos, la solución producto (90 ml) se filtró y el residuo del filtro se lavó con EtOH (15 ml). En el evaporador rotatorio (temperatura del baño 40°C, presión < 15 kPa), la solución se concentró totalmente, y el residuo se recogió en MTBE (40 ml), seguidamente se concentró de nuevo totalmente, luego se recogió en una mezcla de acetato de etilo (29 ml) y heptano (40 ml), luego se concentró totalmente, luego de nuevo se recogió en una mezcla de MTBE (20 ml) y heptano (50 ml) y de nuevo se concentró totalmente, dando lugar, finalmente, a un sólido espumoso (32,5 g). El residuo sólido (32,0 g) se disolvió en acetato de etilo (20 ml) y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (150 g) usando acetato de etilo como eluyente. Después de una elución previa de 200 ml, se reunieron 6 fracciones (800 ml) y se concentraron totalmente en el evaporador rotatorio (temperatura del baño: 40°C, presión ≥ 2 kPa) dando lugar a 28,0 g de aceite ligeramente amarillento. A temperatura ambiente, el residuo oleoso se recogió en diclorometano (20 ml), se diluyó con heptano (150 ml) y de nuevo se concentró totalmente en el evaporador rotatorio, seguido por disolución del residuo en MTBE (20 ml) y de nuevo por eliminación completa del disolvente en el evaporador rotatorio dando lugar a una espuma gomosa. Esta espuma se disolvió en tolueno (30 ml, temperatura ambiente) y se dosificó durante 20 minutos añadiendo gota a gota mediante un embudo de adición a temperatura ambiente a heptano (400 ml), tras lo cual el producto comenzó a precipitar. El embudo de adición se aclaró con tolueno (4 ml) y la suspensión se mantuvo agitando durante 1 h a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración y el reactor y la torta del filtro se aclararon dos veces con el filtrado y seguidamente con heptano (15 ml). El secado bajo vacío a 35°C hasta peso constante dio 17,88 g de un sólido incoloro. Pureza HPLC: área de 97,0%, disolventes residuales: tolueno (1,2% p/p) y heptano (2,3% p/p). P.f. (visualmente): T_{inicio}: 55 - 73°C (fusión acompañada de descomposición exotérmica). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 120°C): δ 7,41 - 7,47 (m, 2 H), 7,27 - 7,32 (m, 2 H), 7,21 - 7,26 (m, 2 H), 7,12 - 7,19 (m, 1 H), 5,21 (s ancho, 1 H), 4,35 (d ancho, 1 H), 4,22 (s ancho, 1 H), 4,05 (dd, 1 H), 3,91 - 4,01 (m, 1 H), 3,74 - 3,90 (m, 4 H), 3,01 (dd, 1 H), 2,75 - 2,84 (m, 1 H), 2,49 - 2,59 (m, 1 H), 1,68 - 1,81 (m, 1 H), 1,51 - 1,65 (m, 1 H), 1,23 - 1,50 (m, 3 H), 1,09 - 1,22 (m, 1 H). MS (EI): m/z = 435 ([M+H]⁺, 100%). Análisis elemental para C₂₃H₂₅F₃N₂O₃, corregido para tolueno residual

(1,2%-p/p) y heptano (2,3% p/p): calculado C 64,38, H 6,07, F 12,66, N 6,22; encontrado C 64,01, H 6,04, N 12,63, F 6,35.

Ejemplo 5

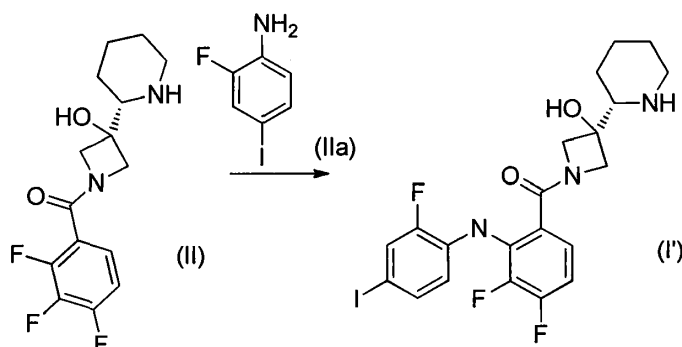
Síntesis de hidrocloreto de ((S)-3-hidroxi-3-piperidin-2-il-azetidín-1-il)-(2,3,4-trifluoro-fenil)-metanona



5 Se cargó un autoclave de vidrio de 185 ml bajo atmósfera de argón con Pd/C (3,37 g, 1,3 mmol, 0,04 eq, 60,2% p/p de agua, 10% p/p de Pd sobre C), agua (0,22 g) y una solución de {3-hidroxi-3-[(S)-1-((S)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-piperidin-2-il]-azetidín-1-il)-(2,3,4-trifluorofenil)-metanona en EtOH (53 ml, 46 g, 29 mmol, 1,0 eq.). La mezcla se trató con EtOH (13 ml), ácido acético (4,15 ml, 72 mmol, 2,5 eq.) y con ácido clorhídrico acuoso (2,5 ml, 37% p/p, 30 mmol, 1,0 eq.). El autoclave se inertizó, se presurizó con 200 kPa de H₂, y la reacción se ejecutó a una presión de 200 kPa de H₂ a 25°C durante 12 h. Se liberó la presión del autoclave y la suspensión se trató con MeOH (25 ml) y se mantuvo la agitación durante 30 minutos y se filtró bajo protección con argón sobre papel de filtro. El autoclave y el residuo del filtro se aclararon con MeOH (4 ml). Los filtrados reunidos se evaporaron bajo presión reducida hasta aproximadamente 20-30 por ciento del volumen inicial. El residuo se trató con isopropanol (38,5 ml) a 30 a 35°C, se agitó durante 1 h, se enfrió hasta 20 a 25°C, y se trató con agua (0,58 g) y con ácido clorhídrico acuoso (2,5 ml, 37% p/p, 30 mmol, 1,0 eq.). La suspensión resultante se concentró bajo vacío a 25 a 35°C hasta que se alcanzó un volumen de aproximadamente 22 ml, y se añadió MTBE (31 ml) a 25 a 35°C. La suspensión final se enfrió hasta 5 a 10°C, se agitó durante 1 h, y luego se filtró. La torta del filtro se aclaró con MTBE frío (12 ml) y se secó bajo vacío a 35°C hasta peso constante proporcionando el compuesto del epígrafe (5,08 g) como un sólido incoloro. Pureza HPLC: área de 99,6%. Pf. (DSC): T_{inicio}: pico extrapolado: 246,3°C. 248,8°C (fusión acompañada de descomposición exotérmica). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 120°C): δ 8,59 (s ancho, 2 H), 7,14 - 7,48 (m, 2 H), 6,54 (s ancho, 1 H), 4,39 (dd, 1 H), 4,23 (dd, 1 H), 3,85 - 3,97 (m, 2 H), 3,27 - 3,35 (m, 1H), 3,20 - 3,27 (m, 1 H), 2,80 - 2,95 (m, 1 H), 1,78 - 1,88 (m, 2 H), 1,64 - 1,78 (m, 2 H), 1,40 - 1,64 (m, 2 H). MS (EI): m/z = 315 ([M+H]⁺ de base libre, 100%). Análisis elemental para C₁₅H₁₇F₃N₂O₂ x HCl: calculado C 51,36, H 5,17, N 7,99, F 16,25; encontrado C 51,19, H 4,89, N 7,91, F 16,06.

Ejemplo 6

Síntesis de [3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-fenil]-((S)-3-hidroxi-3-piperidin-2-il-azetidín-1-il)-metanona



30 A una solución de hidrocloreto de ((S)-3-hidroxi-3-piperidin-2-il-azetidín-1-il)-(2,3,4-trifluorofenil)-metanona (15,0 g, 42,8 mmol, 1,0 eq.) y 2-fluoro-4-yodo-anilina (11,1 g, 47 mmol, 1,1 eq.) en THF (90 ml), se dosificó una solución de LiHMDS en THF (149 g, 20,7% p/p, 184 mmol, 4,3 eq.) durante 88 min a 20 a 30°C. Se continuó agitando durante 2 h. Después de completarse la conversión, la mezcla se dosificó a una mezcla de ácido sulfúrico (12,0 g, 96% p/p, 118 mmol, 2,75 eq.) en agua (75 ml) durante 25 min y se mantuvo agitando durante 1 h. Se dejaron separar las fases y la fase orgánica se lavó con una mezcla de agua (60 ml) y tolueno (96 ml). La fase orgánica se concentró bajo vacío hasta un volumen de aproximadamente 150 ml. Se añadió tolueno (250 ml) y el THF residual se eliminó por destilación a 55°C de temperatura de camisa y a una presión de 8,4 kPa mientras se mantenía el volumen del

lote constante por dosificación continua de tolueno (400 ml), dando lugar a una precipitación lenta del producto. La temperatura del lote se redujo entonces hasta 10°C durante 2 h, y la suspensión se mantuvo agitando durante una noche a 10°C. El producto se separó por filtración y la torta se aclaró con tolueno frío (150 ml). El secado durante la noche a 35°C bajo vacío hasta peso constante dio lugar al compuesto del epígrafe (20,66 g) como un producto incoloro. Pureza HPLC: área de 99,7%. P.f. (DSC): T_{inicio}: 166,7°C, pico extrapolado: 168,2°C (91,5 J/g). RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 8,28 - 8,48 (ancho, 1 H), 7,39 (dd, 1 H), 7,32 (ddd, 1 H), 7,09 - 7,14 (m, 1 H), 6,75 - 6,86 (ancho, 1 H), 6,60 (ddd, 1 H), 4,10 (d, 2 H), 4,05 - 4,20 (ancho, 1 H), 3,93 - 4,04 (ancho, 1 H), 3,09 (d, 1 H), 2,70 (d, 1 H), 2,56 - 2,67 (ancho, 1 H), 1,68 - 1,87 (m, 1 H), 1,50 - 1,64 (m, 2 H), 1,25 - 1,38 (m, 2 H), 1,07 - 1,24 (m, 1 H). MS (EI): *m/z* = 532 ([M+H]⁺, 100%). Análisis elemental para C₂₁H₂₁F₃IN₂O₃: calculado C 47,47, H 3,98, F 7,91, N 10,73; encontrado C 47,68, H 4,00, N 7,66, F 10,80.

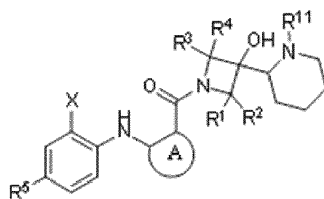
Otras formas de realización

La descripción anterior se ha descrito con cierto detalle a modo de ilustración y ejemplo, con fines de claridad y comprensión. La invención se ha descrito con referencia a diversas formas de realización y técnicas específicas y preferidas. Sin embargo, se sobreentiende que muchas variaciones y modificaciones pueden realizarse manteniéndose dentro del alcance de la invención. Por tanto, se sobreentiende que la descripción anterior pretende ser ilustrativa y no restrictiva.

El alcance de la invención estará determinado, por tanto, no con referencia a la descripción anterior, sino que estará determinado en su lugar con referencia a las siguientes reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula I:



I

donde:

5 A es arileno o heteroarileno opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados de R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹, cada uno de los cuales está seleccionado independientemente de hidrógeno, halo, alquilo (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆) y haloalcoxi (C₁-C₆);

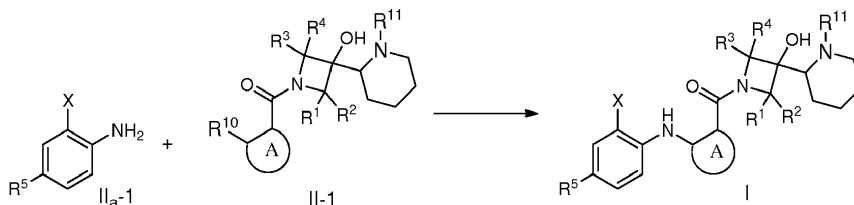
X es alquilo, halo, haloalquilo (C₁-C₈) o haloalcoxi (C₁-C₆);

R¹, R², R³ y R⁴ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₈) o haloalquilo (C₁-C₈);

10 R⁵ es hidrógeno, halo o alquilo (C₁-C₈);

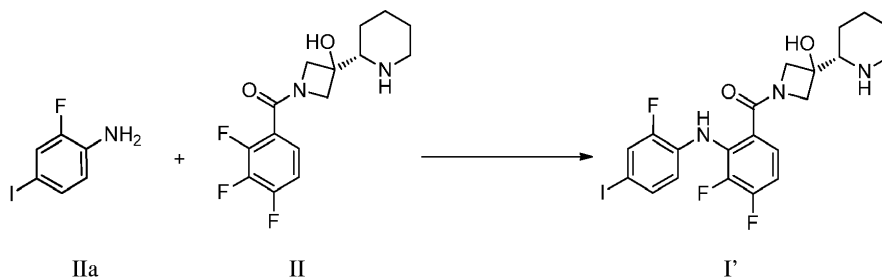
que comprende:

poner en contacto un compuesto de fórmula II_{a-1} donde X y R⁵ son como se ha definido antes, con un compuesto de fórmula II-1 donde R¹⁰ es F, Br, Cl, I o -OSO₂-CF₃ y R¹¹ es H o un grupo protector para proporcionar un compuesto de fórmula I:



15

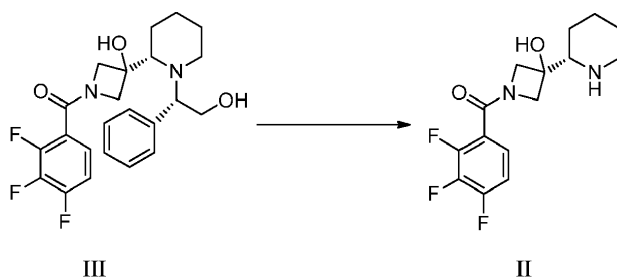
2. El proceso según la reivindicación 1, donde dicho proceso es un proceso para preparar un compuesto de fórmula I', que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula II_a con un compuesto de fórmula II:



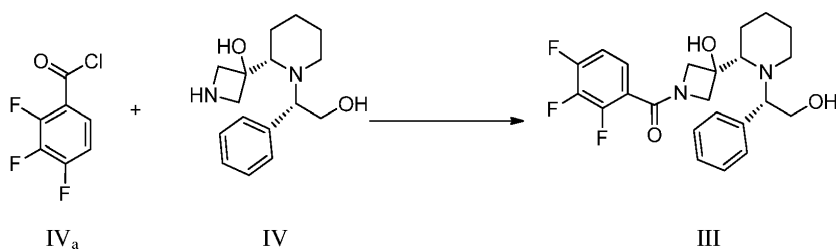
20

3. El proceso de la reivindicación 2, que comprende además una base fuerte, donde la base fuerte está seleccionada del grupo que consiste en butil litio, t-butil litio, las sales de litio, sodio o potasio de aminas mono o bisustituidas con alquilo o aminas aromáticas, y sililalquilaminas o aminas sililaromáticas.

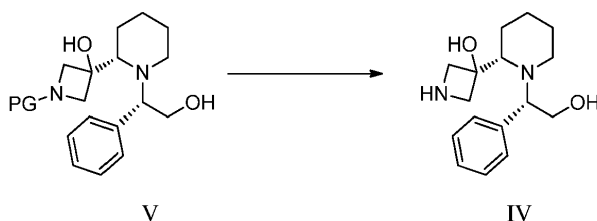
4. El proceso según la reivindicación 2, donde dicho compuesto de Fórmula II se prepara por hidrogenación de un compuesto de fórmula III para proporcionar un compuesto de fórmula II:



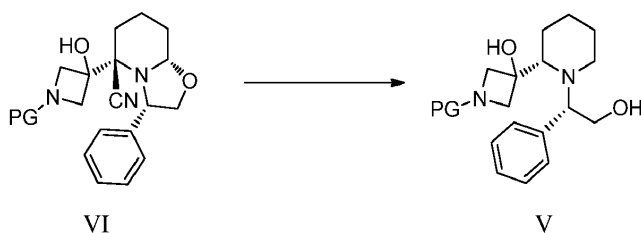
5. El proceso según la reivindicación 4, donde dicho compuesto de Fórmula III se prepara haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IV con un compuesto de fórmula IV_a para proporcionar el compuesto de fórmula III:



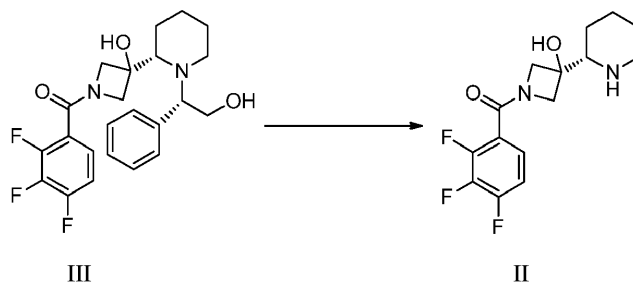
5 6. El proceso según la reivindicación 5, donde dicho compuesto de Fórmula IV se prepara desprotegiendo el anillo azetidínico de un compuesto de fórmula V, donde PG es un grupo protector amino, para proporcionar el compuesto de fórmula IV:



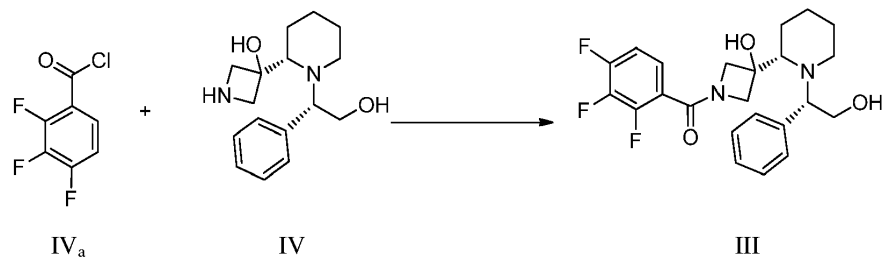
10 7. El proceso según la reivindicación 6, donde dicho compuesto de Fórmula V se prepara reduciendo un compuesto de fórmula VI con un agente reductor seleccionado del grupo que consiste en borohidruros para proporcionar el compuesto de fórmula V:



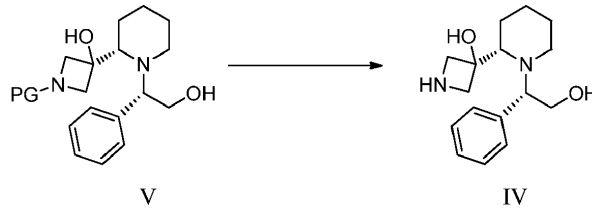
8. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula II, que comprende desproteger un compuesto de fórmula III:



15 9. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula III, que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula IV_a con un compuesto de fórmula IV:

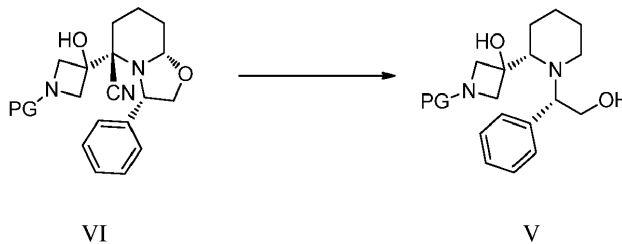


10. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula IV, que comprende desproteger un compuesto de fórmula V:

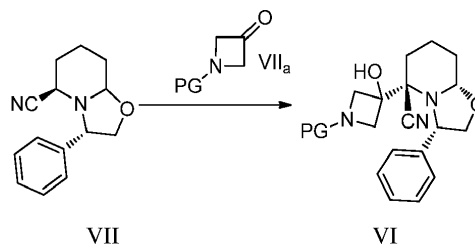


donde PG es un grupo protector amino.

5 11. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula V donde PG es un grupo protector amino, que comprende reducir un compuesto de fórmula VI:



12. Un proceso para preparar un compuesto que comprende (i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula VII con un compuesto de fórmula VII_a:

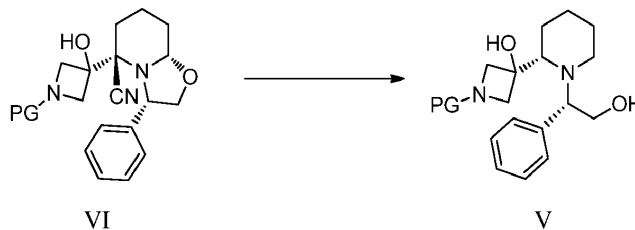


10

donde PG es un grupo protector amino.

13. El proceso según la reivindicación 12 que comprende adicionalmente:

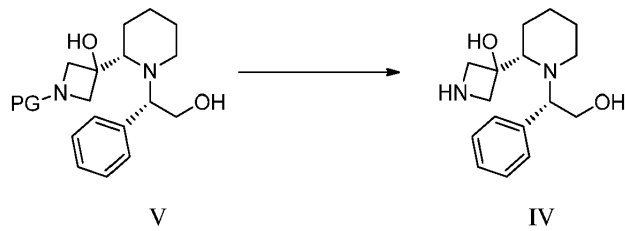
(ii) reducir un compuesto de fórmula VI con un agente reductor seleccionado del grupo que consiste en borohidruros para proporcionar un compuesto de fórmula V:



15

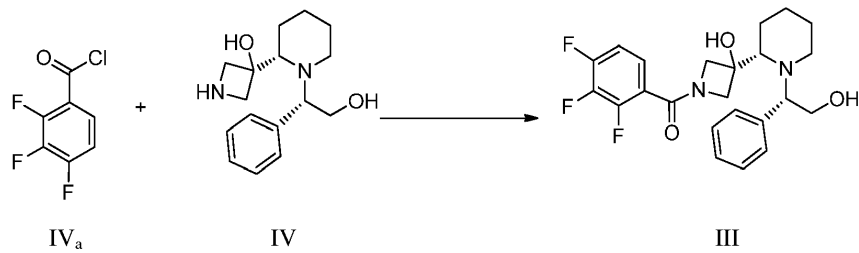
14. El proceso según la reivindicación 13 que comprende adicionalmente:

(iii) desproteger el anillo azetidino de un compuesto de fórmula V para proporcionar un compuesto de fórmula IV:



15. El proceso según la reivindicación 14 que comprende adicionalmente:

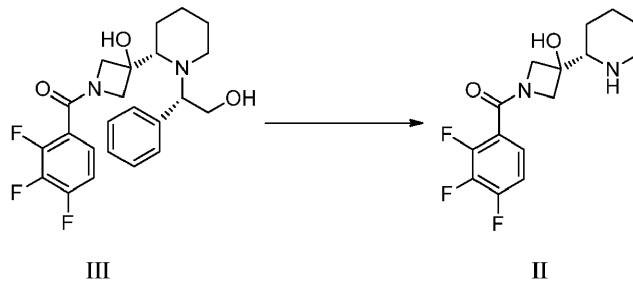
(iv) hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV con un compuesto de fórmula IV_a para proporcionar un compuesto de fórmula III:



5

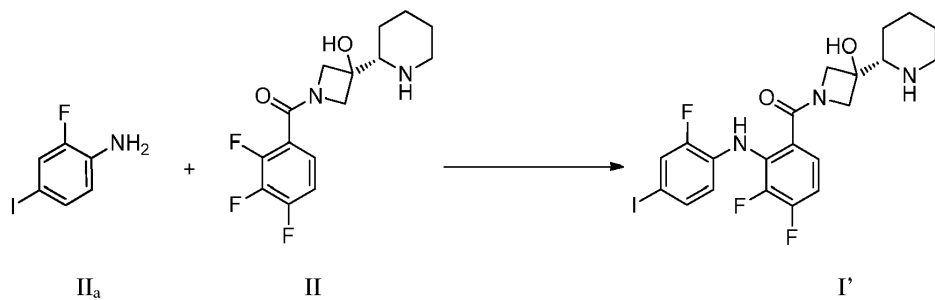
16. El proceso según la reivindicación 15 que comprende adicionalmente:

(v) hidrogenar un compuesto de fórmula III, para proporcionar un compuesto de fórmula II:



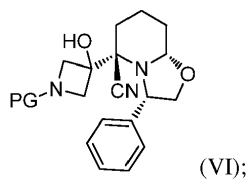
17. El proceso según la reivindicación 16 que comprende adicionalmente:

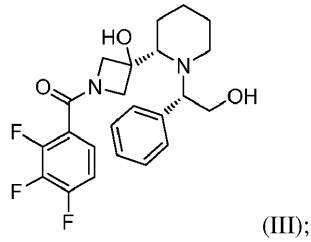
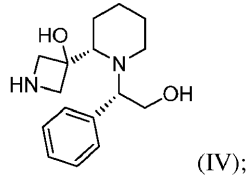
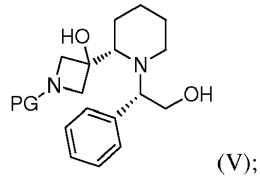
(vi) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula II_a para proporcionar un compuesto de fórmula I':



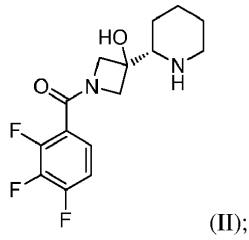
10

18. Un compuesto que es:





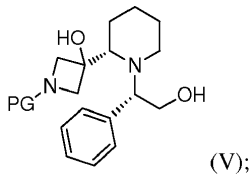
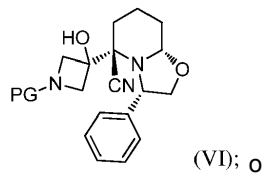
o



5

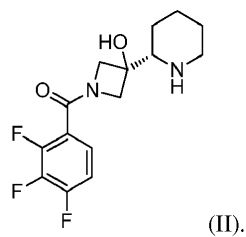
donde PG es un grupo alcoxi C₁-C₆-carbonilo, cicloalquiloxi C₃-C₆-carbonilo, feniloxycarbonilo o toluenosulfonilo.

19. Un compuesto que es:

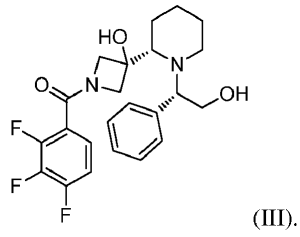


10 y donde PG está seleccionado del grupo que consiste en *tert*-butoxicarbonilo (Boc), benciloxycarbonilo (Cbz), *p*-Toluenosulfonilo (Ts) y fluorenilmetiloxycarbonilo (FMoc).

20. El compuesto según la reivindicación 18, donde dicho compuesto es:



21. El compuesto según la reivindicación 18, donde dicho compuesto es:



22. El compuesto según la reivindicación 18, donde dicho compuesto es:

