(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 710 105**

(51) Int. CI.:

C07F 5/04 (2006.01)
C07F 5/02 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.04.2011 PCT/US2011/031384**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **13.10.2011 WO11127143**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.04.2011 E 11766638 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.11.2018 EP 2555625**

(54) Título: **Proceso para preparar benzoxaboroles**

(30) Prioridad:

07.04.2010 US 321642 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.04.2019

(73) Titular/es:

GLAXOSMITHKLINE LLC (100.0%)
251 Little Falls Drive
Wilmington, DE 19808, US

(72) Inventor/es:

CONDE, JOSE, J.;
KOWALSKI, ANTHONY, JOHN y
ZAJAC, MATTHEW, ALLEN

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

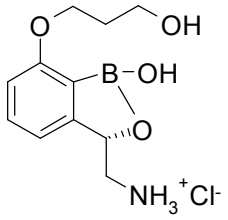
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Proceso para preparar benzoxaboroles

Antecedentes de la Invención

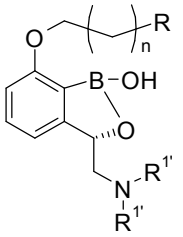
La presente invención se refiere a benzoxaboroles y a los métodos para su preparación. La sal de clorhidrato del (3*S*)-3-(aminometil)-7-[(3-hidroxipropil)-oxi]-2,1-benzoxaborol-1(3*H*)-ol, que se describe en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos Número 12/142,692 ahora la Patente de los Estados Unidos Número 7,816,344, se caracteriza por la siguiente fórmula:



junto con otras sales farmacéuticamente aceptables. Estas sales, así como su base libre conjugada correspondiente, se han mostrado prometedoras como un agente antibacteriano, en especial contra los patógenos Gram-negativos. Por consiguiente sería conveniente descubrir maneras alternativas para preparar este agente y sus sales.

Compendio de la Invención

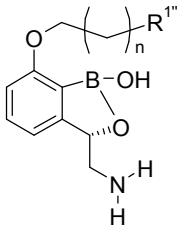
En un aspecto, la presente invención es un compuesto que se caracteriza por la fórmula 6 y también un proceso que comprende desproteger un compuesto de la fórmula 6:



6

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

bajo condiciones de desprotección, para formar un compuesto de la fórmula A:



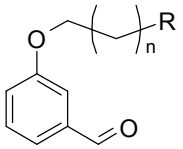
A

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde R es H u OR^1; R^1 y cada $R^{1'}$ son cada uno, grupos protectores; $R^{1''}$ es H u OH; y n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5.

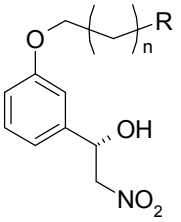
En un segundo aspecto, la presente invención es un proceso que comprende las etapas de:

a) poner en contacto un compuesto de la fórmula 2:



2

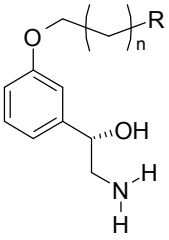
con nitrometano, en presencia de un reactivo quiral, para hacer un compuesto de la fórmula 3:



3 ;

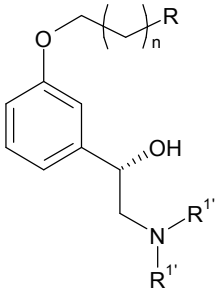
en donde R es H u OR^1; R^1 es un grupo protector; y n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

b) reducir el compuesto de la fórmula 3, para formar un compuesto de la fórmula 4:



4 ;

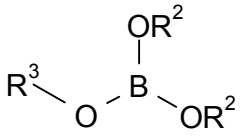
c) poner en contacto el compuesto de la fórmula 4, o una sal del mismo, con $R^{1'}X$, con una base, para formar un compuesto de la fórmula 5:



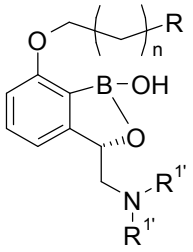
5

o una sal del mismo, en donde $R^{1'}$ es un grupo protector, y X es un grupo saliente;

d) poner en contacto el compuesto de la fórmula 5, o una sal del mismo, con un reactivo borilante caracterizado por la siguiente fórmula:



en presencia de *n*-BuLi, para formar un compuesto de la fórmula 6:

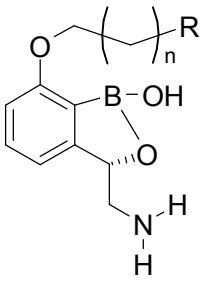


6 ;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

donde cada R^2 es independientemente alquilo-C_1, alquilo-C_2, alquilo-C_3, alquilo-C_4, alquilo-C_5, alquilo-C_6, o junto con los átomos de oxígeno a los que están unidos, forman un anillo de 5 o 6 miembros; y R^3 es alquilo-C_1, alquilo-C_2, alquilo-C_3, alquilo-C_4, alquilo-C_5, alquilo-C_6, y

e) desproteger el compuesto de la fórmula 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para formar un compuesto de la fórmula A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

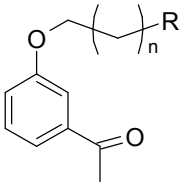


A

en donde $R^{1''}$ es H u OH.

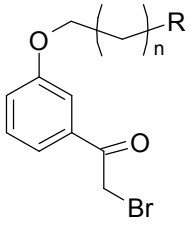
En otro aspecto, la presente invención es un proceso que comprende las etapas de:

a) bromar un compuesto de la fórmula 8:



8

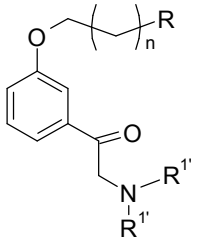
para formar un compuesto de la fórmula 9:



9 ;

en donde R es H u OR^1; R^1 es un grupo protector; y n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

b) poner en contacto el compuesto de la fórmula 9 con $HN(R^{1'})_2$ para formar un compuesto de la fórmula 10:

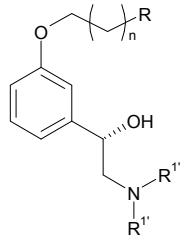


10

o una sal del mismo,

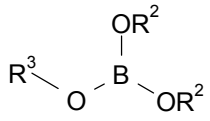
donde cada $R^{1'}$ es un grupo protector;

c) reducir enantioselectivamente el compuesto de la fórmula 10, para formar un compuesto de la fórmula 5:

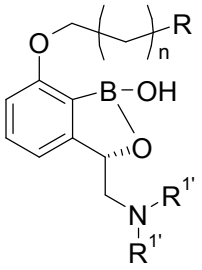


5 ;

d) poner en contacto el compuesto de la fórmula 5, o una sal del mismo, con un reactivo borilante caracterizado por la siguiente fórmula:



en presencia de *n*-BuLi, para formar un compuesto de la fórmula 6:



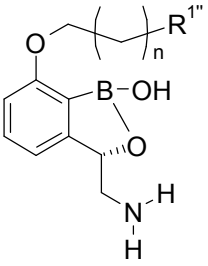
6

;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

donde cada R^2 es independientemente alquilo-C_1-C_6, o junto con los átomos de oxígeno con los que están unidos, forman [como anteriormente] un anillo de 5 o 6 miembros; y R^3 es alquilo-C_1-C_6; y

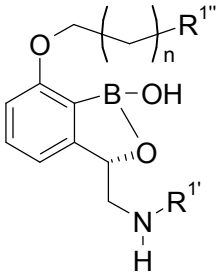
e) desproteger el compuesto de la fórmula 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para formar un compuesto de la fórmula A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



A

en donde $R^{1''}$ es H u OH.

En otro aspecto, la presente invención es un compuesto caracterizado por la siguiente fórmula 6a:



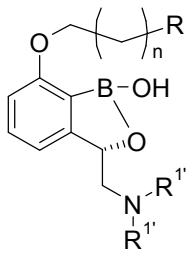
6a

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

donde $R^{1''}$ es H u OH; y $R^{1'}$ es un grupo protector.

Descripción Detallada de la Invención

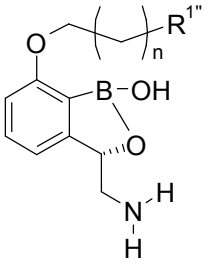
En un primer aspecto, la presente invención es un proceso que comprende desproteger un compuesto de la fórmula 6:



6

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

bajo condiciones de desprotección, para formar un compuesto de la fórmula A:



A

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

donde R es H u OR^1; R^1 y cada $R^{1'}$ son los grupos protectores; $R^{1''}$ es H u OH; y n es 0, 1, 2, 3, 4, o 5.

Los ejemplos de los grupos protectores R^1 adecuados incluyen $–CH(R^a)$-fenil-$(R^b)_x$, trialquilsililo, tetrahidropiranilo, $-CH_2OCH_3$, o grupos $-CH_2OCH_2CH_2OCH_3$, donde R^a es H, alquilo-C_1, alquilo-C_2, alquilo-C_3, alquilo-C_4, o fenilo; cada R^b es independientemente alquiloxi-C_1, alquiloxi-C_2, alquiloxi-C_3, alquiloxi-C_4; alquilo-C_1, alquilo-C_2, alquilo-C_3, alquilo-C_4; y x es 0, 1 o 2. En otro aspecto, R^1 es bencilo.

Alquilo-C_1-C_4 se refiere a alquilo-C_1, alquilo-C_2, alquilo-C_3, alquilo-C_4, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, y terc-butilo. De manera similar, alcoxi-C_1-C_4 se refiere a alquiloxi-C_1, alquiloxi-C_2, alquiloxi-C_3, alquiloxi-C_4, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, y terc-butoxi. Alquilo-C_1-C_6 se refiere a alquilo-C_1, alquilo-C_2, alquilo-C_3, alquilo-C_4 alquilo-C_5, alquilo-C_6.

Los ejemplos de los grupos protectores $R^{1'}$ adecuados incluyen $–CH(R^b)$-fenil-$(R^c)_y$; los ejemplos de estos grupos incluyen los grupos bencilo, 1-feniletilo, 2-metoxibencilo, 3-metoxibencilo, 4-metoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo, y difenilmetilo; en otro aspecto, cada $R^{1'}$ es bencilo.

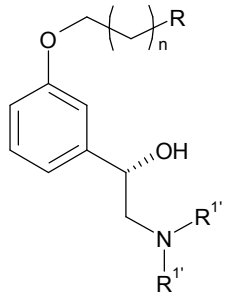
Los métodos de desprotección adecuados incluyen hidrogenación catalizada por metales, hidrogenación de transferencia catalítica, o disociación ácida. Cuando $R^{1'}$ es bencilo, los reactivos de desprotección preferidos incluyen H_2 sobre Pd/C, H_2 sobre Pt/C, H_2 sobre hidróxido de paladio, o formato de amonio y Pd/C.

En una realización, n es 0, 1, 2 o 3; preferiblemente, n es 2.

Como se utiliza en la presente memoria, “una sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sal de adición ácida. Los ejemplos de las sales de adición ácidas adecuadas son las sales de ácido inorgánicas y las sales orgánicas; los ejemplos de las sales inorgánicas adecuadas incluyen las sales de ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico, y sulfúrico; los ejemplos de las sales de ácido orgánicas adecuadas incluyen las sales de ácido tartárico, acético, trifluoroacético, cítrico, málico, láctico, fumárico, benzoico, fórmico, propiónico, glicólico, glucónico, maleico, succínico, metansulfónico, etansulfónico, esteárico, bencensulfónico, bromobencensulfónico, y p-toluensulfónico. La sal farmacéuticamente aceptable de A es preferiblemente una sal de HCl.

En otra realización, el compuesto de la fórmula 6 se reduce en presencia de HCl, para formar la sal de clorhidrato del compuesto de la fórmula A.

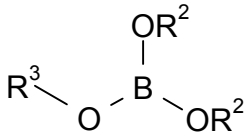
En otra realización de la presente invención, el compuesto de la fórmula 6 se prepara poniendo en contacto un compuesto de la fórmula 5:



5

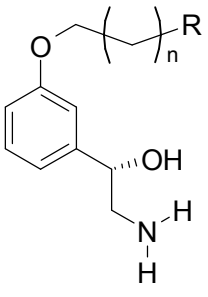
o una sal del mismo, con un reactivo borilante, en presencia de un alquil litio, tal como *n*-BuLi, *n*-hexil litio, o *sec*-BuLi.

El reactivo borilante se caracteriza por la siguiente fórmula:



cada R^2 es independientemente alquilo-C_1, alquilo-C_2, alquilo-C_3, alquilo-C_4 alquilo-C_5, alquilo-C_6, y cada R^3 es alquilo-C_1, alquilo-C_2, alquilo-C_3, alquilo-C_4 alquilo-C_5, alquilo-C_6. Preferiblemente, cada R^2 es el mismo grupo alquilo; de manera alternativa, los grupos R^2, junto con los átomos de oxígeno con los que están unidos, forman un anillo de 5 o 6 miembros, el cual puede estar opcionalmente condensado con un anillo de arilo. Los ejemplos de los reactivos borilantes adecuados incluyen pinacolborato de isopropilo, 2-(metoxi)-1,3,2-benzodioxaborol, y triboratos-C_1, triboratos-C_2, y triboratos-C_3, tales como borato de triisopropilo y borato de trimetilo. En una realización, el reactivo borilante es pinacolborato de isopropilo o borato de trimetilo.

El compuesto de la fórmula 5, o una sal del mismo, se puede preparar poniendo en contacto, bajo condiciones básicas, $R^{1'}X$ con un compuesto de la fórmula 4:

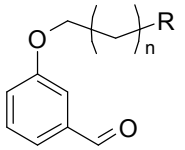


4

o una sal del mismo,

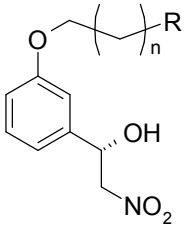
en donde X es un grupo saliente adecuado, tal como un grupo Br, Cl, I, tosilo, o triflilo. Las bases adecuadas incluyen carbonatos, tales como carbonatos de sodio, potasio, y cesio, o hidróxidos, tales como hidróxido de tetrabutilamonio.

El compuesto de la fórmula 4, o una sal del mismo, se puede preparar poniendo en contacto un compuesto de la fórmula 2:



2

con nitrometano, en presencia de un reactivo quiral, para formar un compuesto de la fórmula 3:



3

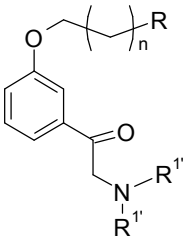
reducir entonces el grupo nitro hasta un grupo amina.

Los ejemplos de los reactivos quirales adecuados incluyen diclorhidrato de 1,7,7-trimetil-N-(piridin-2-ilmetil)-biciclo-[2.2.1]-heptan-2-amina; (4S)-4-etil-2-{1-etil-1-[(4S)-4-(1-metiletil)-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-propil}-4,5-dihidro-1,3-oxazol; (S)-4-(terc-butil)-2-(2-((S)-4-metil-4,5-dihidrooxazol-2-il)-propan-2-il)-4,5-dihidrooxazol; o N1,N2-bis-[(1R,2R,4R)-1,7,7-trimetilbiciclo-[2.2.1]-hept-2-il]-1,2-etandiamina, en presencia de un catalizador adecuado, tal como $Co(OAc)_2$, $Cu(OAc)_2$, $CuCl_2$, $Zn(OTf)_2$, o $Zn(Et)_2$.

Los ejemplos de los agentes reductores de nitro adecuados incluyen Pd/C, Pt/C, o una mezcla de los mismos, en presencia de hidrógeno.

El compuesto de la fórmula 2 se prepara de manera conveniente mediante la reacción de $R^1(CH_2)_3$-X con 3-hidroxibenzaldehído en presencia de una base adecuada, cuyos ejemplos incluyen las bases de hidróxido y carbonato.

De manera alternativa, el compuesto de la fórmula 5, o una sal del mismo, se puede preparar mediante la reducción enantioselectiva de un compuesto de la fórmula 10:

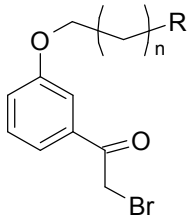


10

o una sal del mismo.

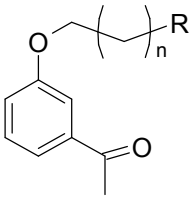
Los ejemplos de los reactivos de reducción enantioselectiva incluyen H_2 y catalizadores basados en rutenio, rodio, o iridio, tales como complejo de (S)-2-[(S_P)-2-(difenilfosfino)-ferrocenil]-4-isopropil-2-oxazolina dicloruro de trifenilfosfina-rutenio(II) (también conocido como catalizador de Naud); (R)-BINAP-Ru-(R,R)-(+)-DPEN Cl (también conocido como catalizador de Noyori), o la reducción de borano catalizada por oxazaborolidina.

El compuesto de la fórmula 10 o una sal del mismo, se puede preparar poniendo en contacto $HN(R^{1'})_2$ con un compuesto de la fórmula 9:



9

El compuesto de la fórmula 9 se puede preparar mediante la bromación de un compuesto de la fórmula 8:



8

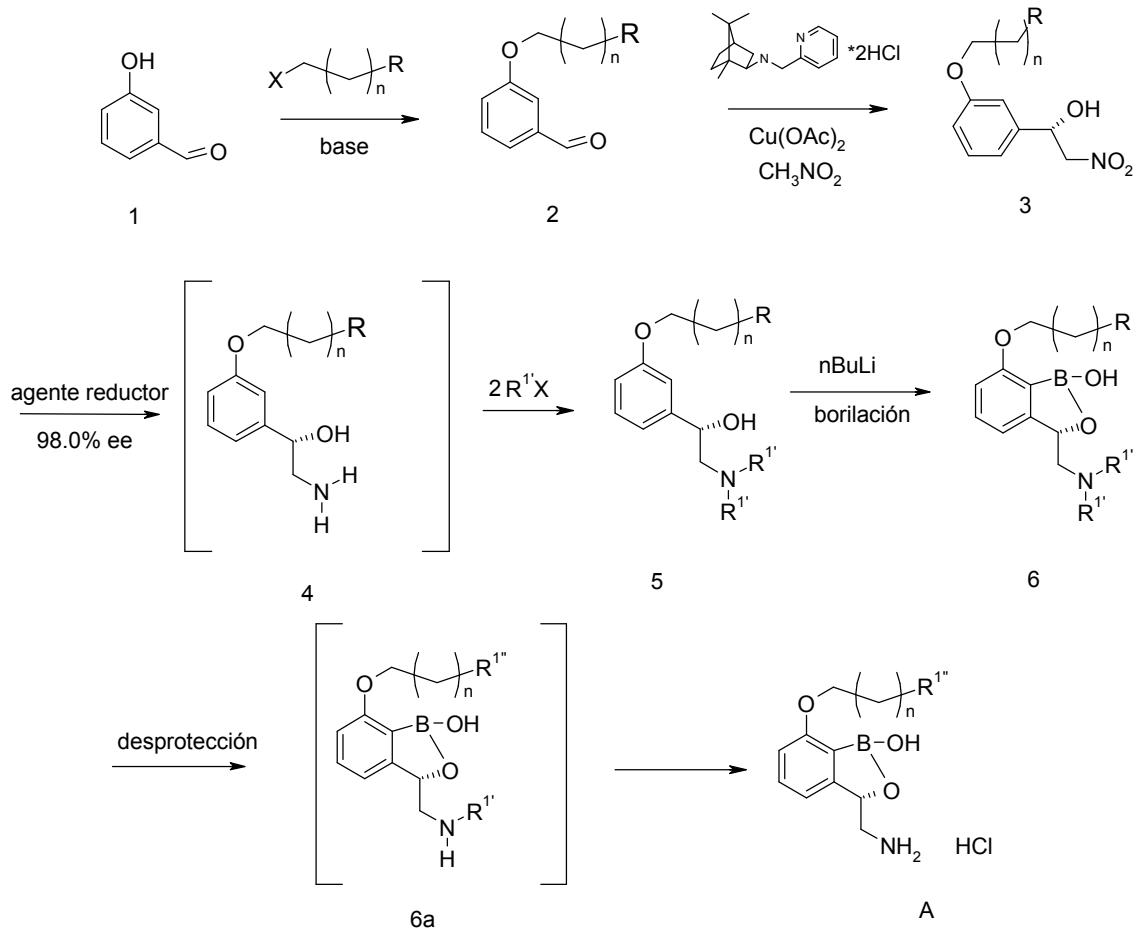
Los reactivos de bromación adecuados incluyen Br_2 en diclorometano, NBS, y tribromuro de tetra-n-butil-amonio.

El compuesto 8 se prepara poniendo en contacto la 3-hidroxi-acetofenona con $X(CH_2)_3$-R^1 y una base adecuada, cuyos ejemplos incluyen las bases de hidróxido y carbonato.

Esquemas

Los siguientes esquemas ilustran en términos generales los procesos de la presente invención. R^1, $R^{1'}$, y X no están limitados a los grupos específicamente descritos, ni los procesos están limitados a los catalizadores, bases, agentes reductores, y reactivos enantioselectivos descritos.

Esquema 1

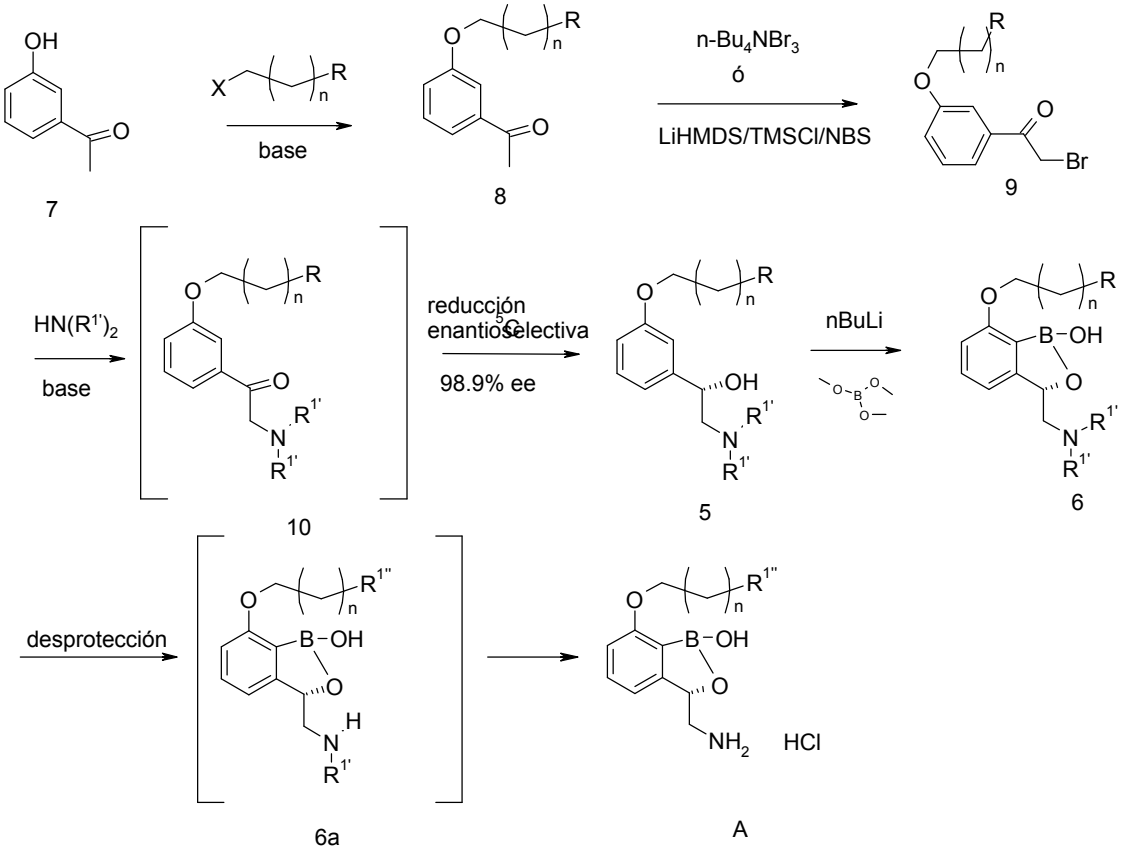


De acuerdo con el esquema 1, el 3-hidroxi-benzaldehído (compuesto 1) se pone en contacto con $XCH_2(CH_2)_nCH_2R$, en presencia de una base adecuada, bajo condiciones suficientes para formar el compuesto 2.

El compuesto 2 se convierte en el (1S)-2-nitro-1-feniletanol correspondiente (compuesto 3), utilizando nitrometano y un reactivo quiral adecuado, tal como diclorhidrato de 1,7,7-trimetil-N-(piridin-2-il-metil)-biciclo-[2.2.1]-heptan-2-amina; (4S)-4-etil-2-{1-etil-1-[(4S)-4-(1-metiletil)-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-propil}-4,5-dihidro-1,3-oxazol; (S)-4-(terc-butil)-2-(2-((S)-4-metil-4,5-dihidrooxazol-2-il)-propan-2-il)-4,5-dihidro-oxazol; o N1,N2-bis-[(1R,2R,4R)-1,7,7-trimetilbiciclo-[2.2.1]-hept-2-il]-1,2-etandiamina, en presencia de un catalizador adecuado, tal como $Cu(OAc)_2$. Entonces el compuesto 3 se convierte en la amina primaria correspondiente (compuesto 4), y entonces se protege con $R^{1'}X$ para formar el compuesto 5; este intermediario se puede aislar como la base libre o como una sal, preferiblemente la sal de clorhidrato.

El compuesto 5 o una sal del mismo se borila con un reactivo borilante adecuado, en presencia de una base fuerte, tal como *n*-BuLi, *n*-hexil-litio, o sec-BuLi, para formar el compuesto 6. Este intermediario se desprotege para formar el aminometilbenzoxaborol, preferiblemente el (3*S*)-3-(aminometil)-7-[(3-hidroxipropil)-oxi]-2,1-benzoxaborol-1(3*H*)-ol. Este producto convenientemente se aísla como una sal de clorhidrato, y se puede purificar adicionalmente por medio de recristalización.

Esquema 2



De acuerdo con el esquema 2, la 3-hidroxiacetofenona (compuesto 7) se pone en contacto con $XCH_2(CH_2)_nCH_2$-R, en presencia de una base adecuada, bajo condiciones suficientes para formar el compuesto 8. La bromación con un reactivo de bromación adecuado da como resultado la formación de la bromocetona (compuesto 9), la cual, a su vez, se pone en contacto con $HN(R^{1'})_2$ bajo condiciones suficientes para formar la amina protegida (compuesto 10).

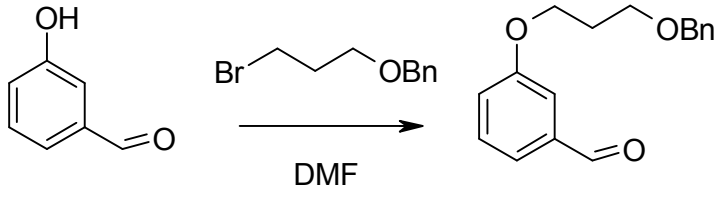
El compuesto 10 o una sal del mismo se reduce enantioselectivamente hasta el (1S)-2-amino-1-feniletanol correspondiente (compuesto 5) bajo condiciones de reducción enantioselectiva.

El compuesto 5 o una sal del mismo entonces se borila y se desprotege como se describe en el esquema 1, para formar el aminometilbenzoxaborol, preferiblemente el (3*S*)-3-(aminometil)-7-[(3-hidroxipropil)-oxi]-2,1-benzoxaborol-1(3*H*)-ol, preferiblemente como la sal de clorhidrato.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos del proceso de la presente invención, y no pretenden limitar el alcance de la invención.

Ejemplo 1 – Preparación de clorhidrato de (3S)-3-(aminometil)-7-[(3-hidroxipropil)-oxi]-2,1-benzoxaborol-1(3H)-ol

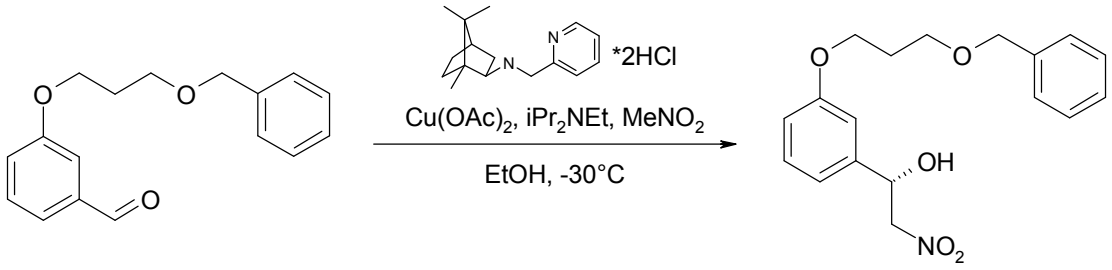
1A. Preparación de 3-({3-[(fenilmetil)-oxi]-propil}-oxi)benzaldehído



Un recipiente de reacción de 3 l se cargó y se agitó con carbonato de cesio (209,6 g), 3-hidroxi-benzaldehído (67,6

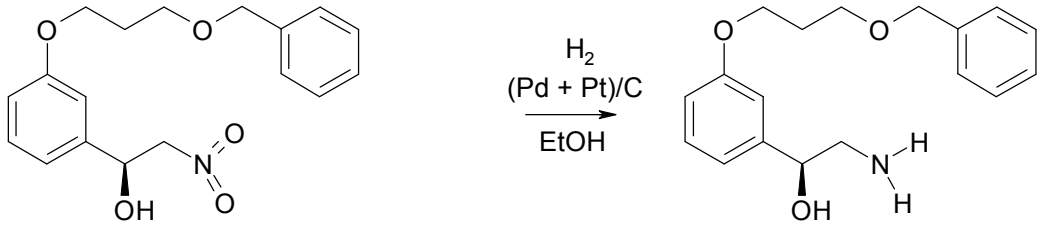
g), dimetilformamida (DMF, 250 ml), y fenilmetiléter de 3-bromopropilo (113,4 g) a temperatura ambiente durante aproximadamente 18 h. Se agregó agua (567 ml), seguida por terc-butilmetiléter (907 ml). La capa acuosa inferior se separó, y la capa orgánica se lavó con hidróxido de sodio 1N (2 x 567 ml) y agua (1 x 567 ml). La disolución orgánica se concentró hasta un mínimo, después de lo cual, se agregó etanol (prueba 200, 907 ml), y la disolución se concentró hasta un mínimo y se filtró a través de un filtro de 1 µm.

1B. Preparación de (1*S*)-2-nitro-1-[3-({3-[(fenilmetil)-oxi]-propil}-oxi)-fenil]-etanol



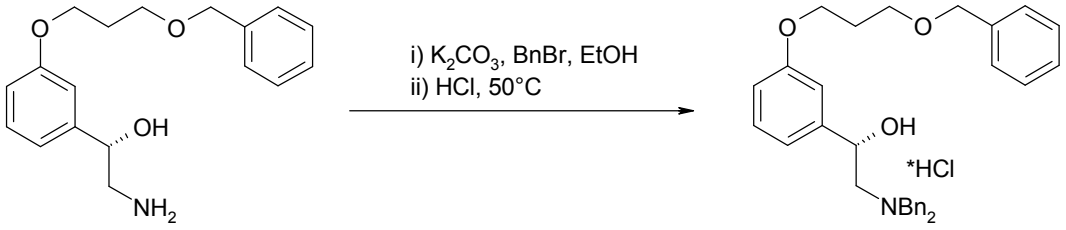
Se cargaron acetato de cobre (II) y sal de bis-HCl de canforaminometilpiridina (504 mg) en un reactor, seguidos por etanol (60 ml), y diisopropiletil amina (1,16 ml). El contenido se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, en cuyo tiempo, se cargó una disolución de 3-({3-[(fenilmetil)-oxi]-propil}-oxi)-benzaldehído en etanol (15 g en 15 ml). La mezcla de reacción se enfrió de -30 °C a -40 °C, sobre lo cual, se agregó lentamente nitrometano (33,9 g) a la reacción, manteniendo una temperatura debajo de -30 °C, seguido por diisopropiletil amina (359 mg). La temperatura de la reacción se mantuvo a -30 °C durante 24 a 48 horas. Cuando la reacción se completó, se cargó ácido trifluoroacético (952 mg) a la reacción, y el contenido se transfirió a un reactor separado que contenía una disolución a temperatura ambiente de HCl 1N (75 ml), y terc-butilmetil éter (TBME, 150 ml). Después de completarse la adición, las capas se dejaron separarse, y la fase acuosa se eliminó. Entonces la fase orgánica se lavó con agua (75 ml), y la fase acuosa se eliminó. Entonces la disolución del producto en TBME se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice (15 g), el cual se enjuagó con TBME. El producto se almacenó frío como una disolución en TBME, para cambiarse a etanol antes del siguiente paso de hidrogenación.

1C1. Preparación de (1*S*)-2-amino-1-[3-({3-[(fenilmetil)-oxi]-propil}-oxi)-fenil]-etanol



La disolución de (1S)-2-nitro-1-[3-({3-[(fenilmetil)-oxi]-propil}-oxi)-fenil]-etanol en etanol (8 g en 160 ml) se hidrogenó utilizando un catalizador de Pd (4%)/Pt (1%)/C (1,6 g). Después del consumo del material de partida y del intermediario de hidroxilamina, el producto de la reacción en etanol se filtró.

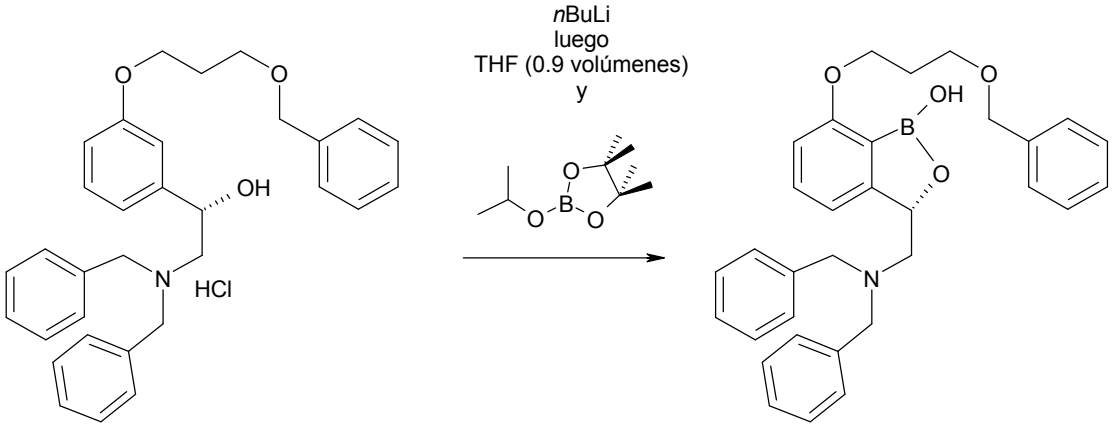
1C2. Preparación de clorhidrato de (1S)-2-[bis-(fenilmetil)-amino]-1-[3-({3-[(fenilmetil)-oxi]-propil}-oxi)-fenil]-etanol



Se cargó carbonato de potasio en polvo (12,8 g) en un reactor de 250 ml, seguido por la disolución etanólica de (1*S*)-2-amino-1-[3-({3-[(fenilmetil)-oxi]-propil}-oxi)-fenil]-etanol (12,7 g en 100 ml). Se cargó etanol adicional en la suspensión acuosa (40 ml). Se cargó bromuro de bencilo (15,9 g) en el reactor, y la suspensión acuosa se agitó a 20-25 °C durante 18 a 24 h, después de cuyo tiempo, los sólidos se filtraron y se lavaron con etanol (50 ml). El filtrado se diluyó con agua (50 ml), después se calentó hasta 50 °C. Se cargó HCl concentrado (3,52 ml) en el reactor, dando como resultado la precipitación de la sal de HCl del producto. Al establecerse la precipitación, la suspensión acuosa se mantuvo a 50 °C durante 30 min, entonces se enfrió a 0 °C, y se mantuvo a 0 °C durante 30

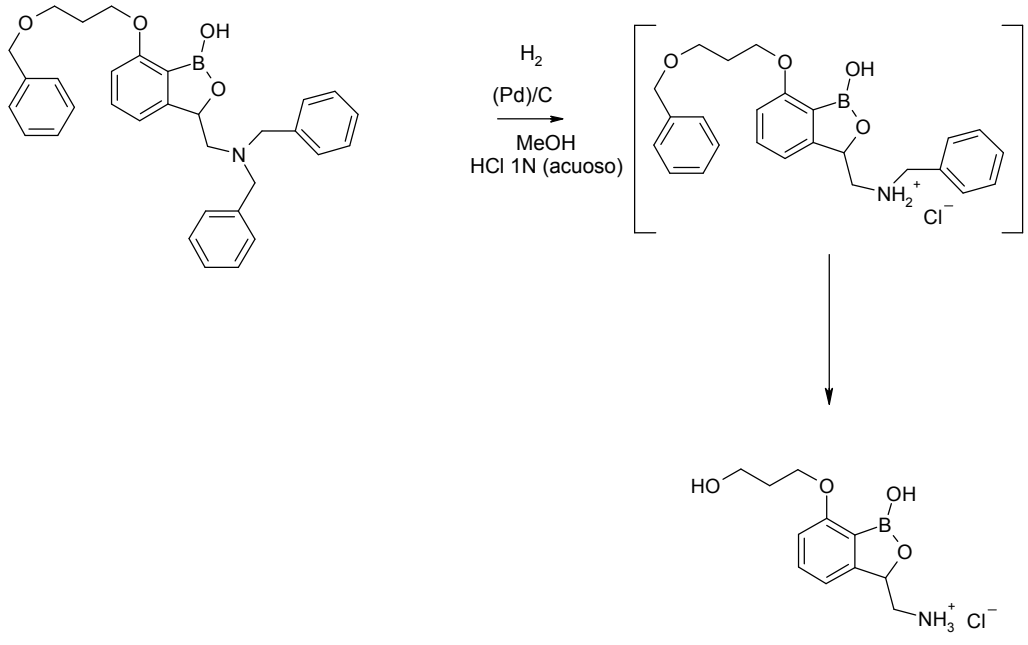
min adicionales. El producto se filtró y se lavó con una disolución a 0 °C de etanol acuoso al 20% (aproximadamente 60 ml).

1D. Preparación de (3*S*)-3-{[bis-(fenilmetil)-amino]-metil}-7-({3-[(fenil-metil)-oxi]-propil}-oxi)-2,1-benzoxaborol-1(3*H*)-ol



Se cargaron clorhidrato de (1S)-2-[bis-(fenilmetil)-amino]-1-[3-({3-[(fenilmetil)-oxi]-propil}-oxi)-fenil]-etanol (20 g), y tolueno (160 ml) en el reactor de 250 ml. El contenido se mezcló completamente durante aproximadamente 5 min, después de lo cual, la mezcla se desgasificó poniendo el reactor al vacío y rellenando con nitrógeno; y repitiéndolo dos veces. La suspensión se calentó de 50 °C a 55 °C, en cuyo tiempo, se agregó *n*-BuLi (16,3 ml, 2,6 M), durante aproximadamente 1 h mezclando vigorosamente. La mezcla se agitó después durante aproximadamente 1 h a 50–55 °C, durante este tiempo, se observó que se consumió el material de partida. La mezcla entonces se enfrió de -20 °C a -40 °C, sobre lo cual, se agregó 1,0 equivalente de *n*-BuLi (14,8 ml), a una velocidad como para mantener la temperatura por debajo de -20 °C. Al completarse la adición, la temperatura se ajustó de -30 °C a -40 °C, y se agregó *n*-BuLi (43 ml), tan rápidamente como fue posible (< 10 minutos), mientras que todavía se mantenía la temperatura debajo de -20 °C durante la adición. La temperatura se ajustó de -20 °C a -25 °C, y se agitó durante 1 h. La mezcla se enfrió de -75 °C a -80 °C, y una alícuota se extinguió directamente en CD_3OD. Una vez completa, se observó la incorporación de deuterio, se evidenció mediante la LCMS, y se agregó directamente THF (18 ml), seguido por la adición rápida del borato (36 ml). La mezcla se calentó a 15-25 °C durante 30 min a 1 h, entonces se agregó $NaHCO_3$ acuoso al 5% (200 ml), y la mezcla se agitó vigorosamente durante aproximadamente 15 min. La suspensión resultante se filtró, y la masa se enjuagó con al menos 30 ml de TBME. El filtrado se dejó separarse, y la capa orgánica se lavó entonces tres o cuatro veces con agua (100 ml), dando al último lavado al menos 1 h para asentarse. La capa orgánica se concentró hasta aproximadamente 40 ml.

1E. Preparación de clorhidrato de (3S)-3-(aminometil)-7-[(3-hidroxipropil)-oxi]-2,1-benzoxaborol-1(3H)-ol



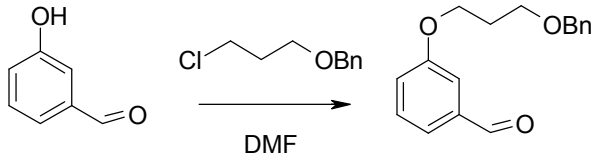
A una disolución de clorhidrato de (3S)-3-(aminometil)-7-[(3-hidroxipropil)-oxi]-2,1-benzoxaborol-1(3H)-ol en tolueno (~ 46 ml), se agregó metanol (200 ml), HCl 1N en agua (42,5 ml), y el catalizador de Pd/C al 5% (2 g, 11% en peso). La mezcla resultante se trató con gas de hidrógeno a 100 psig (7 kg/cm^2) y a 50 °C. Después del consumo del intermediario de mono-N-bencilamina, la disolución de la reacción se filtró a través de un agente de filtración, seguido por una filtración de 1 µm. Después la disolución filtrada del producto crudo se destiló, se agregó 2-propanol (200 ml), y entonces se destiló nuevamente hasta obtener un volumen mínimo agitable. Esta disolución concentrada se dejó cristalizar a temperatura ambiente, después se filtró, y se lavó con 2-propanol.

^{1}H RMN: (d$_4$-metanol, 400,13 MHz) δ (ppm) 7,48 (t, J = 7,81 Hz, 1 H), 7,01 (d, J = 7,58 Hz, 1 H), 6,93 (d, J = 8,21 Hz, 1 H), 5,37 (dd, J = 2,76, 8,77 Hz, 1 H), 4,18 (t, J = 6,11 Hz, 2 H), 3,78 (t, J = 5,47 Hz, 2 H), 3,59 (dd, J = 2,87, 13,29 Hz, 1 H), 2,92 (dd, J = 8,86, 13,29 Hz, 1 H), 2,00 (m, J = 6,13 Hz, 2 H).

La masa precisa de la molécula protonada de [M + H]$^+$ se midió a *m/z* 238,1247 utilizando ionización por electrospray de ión positivo. La masa calculada de este ión está en *m/z* 238,1251. Se encontró que a pureza quiral fue del 99,9 por ciento utilizando HPLC quiral.

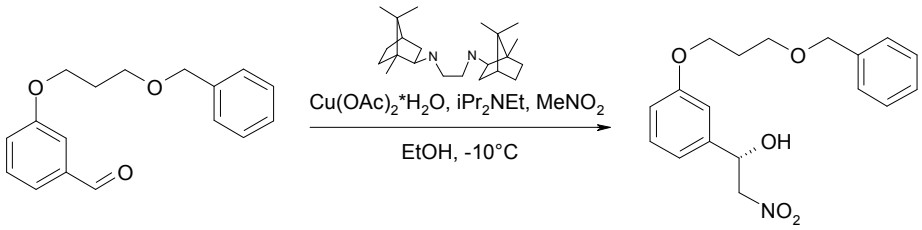
Ejemplo 2 – Preparación de clorhidrato de (3S)-3-(aminometil)-7-[(3-hidroxipropil)-oxi]-2,1-benzoxaborol-1(3H)-ol

2A. Preparación de 3-({3-[(fenilmetil)-oxi]-propil}-oxi)-benzaldehído



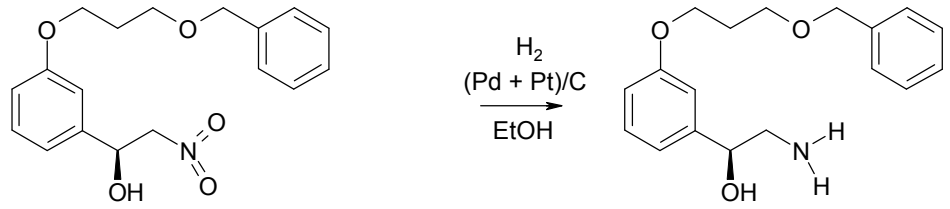
Un recipiente de reacción de 3 litros se cargó y se agitó con carbonato de potasio (152 g), 3-hidroxibenzaldehído (67,6 g), dimetilformamida (DMF, 250 ml), y fenilmetil éter de 3-cloropropilo (96,4 g) a 90 °C durante aproximadamente 18 h. Se agregó agua (567 ml), seguida por terc-butilmetil éter (907 ml). La capa acuosa inferior se separó, y la capa orgánica se lavó con hidróxido de sodio 1N (2 x 567 ml) y agua (1 x 567 ml). La disolución orgánica se concentró hasta un mínimo, después de lo cual, se le agregó etanol (prueba 200, 907 ml), y la disolución se concentró hasta un mínimo y se filtró a través de un filtro de 1 µm.

2B. Preparación de (1*S*)-2-nitro-1-[3-({3-[(fenilmetil)-oxi]-propil}-oxi)-fenil]-etanol



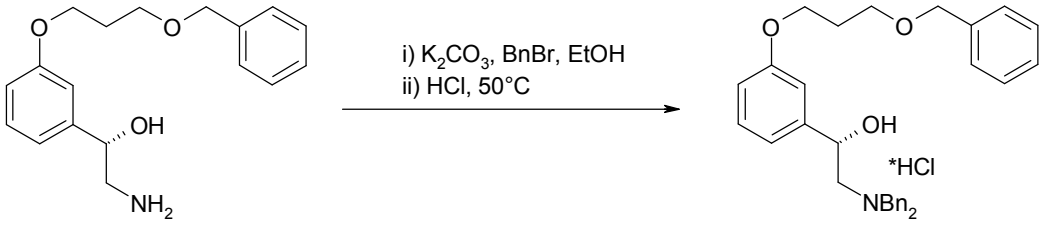
Se cargaron monohidrato de acetato de cobre(II) (3,70 g, 0,05 equivalentes), y bis-canforetilendiamina (N1,N2-bis-[(1R,2R,4R)-1,7,7-trimetilbiciclo-[2.2.1]-hept-2-il]-1,2-etandiamina) (7,38 g, 0,06 equivalentes) en un reactor, seguidos por etanol (200 ml, 2 vol). El contenido se calentó de 50 °C a 60 °C durante aproximadamente 1 h o hasta que todos los sólidos se disolvieron, entonces se enfrió a temperatura ambiente y se agitó, en cuyo tiempo, se cargó una disolución de 3-({3-[(fenilmetil)-oxi]-propil}-oxi)-benzaldehído en etanol (100 g, 1 equivalente en 50 ml, 0,5 vol). La mezcla de reacción se enfrió de -10 °C a -20 °C, sobre lo cual, se agregó lentamente nitrometano (112,7 g, 5 equivalentes) a la reacción, manteniendo una temperatura por debajo de -10 °C, seguido por diisopropiletilamina (1,94 ml, 1,44 g, 0,03 equivalentes). La temperatura de reacción se mantuvo a -10 °C durante aproximadamente 22 a 30 h. Cuando la reacción se completó, se cargó una disolución a temperatura ambiente de HCl 1N (250 ml, 2,5 vol), y terc-butilmetiléter (TBME, 500 ml, 5 vol) en el recipiente de reacción. Después de la adición, el contenido se agitó durante aproximadamente 5 minutos, y se llevó hasta 20 °C (~ temperatura ambiente), y entonces las capas se dejaron separar y la fase acuosa se eliminó. Después la fase orgánica se lavó 2 veces con agua (250 ml, 2,5 vol), y cada vez se eliminó la fase acuosa. Entonces el TBME se destiló y se remplazó con etanol absoluto.

2C1. Preparación de (1*S*)-2-amino-1-[3-({3-[(fenilmetil)-oxi]-propil}-oxi)-fenil]-etanol



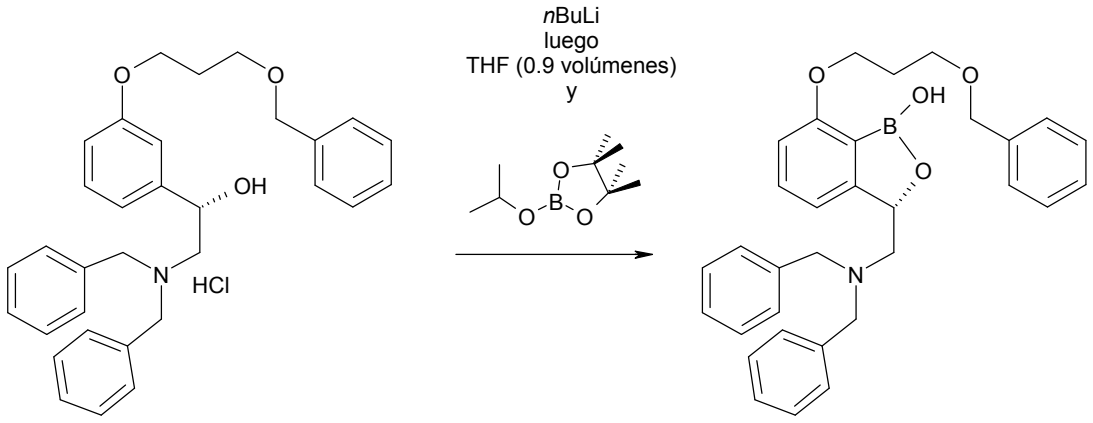
La disolución de (1*S*)-2-nitro-1-[3-({3-[(fenilmetil)-oxi]-propil}-oxi)-fenil]-etanol en etanol (8 g en 160 ml) se hidrogenó utilizando un catalizador de Pd (4%)/Pt (1%)/C (1,6 g). Después del consumo del material de partida y del intermediario de hidroxilamina, se filtró el producto de reacción en etanol.

2C2. Preparación de clorhidrato de (1S)-2-[bis-(fenilmetil)-amino]-1-[3-({3-[(fenilmetil)-oxi]-propil}-oxi)-fenil]-etanol



Se cargó carbonato de potasio en polvo (12,8 g) en un reactor de 250 ml, seguido por la disolución etanólica de (1*S*)-2-amino-1-[3-({3-[(fenilmetil)-oxi]-propil}-oxi)-fenil]-etanol (12,7 g en 100 ml). Se cargó etanol adicional en la suspensión acuosa (40 ml). Se cargó bromuro de bencilo (15,9 g) al reactor, y la suspensión acuosa se agitó de 20 °C a 25 °C durante 18 h a 24 h, después de cuyo tiempo, los sólidos se filtraron y se lavaron con etanol (50 ml). El filtrado se diluyó con agua (50 ml), y entonces se calentó a 50 °C. Se cargó HCl concentrado (3,52 ml) en el reactor, dando como resultado la precipitación de la sal de HCl del producto. Al establecerse la precipitación, la suspensión acuosa se mantuvo a 50 °C durante 30 min, entonces se enfrió a 0 °C y se mantuvo a 0 °C durante 30 min adicionales. El producto se filtró y se lavó con una disolución a 0 °C de etanol acuoso al 20% (~ 60 ml).

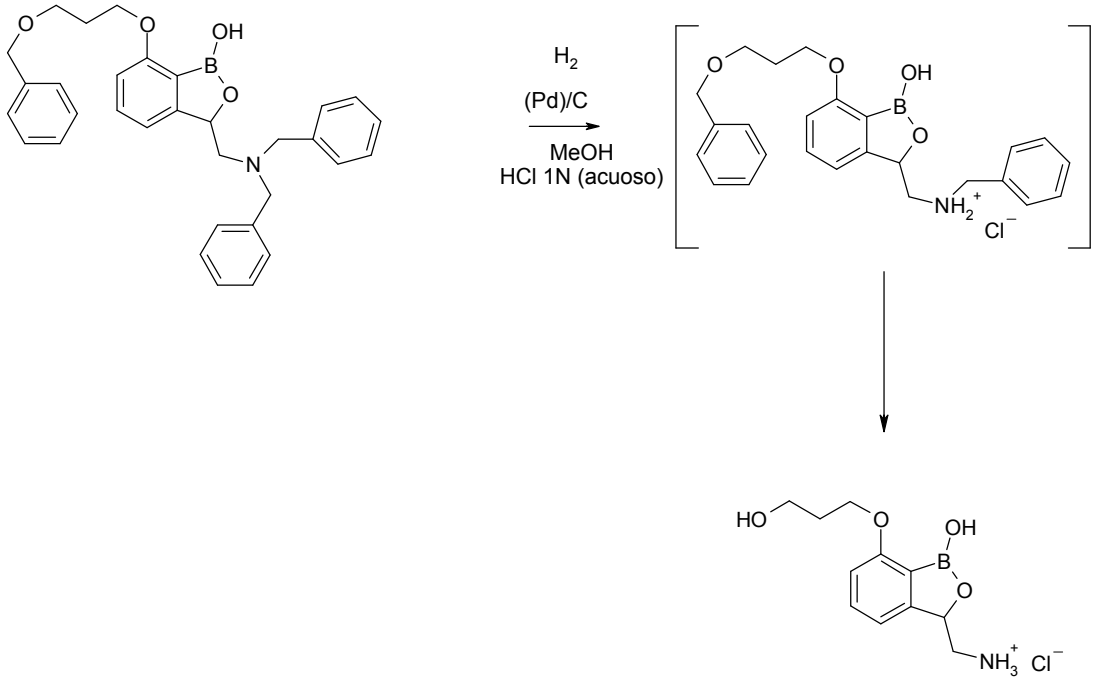
2D. Preparación de (3*S*)-3-{[Bis-(fenilmetil)-amino]-metil}-7-({3-[(fenilmetil)-oxi]-propil}-oxi)-2,1-benzoxaborol-1(3*H*)-ol



Se cargaron clorhidrato de (1S)-2-[bis-(fenilmetil)-amino]-1-[3-({3-[(fenilmetil)-oxi]-propil}-oxi)-fenil]-etanol (20 g), y tolueno (160 ml) en el reactor de 250 ml. El contenido se mezcló completamente durante aproximadamente 5 min, después de lo cual, la mezcla se desgasificó poniendo el reactor al vacío y rellenando con nitrógeno; y se repitió dos veces. La suspensión se calentó de 50 °C a 55 °C, en cuyo tiempo, se agregó *n*-BuLi (16,3 ml, 2,6 M), durante aproximadamente 1 h mezclando vigorosamente. La mezcla se agitó luego durante aproximadamente 1 h a 50 °C a 55 °C, en cuyo tiempo, se observó que se consumió el material de partida. Después la mezcla se enfrió de -20 °C a -40 °C, sobre lo cual, se agregó 1,0 equivalente de *n*-BuLi (14,8 ml), a una velocidad como para mantener la

temperatura por debajo de -20 °C. Al completarse la adición, la temperatura se ajustó de -30 °C a -40 °C, y se agregó *n*-BuLi (43 ml) tan rápidamente como fue posible (< 10 minutos), mientras que todavía se mantenía la temperatura debajo de -20°C durante la adición. La temperatura se ajustó de -20 °C a -25 °C, y se agitó durante 1 h. La mezcla se enfrió de -75 °C a -80 °C, y una alícuota se extinguió directamente en CD_3OD. Una vez que se observó la incorporación completa de deuterio, se evidencia mediante la LCMS, se agregó directamente THF (18 ml), seguido por la adición rápida del borato (36 ml). La mezcla se calentó de 15 °C a 25 °C durante 30 min a 1 h, entonces se agregó $NaHCO_3$ acuoso al 5% (200 ml), y la mezcla se agitó vigorosamente durante aproximadamente 15 min. La suspensión resultante se filtró, y la masa se enjuagó con al menos 30 ml de TBME. El filtrado se dejó separarse, y entonces la capa orgánica se lavó tres o cuatro veces con agua (100 ml), dando al último lavado al menos 1 h para asentarse. La capa orgánica se concentró hasta aproximadamente 40 ml.

2E. Preparación de clorhidrato de (3S)-3-(aminometil)-7-[(3-hidroxipropil)-oxi]-2,1-benzoxaborol-1(3H)-ol



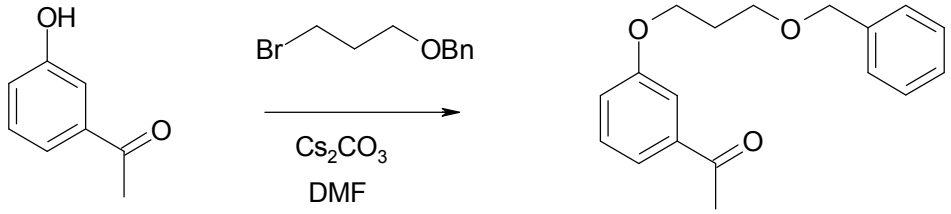
A una disolución de clorhidrato de (3S)-3-(aminometil)-7-[(3-hidroxipropil)-oxi]-2,1-benzoxaborol-1(3H)-ol en tolueno (~46 ml), se le agregó metanol (200 ml), HCl 1N en agua (42,5 ml), y catalizador de Pd/C al 5% (2 g, 11% en peso). La mezcla resultante se trató con gas de hidrógeno a 100 psig (7 kg/cm^2) y a 50 °C. Después del consumo del intermediario de mono-N-bencilamina, la disolución de la reacción se filtró a través de un agente de filtración, seguido por una filtración de 1 µm. La disolución filtrada del producto crudo entonces se destiló, se agregó 2-propanol (200 ml), y entonces se volvió a destilar hasta un volumen mínimo agitable. Esta disolución concentrada se dejó cristalizar a temperatura ambiente, se filtró entonces, y se lavó con 2-propanol.

^{1}H RMN: (d_4-metanol, 400,13 MHz) δ (ppm) 7,48 (t, J = 7,81 Hz, 1 H), 7,01 (d, J = 7,58 Hz, 1 H), 6,93 (d, J = 8,21 Hz, 1 H), 5,37 (dd, J = 2,76, 8,77 Hz, 1 H), 4,18 (t, J = 6,11 Hz, 2 H), 3,78 (t, J = 5,47 Hz, 2 H), 3,59 (dd, J = 2,87, 13,29 Hz, 1 H), 2,92 (dd, J = 8,86, 13,29 Hz, 1 H), 2,00 (m, J = 6,13 Hz, 2 H).

La masa precisa de la molécula protonada de $[M + H]^+$ se midió a *m/z* 238,1247 utilizando ionización por electrospray de ión positivo. La masa calculada de este ión es de *m/z* 238,1251. Se encontró que la pureza quiral fue del 99,9 por ciento utilizando HPLC quiral.

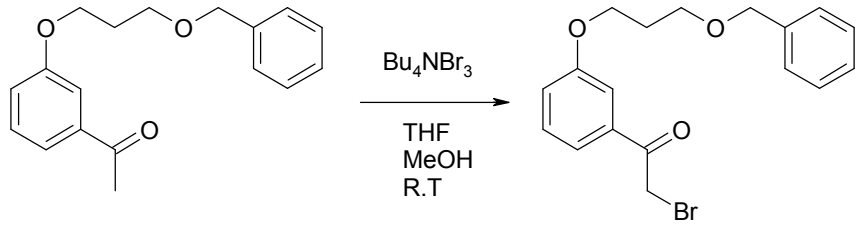
Ejemplo 3 – Preparación alternativa del clorhidrato de (3S)-3-(aminometil)-7-[(3-hidroxipropil)-oxi]-2,1-benzoxaborol-1(3H)-ol

3A. Preparación de 1-[3-({3-[(fenilmetil)-oxi]-propil}-oxi)-fenil]-etanona



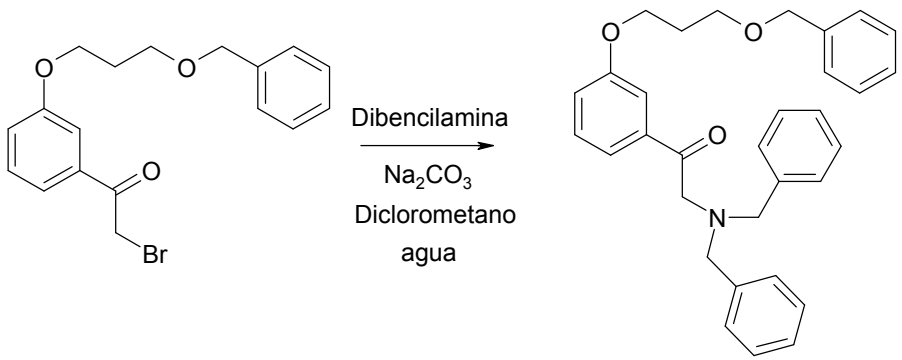
A una disolución de 3-hidroxiacetofenona (5,5 g) en N,N-dimetilformamida (18 ml), se le agregó fenilmetil éter de 3-bromopropilo (9,25 g) a temperatura ambiente, seguido por carbonato de cesio (17 g). La suspensión se agitó durante 24 h y se agregó agua, seguida por acetato de etilo. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron dos veces con hidróxido de sodio 2*N*, cuatro veces con salmuera, y se concentraron al vacío hasta obtener un aceite, para dar el compuesto del título.

3B. Preparación de 2-bromo-1-[3-({3-[(fenilmetil)-oxi]-propil}-oxi)-fenil]-etanona



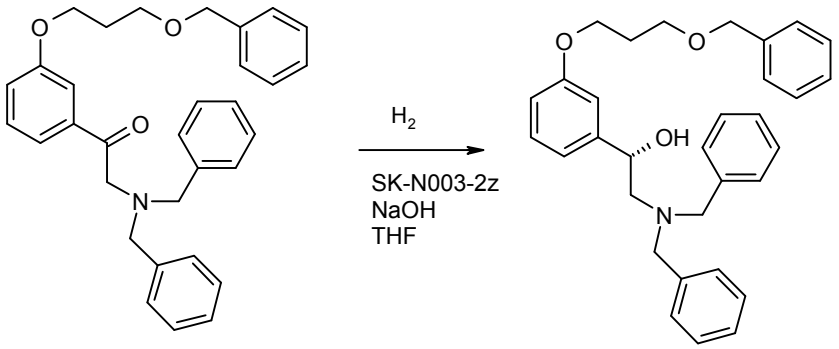
A una disolución de 1-[3-({3-[(fenilmetil)-oxi]-propil}-oxi)-fenil]-etanona (10,59 g) en tetrahidrofurano (50 ml), se le agregó metanol (50 ml), y una disolución de tribromuro de tetrabutilamonio (16 g) en tetrahidrofurano (50 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min, en cuyo tiempo, se agregó tribromuro de tetrabutilamonio (0,89 g), seguido por otra adición de 0,6 g. Se agregó tiosulfato de sodio acuoso al 10% a la reacción, y la mezcla se concentró al vacío hasta un volumen mínimo. Se agregó acetato de etilo, y la disolución orgánica resultante se lavó con tiosulfato de sodio acuoso, bicarbonato saturado de sodio, y salmuera, y se concentró hasta obtener un aceite, para proporcionar el compuesto del título.

3C. Preparación de 2-[bis-(fenilmetil)-amino]-1-[3-({3[(fenilmetil)-oxi]-propil}-oxi)-fenil]-etanona



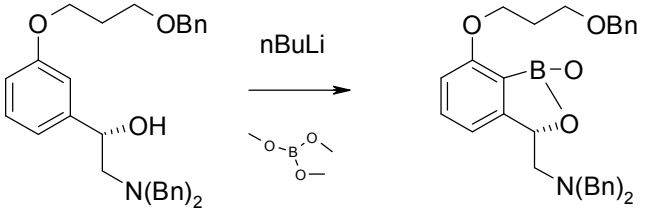
A una mezcla de 2-bromo-1-[3-({3-[(fenilmetil)-oxi]-propil}-oxi)-fenil]-etanona (13,17 g), dibencilamina (6,4 g), y diclorometano (25 ml), se le agregó una disolución de carbonato de sodio (7,6 g) en agua (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La capa orgánica se separó y se concentró hasta un mínimo, y se agregó terc-butilmetil éter. La capa orgánica se lavó con ácido acético diluido (4 veces), e hidróxido de sodio 0,1 *N* una vez, y salmuera una vez. La disolución orgánica se concentró hasta sequedad. El aceite se lavó con metanol, y se purificó mediante cromatografía, para dar el compuesto del título.

3D: Preparación de (1*S*)-2-[bis-(fenilmetil)-amino]-1-[3-({3-[(fenilmetil)-oxi]-propil}-oxi)-fenil]-etanol



Una mezcla de 2-[bis-(fenilmetil)-amino]-1-[3-({3[(fenilmetil)-oxi]-propil}-oxi)-fenil]-etanona, catalizador SK-N003-2z (catalizador de Naud, 47 mg), e hidróxido de sodio 1M (2,085 ml) en tetrahidrofurano (10 ml), se puso bajo hidrógeno a 150 psi (10,5 kg/cm^2) durante 4 h. La mezcla de reacción entonces se filtró a través de gel de sílice. El filtrado crudo se purificó mediante cromatografía, eluyendo con terc-butilmetil éter/hexano (del 0 al 60%), para proporcionar el producto deseado como un aceite color amarillo.

3E: Preparación de (3*S*)-3-{[bis-(fenilmetil)-amino]-metil}-7-({3-[(fenilmetil)-oxi]-propil}-oxi)-2,1-benzoxaborol-1(3*H*)-ol

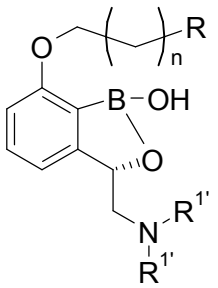


5 **6**

A una disolución de (1*S*)-2-[bis-(fenilmetil)-amino]-1-[3-({3-[(fenilmetil)-oxi]-propil}-oxi)-fenil]-etanol (240 mg, 0,50 milimoles) en 5 ml de tolueno a -20 °C, se le agregaron 1,75 mmol de *n*-BuLi en hexano (2,59 M, 0,67 ml) durante aproximadamente 5 minutos. La mezcla se agitó luego durante 2 h, y entonces se apagó con trimetilborato recién destilado (0,28 ml, 259 mg, 2,5 mmol). Se quitó el baño frío, y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. La reacción entonces se diluyó con 10 ml de TBME, y luego se agregaron 5 ml de una disolución saturada de $NaHCO_3$. Después de agitar vigorosamente durante aproximadamente 30 min, la capa orgánica se lavó con 5 ml de NaH_2PO_4 0,1 M, y luego con 5 ml de $NaHCO_3$ saturado. La capa orgánica se secó entonces sobre Na_2SO_4 y se concentró.

REIVINDICACIONES

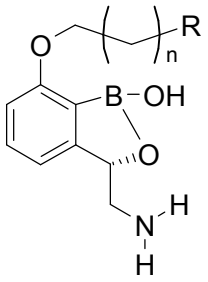
1. Un proceso que comprende poner en contacto un compuesto de la fórmula 6:



6

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

con un reactivo de desprotección, para formar un compuesto de la fórmula A:



A

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde R es H u OR^1; R^1 y cada $R^{1'}$ son cada uno independientemente los grupos protectores; $R^{1''}$ es H u OH; y n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5.

2. El proceso de la reivindicación 1, en donde:

R es OR^1;

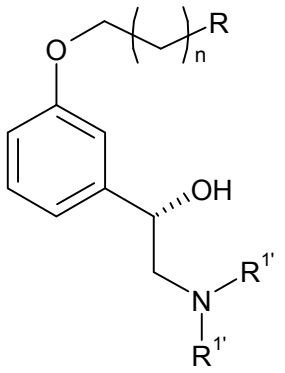
R^1 es $–CH(R^a)$-fenil-$(R^b)_x$, trialquilsililo, tetrahidropiranilo, $-CH_2OCH_3$, o grupos $-CH_2OCH_2CH_2OCH_3$, en donde R^a es H o metilo; R^b es metoxi o alquilo de 1 átomo de carbono, alquilo de 2 átomos de carbono, o alquilo de 3 átomos de carbono; y x es 0, 1 o 2; y

cada $R^{1'}$ es independientemente $–CH(R^c)$-fenil-$(R^d)_y$, en donde R^c es H o metilo, cada R^d es independientemente metoxi o alquilo-C_1, alquilo-C_2, alquilo-C_3; n es 0, 1, 2 o 3, e y es 0, 1 o 2.

3. El proceso de la reivindicación 1, en donde R es OR^1; R^1 y cada $R^{1'}$ son grupos bencilo; el reactivo de desprotección es un reactivo reductor; n es 1; y el compuesto de la fórmula 6 se reduce en presencia de HCl, para formar la sal de clorhidrato del compuesto de la fórmula A.

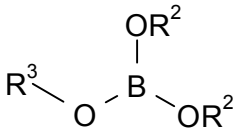
4. El proceso de la reivindicación 3, en donde el reactivo de desprotección es Pd/C o Pt/C, en presencia de H_2, o una mezcla de los mismos, H_2 sobre hidróxido de paladio, o condiciones de reactivo de hidrogenación de transferencia catalítica.

5. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el compuesto de la fórmula 6 se prepara poniendo en contacto un compuesto de la fórmula 5:



5

o una sal del mismo, con un reactivo borilante caracterizado por la siguiente fórmula:



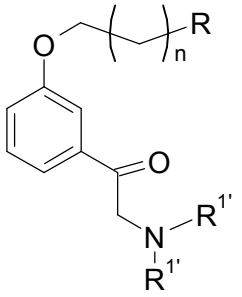
en presencia de un reactivo de alquil-litio, en donde cada R^2 es independientemente alquilo-C_1-C6, o junto con los átomos de oxígeno con los que están unidos, forman un anillo de 5 o 6 miembros; y

R^3 es alquilo-C_1, alquilo-C_2, alquilo-C_3, alquilo-C_4 alquilo-C_5, alquilo-C_6.

6. El proceso de la reivindicación 5, en donde el reactivo borilante es pinacol-borato de isopropilo, o un triborato de 1 átomo de carbono, triborato de 2 átomos de carbono, o triborato de 3 átomos de carbono; n es de 0 a 3; y el reactivo de alquil-litio es *n*-BuLi, *n*-hexil-litio, o sec-BuLi.

7. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 5 o 6, en donde el reactivo borilante es pinacol-borato de isopropilo o borato de trimetilo; n es 2, y el reactivo de alquil-litio es *n*-BuLi.

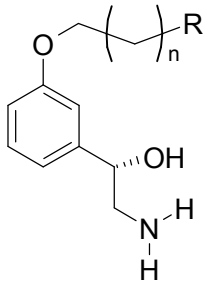
8. El proceso de la reivindicación 5, en donde el compuesto de la fórmula 5, o una sal del mismo, se prepara ya sea mediante la reducción enantioselectiva de un compuesto de la fórmula 10:



10

o una sal del mismo;

o poniendo en contacto, bajo condiciones básicas, $R^{1'}X$ con un compuesto de la fórmula 4:



4

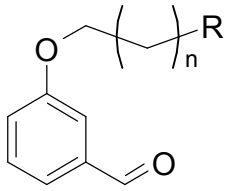
o una sal del mismo,

en donde X es un grupo saliente.

9. El proceso de la reivindicación 8, en donde el compuesto de la fórmula 5, o una sal del mismo, se prepara utilizando H_2 y catalizador de Naud, o H_2 y catalizador de Noyori; y n es 2.

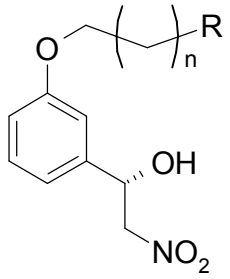
10. El proceso de la reivindicación 8, en donde el compuesto de la fórmula 5, o una sal del mismo, se prepara poniendo en contacto el compuesto de la fórmula 4, o una sal del mismo, con bromuro de bencilo, en presencia de un carbonato o de un hidróxido.

11. El proceso de la reivindicación 10, en donde el compuesto de la fórmula 4, o una sal del mismo, se prepara poniendo en contacto un compuesto de la fórmula 2:



2

con nitrometano, en presencia de un reactivo quiral, para formar un compuesto de la fórmula 3:



3

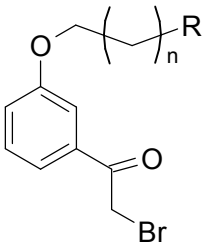
después se reduce el grupo nitro hasta un grupo amina.

12. El proceso de la reivindicación 11, en donde el reactivo quiral es:

diclorhidrato de 1,7,7-trimetil-N-(piridin-2-ilmetil)-biciclo-[2.2.1]-heptan-2-amina; (4S)-4-etil-2-{1-etil-1-[(4S)-4-(1-metiletil)-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-propil}-4,5-dihidro-1,3-oxazol; (S)-4-(terc-butil)-2-(2-((S)-4-metil-4,5-dihidrooxazol-2-il)-propan-2-il)-4,5-dihidrooxazol; o N1,N2-bis-[(1R,2R,4R)-1,7,7-trimetilbiciclo-[2.2.1]-hept-2-il]-1,2-etandiamina y $Cu(OAc)_2$; y n es 2.

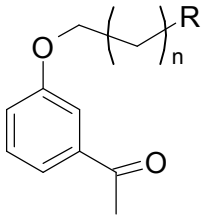
13. El proceso de la reivindicación 8, en donde el compuesto de la fórmula 10 o una sal del mismo, se prepara

poniendo en contacto $HN(R^{1'})_2$ con una base y un compuesto de la fórmula 9:



9

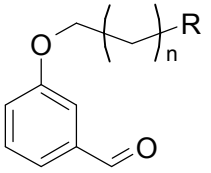
14. El proceso de la reivindicación 13, en donde el compuesto de la fórmula 9 se prepara mediante la bromación de un compuesto de la fórmula 8:



8

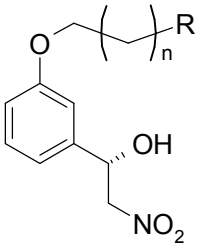
15. Un proceso que comprende las etapas de:

a) poner en contacto un compuesto de la fórmula 2:



2

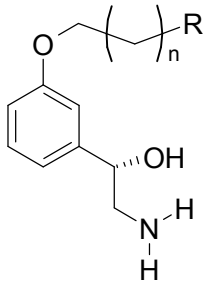
con nitrometano, en presencia de un reactivo quiral, para hacer un compuesto de la fórmula 3:



3 ;

en donde R es H u OR^1; R^1 es un grupo protector; y n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

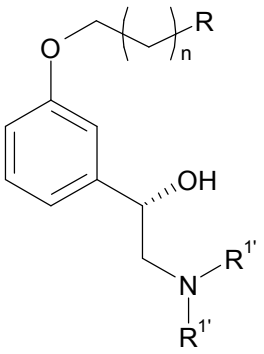
b) reducir el compuesto de la fórmula 3, para formar un compuesto de la fórmula 4:



4

o una sal del mismo;

c) poner en contacto el compuesto de la fórmula 4, o una sal del mismo, con $R^{1'}X$, con una base, para formar un compuesto de la fórmula 5:

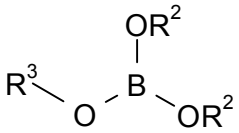


5

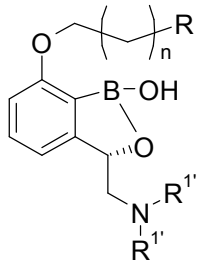
o una sal del mismo,

en donde $R^{1'}$ es un grupo protector, y X es un grupo saliente;

d) poner en contacto el compuesto de la fórmula 5, o una sal del mismo, con un reactivo borilante caracterizado por la siguiente fórmula:



en presencia de *n*-BuLi, para formar un compuesto de la fórmula 6:

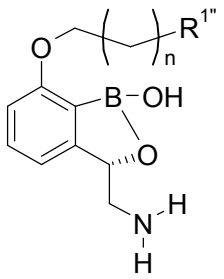


6 ;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde cada R^2 es independientemente alquilo-C_1, alquilo-C_2, alquilo-C_3, alquilo-C_4 alquilo-C_5, alquilo-C_6 o junto con los átomos de oxígeno con los que están unidos, forman un anillo de 5 o 6 miembros; y R^3 es alquilo-C_1, alquilo-C_2, alquilo-C_3, alquilo-C_4 alquilo-C_5, alquilo-C_6; y

e) poner en contacto el compuesto de la fórmula 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un reactivo de desprotección, para formar un compuesto de la fórmula A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



A

en donde $R^{1''}$ es H u OH.

16. El proceso de la reivindicación 15, en donde:

R^1 y cada $R^{1'}$ son grupos bencilo;

n es 2;

el reactivo quiral es $Cu(OAc)_2$ y diclorhidrato de 1,7,7-trimetil-N-(piridin-2-il-metil)-biciclo-[2.2.1]-heptan-2-amina; (4S)-4-etil-2-{1-etil-1-[(4S)-4-(1-metiletil)-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-propil}-4,5-dihidro-1,3-oxazol; (S)-4-(terc-butil)-2-(2-((S)-4-metil-4,5-dihidrooxazol-2-il)-propan-2-il)-4,5-dihidrooxazol; o N1,N2-bis-[(1R,2R,4R)-1,7,7-trimetilbiciclo-[2.2.1]-hept-2-il]-1,2-etandiamina;

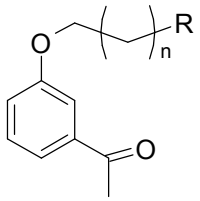
X es un grupo saliente seleccionado a partir de Br, Cl, I, tosilo o triflilo;

el reactivo borilante es pinacol-borato de isopropilo o borato de trimetilo; y

el agente de desprotección es la hidrogenación en presencia de un catalizador de Pd/C, un catalizador de Pt/C, o una mezcla de catalizadores de Pd/C + Pt/C.

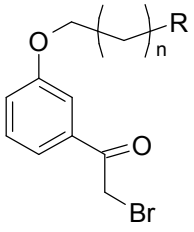
17. Un proceso que comprende las etapas de:

a) bromar un compuesto de la fórmula 8:



8

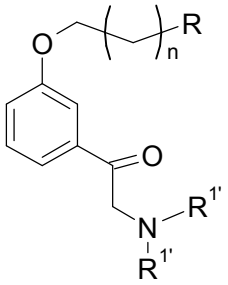
para formar un compuesto de la fórmula 9:



9 ;

en donde R es H u OR^1; R^1 es un grupo protector; y n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

b) poner en contacto el compuesto de la fórmula 9 con $HN(R^{1'})_2$ para formar un compuesto de la fórmula 10:

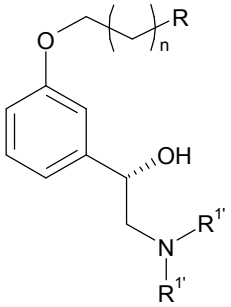


10

o una sal del mismo,

en donde cada $R^{1'}$ es un grupo protector;

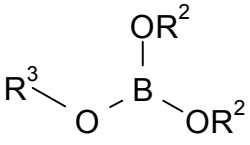
c) reducir enantioselectivamente el compuesto de la fórmula 10, o una sal del mismo, para formar un compuesto de la fórmula 5:



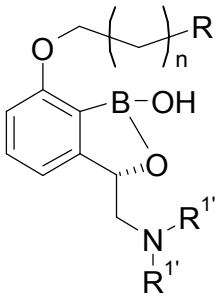
5

o una sal del mismo;

d) poner en contacto el compuesto de la fórmula 5, o una sal del mismo, con un reactivo borilante caracterizado por la siguiente fórmula:



en presencia de *n*-BuLi, para formar un compuesto de la fórmula 6:

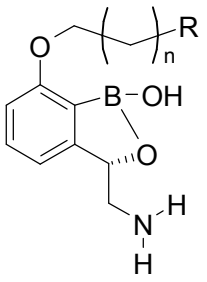


6 ;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde cada R^2 es independientemente alquilo-C_1, alquilo-C_2, alquilo-C_3, alquilo-C_4 alquilo-C_5, alquilo-C_6, o junto con los átomos de oxígeno con los que están unidos, forman un anillo de 5 o 6 miembros; y R^3 alquilo-C_1, alquilo-C_2, alquilo-C_3, alquilo-C_4 alquilo-C_5, alquilo-C_6; y

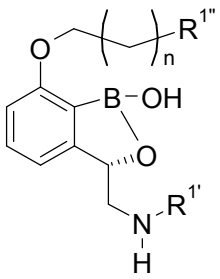
e) poner en contacto el compuesto de la fórmula 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un reactivo de desprotección, para formar un compuesto de la fórmula A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



A

en donde $R^{1''}$ es H u OH.

18. Un compuesto de la fórmula 6a:



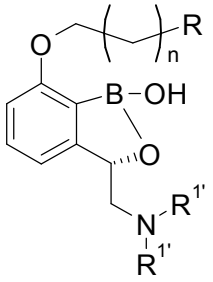
6a

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde $R^{1''}$ es H u OH; y $R^{1'}$ es un grupo protector, y n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5.

19. El compuesto de la reivindicación 18, en donde $R^{1''}$ es H u OH; y $R^{1'}$ es un grupo protector, y n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5.

20. El compuesto de la reivindicación 18, en donde $R^{1'}$ es bencilo 1-feniletilo, 2-metoxibencilo, 3-metoxibencilo, 4-metoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo, o difenilmetilo; $R^{1''}$ es OH; y n es 0, 1, 2 o 3.

21. Un compuesto de la fórmula 6:



6

en donde R es H u OR^1; R^1 y cada $R^{1'}$ son grupos protectores; $R^{1''}$ es H u OH, y n es 0, 1, 2, 3, 4, o 5.