

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 710 609**

51 Int. Cl.:

C07D 498/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.08.2011 E 16190894 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.11.2018 EP 3127908**

54 Título: **Procedimiento de preparación de un compuesto que tiene actividad inhibidora de la integrasa del HIV**

30 Prioridad:

05.08.2010 JP 2010175899

14.12.2010 JP 2010277713

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

26.04.2019

73 Titular/es:

SHIONOGI & CO., LTD (100.0%)

**1-8, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi
Osaka 541-0045, JP**

72 Inventor/es:

**SUMINO, YUKIHITO;
OKAMOTO, KAZUYA;
MASUI, MORIYASU;
YAMADA, DAISUKE y
IKARASHI, FUMIYA**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 710 609 T3

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

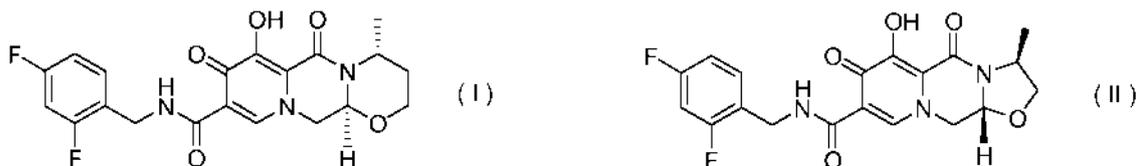
DESCRIPCIÓN

Procedimiento de preparación de un compuesto que tiene actividad inhibidora de la integrasa del HIV

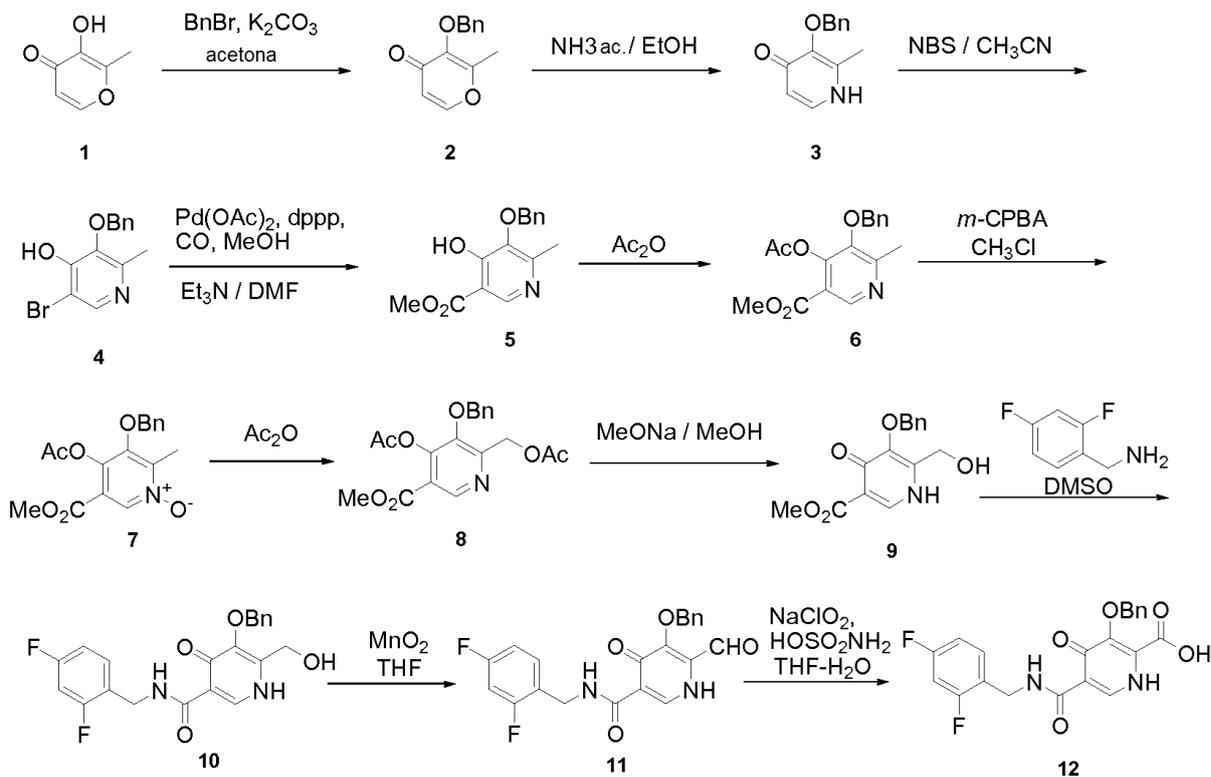
La presente invención se refiere a un procedimiento de producción de compuestos que tienen actividad inhibidora de la integrasa del VIH, usando un nuevo procedimiento de producción de derivados de pirona y derivados de piridona.

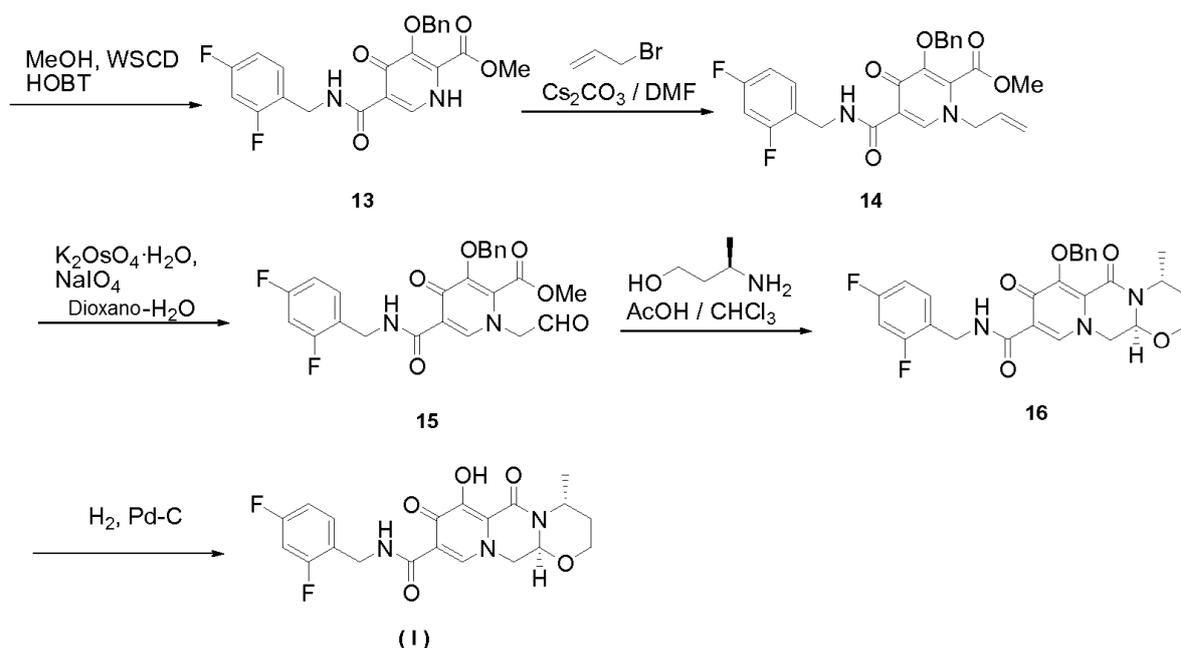
5 Antecedentes de la técnica

El Documento de Patente 1 describe los compuestos (I) y (II), que son útiles como fármacos contra el VIH y se muestran por las fórmulas:

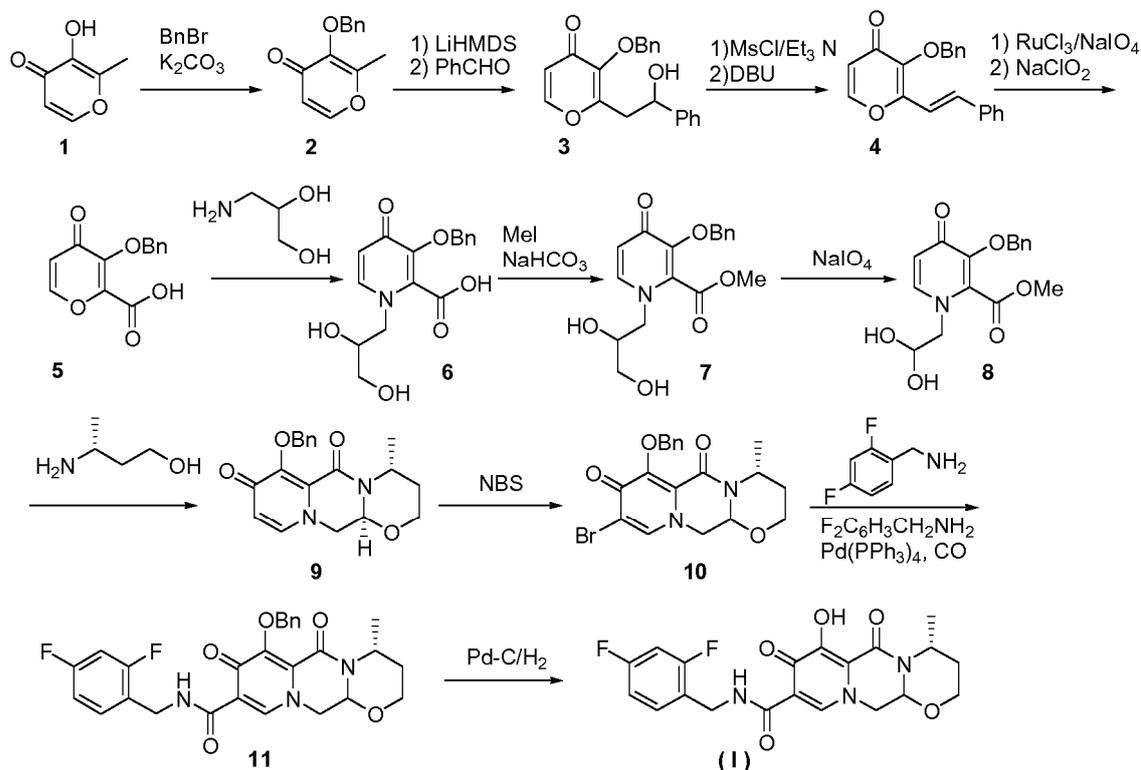


10 El presente documento describe la siguiente fórmula de reacción como un procedimiento de producción del compuesto (I).





Además, los Documentos de Patente 2 a 6 describen la siguiente fórmula de reacción como un procedimiento mejorado de producción del compuesto (I).



5 Sin embargo, los procedimientos de producción anteriores de estos documentos no son satisfactorios para el procedimiento de fabricación industrial por lo siguiente:

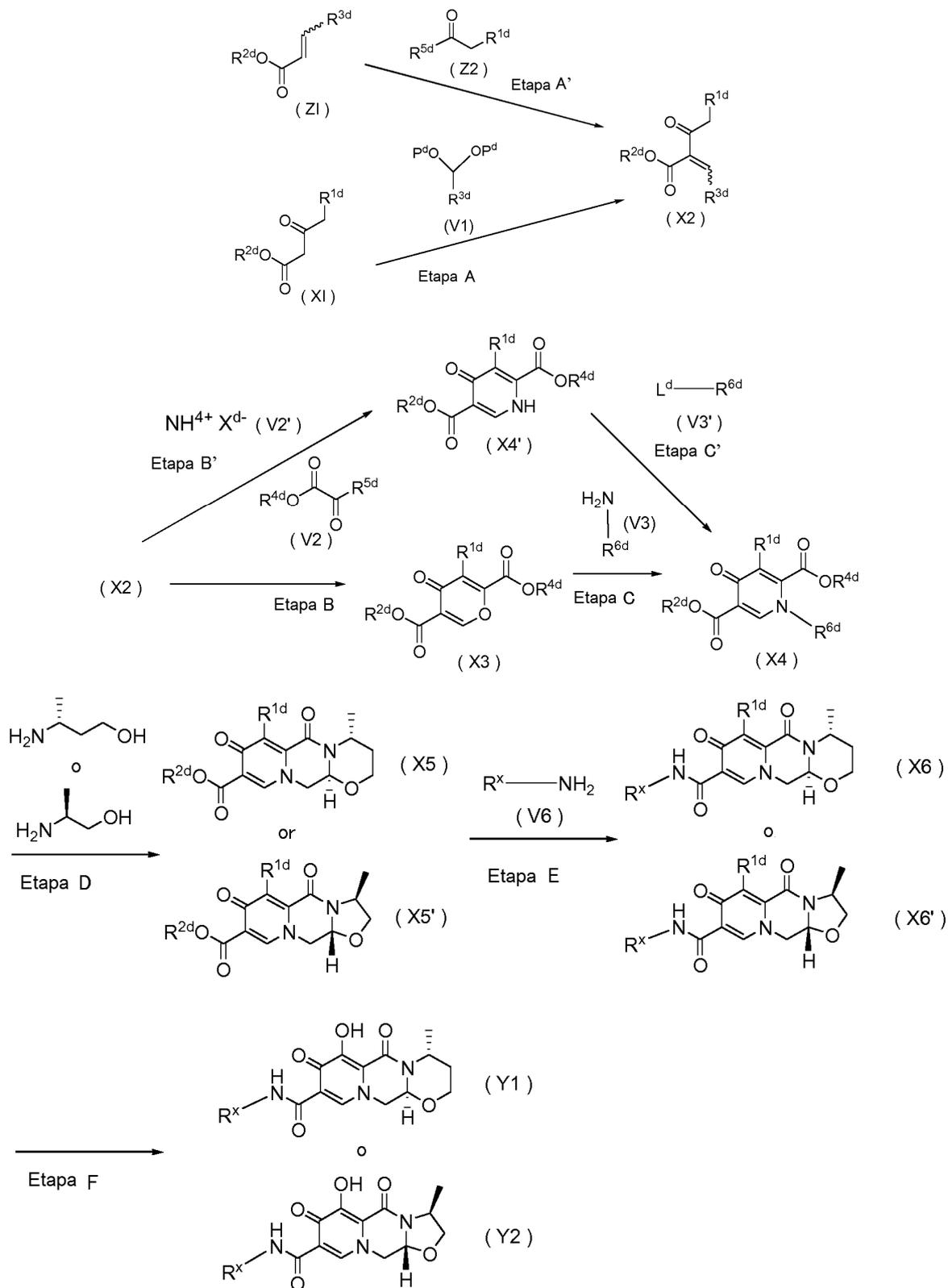
10 estos procedimientos de reacción para la obtención del compuesto (I) incluyen 16 u 11 etapas, respectivamente y son muy largos,
 el rendimiento total es bajo, siendo por tanto ineficiente,
 se usa una reacción altamente tóxica y perjudicial,
 se usa un reactivo caro,
 se usa un reactivo dañino para el medio ambiente.

y un grupo protector de amino)

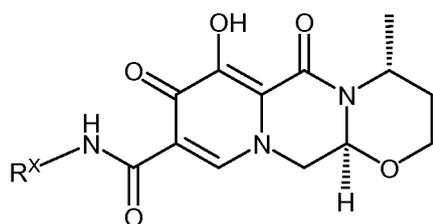
Medios para resolver los problemas

La presente invención proporciona lo siguiente, que se refiere a un procedimiento de producción mostrado por la siguiente fórmula de reacción:

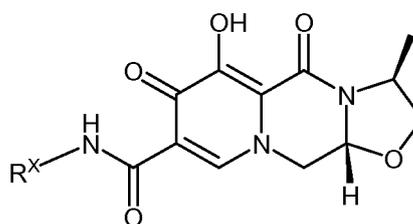
5



Un procedimiento de producción de un compuesto mostrado por la fórmula (Y1) o la fórmula (Y2) o una sal del mismo:



(Y1)



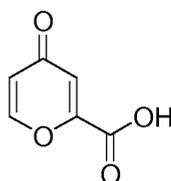
(Y2)

5 (en las que R^x es carbociclilo opcionalmente sustituido con sustituyente E, heterociclilo opcionalmente sustituido con sustituyente E, carbociclil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E o heterociclil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E y el sustituyente E es como se define a continuación)

Sustituyente E: halógeno, ciano, hidroxilo, carboxi, formilo, amino, oxo, nitro, alquilo inferior, halógeno alquilo inferior, alquilo inferior, carbociclilo opcionalmente sustituido con sustituyente F, heterociclilo opcionalmente sustituido con sustituyente F, carbociclil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente F, heterociclil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente F, carbociclil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente F, heterociclil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente F, heterociclil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente F, carbociclil alquilamino inferior opcionalmente sustituido con sustituyente F, heterociclil alquilamino inferior opcionalmente sustituido con sustituyente F, carbocicliloxi opcionalmente sustituido con sustituyente F, heterocicliloxi opcionalmente sustituido con sustituyente F, carbociclilcarbonilo opcionalmente sustituido con sustituyente F, heterociclilcarbonilo opcionalmente sustituido con sustituyente F, carbociclilaminocarbonilo opcionalmente sustituido con sustituyente F, heterociclilaminocarbonilo opcionalmente sustituido con sustituyente F, halógeno alquilo inferior, alquilo inferior alquilo inferior, alquilo inferior alquilo inferior, alquilo inferior alquilo inferior, alquilcarbonilamino inferior, alquilaminocarbonilo inferior, alquilsulfonilo inferior y alquilsulfonilamino inferior; Sustituyente F: halógeno, hidroxilo, carboxi, amino, oxo, nitro, alquilo inferior, halógeno alquilo inferior, alquilo inferior y un grupo protector de amino) que comprende las etapas de:

(Etapa C'')

hacer reaccionar un compuesto mostrado por la fórmula (W1):

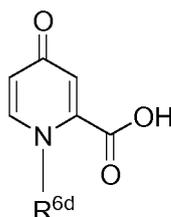


(W1)

25 con un compuesto mostrado por la fórmula (V3) o una sal del mismo:
[Fórmula química 44]



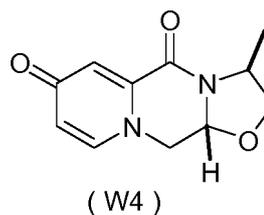
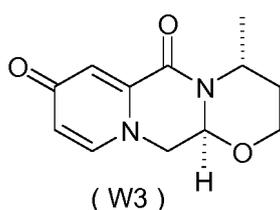
(en la que R^{6d} es alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E o alqueno inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E y el sustituyente E es como se ha definido anteriormente), para obtener un compuesto mostrado por la fórmula (W2) o una sal del mismo:



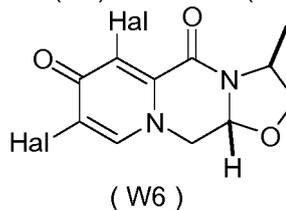
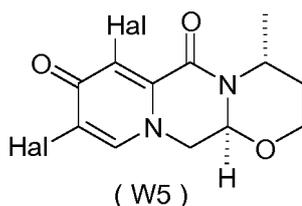
(W2)

30 (en la que R^{6d} es como se ha definido anteriormente), y
(Etapa D'')

hacer reaccionar un compuesto mostrado por la fórmula (W2) con (R)-3-amino-butan-1-ol o (S)-2-amino-propan-1-ol para obtener un compuesto mostrado por la fórmula (W3) o la fórmula (W4), o una sal del mismo:



y
(Etapa F) hacer reaccionar un compuesto mostrado por la fórmula (W3) o la fórmula (W4) con un agente halogenante para obtener un compuesto mostrado por la fórmula (W5) o la fórmula (W6) o una sal del mismo



5

(en las que Hal es un átomo de halógeno).

Efecto de la invención

La presente invención permite la producción del compuesto (Y1) y el compuesto (Y2) útiles como fármacos contra el VIH que tienen actividad inhibidora de la integrasa del VIH en una etapa corta en comparación con los procedimientos convencionales, de modo que los compuestos pueden producirse eficientemente en un alto rendimiento. Además, la presente invención tiene un número de ventajas, que el uso de un reactivo de reacción con toxicidad puede evitarse, el uso de la reacción perjudicial puede evitarse, el uso de un reactivo de reacción caro puede evitarse, el uso de un reactivo y un disolvente dañinos para el medio ambiente puede evitarse y similares. Por tanto, la presente invención es útil para la producción industrial de fármacos contra el VIH.

Breve descripción de los dibujos

[Fig. 1] La Fig. 1 es un patrón de difracción de rayos X de polvo del compuesto 12B obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 12. La ordenada representa la intensidad máxima y la abscisa representa un ángulo de difracción (2θ).
 [Fig. 2] La Fig. 2 es un patrón de difracción de rayos X de polvo del compuesto 15A obtenido en el Ejemplo 15A. La ordenada representa la intensidad máxima y la abscisa representa un ángulo de difracción (2θ).
 [Fig. 3] La Fig. 3 es un patrón de difracción de rayos X de polvo del compuesto 15B obtenido en el Ejemplo 15B. La ordenada representa la intensidad máxima y la abscisa representa un ángulo de difracción (2θ).

Mejor modo de realizar la invención

En lo sucesivo en el presente documento, se describirán los términos descritos en la presente memoria descriptiva. Cada término solo o en combinación con otros términos tiene el mismo significado.

El término "halógeno" incluye átomos de flúor, cloro, bromo y yodo.

La expresión "alquilo inferior" incluye un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 15 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 10 átomos de carbono, más preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono, adicionalmente preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono, mucho más preferentemente 1 o 2 átomos de carbono. Los ejemplos del mismo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, n-heptilo, isoheptilo, n-octilo, isooctilo, n-nonilo y n-decilo. Los ejemplos de realizaciones preferidas de "alquilo inferior" incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo y n-pentilo. Los ejemplos de realizaciones más preferidas del mismo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y terc-butilo.

La expresión "alqueno inferior" abarca un alqueno lineal o ramificado que tiene de 2 a 15 átomos de carbono, preferentemente de 2 a 10 átomos de carbono, más preferentemente de 2 a 6 átomos de carbono, adicionalmente preferentemente de 2 a 4 átomos de carbono y que tiene uno o más dobles enlaces en una posición arbitraria. Específicamente, el "alqueno inferior" abarca vinilo, alilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, prenilo, butadienilo, pentenilo, isopentenilo, pentadienilo, hexenilo, isohexenilo, hexadienilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo, undecenilo, dodecenilo, tridecenilo, tetradecenilo, pentadecenilo y similares. Los ejemplos de realizaciones preferidas de "alqueno inferior" incluyen vinilo, alilo, propenilo, isopropenilo y butenilo. Los ejemplos de realizaciones particularmente preferidas del mismo incluyen alilo.

- Los restos alquilo inferior de "alquiloxi inferior", "alquilcarbonilo inferior", "alquiloxicarbonilo inferior", "carbocicilil alquilo inferior", "heterocicilil alquilo inferior", "halógeno alquilo inferior", "carbocicilil alquiloxi inferior", "heterocicilil alquiloxi inferior", "halógeno alquiloxi inferior", "alquiloxi inferior alquilo inferior", "alquiloxi inferior alquiloxi inferior", "alquilamino inferior", "alquilcarbonilamino inferior", "alquilaminocarbonilo inferior", "alquilsulfonilo inferior", "alquilsulfonilamino inferior", "carbocicilil alquiltio inferior", "heterocicilil alquiltio inferior", "carbocicilil alquilamino inferior" y "heterocicilil alquilamino inferior" son también los mismos que el "alquilo inferior" descrito anteriormente.
- Los restos halógeno de "halógeno alquilo inferior" y "halógeno alquiloxi inferior" son también los mismos que el "halógeno" descrito anteriormente. En este contexto, el "alquilo inferior" y el "alquiloxi inferior" pueden estar sustituidos con un átomo de halógeno o más átomos de halógeno, idénticos o diferentes, en sus respectivas posiciones arbitrarias en los grupos alquilo.
- El término "carbocicililo" significa un carbocicililo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, preferentemente de 3 a 16 átomos de carbono, más preferentemente de 4 a 12 átomos de carbono y abarca cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, carbocicililo condensado no aromático y similares.
- El "cicloalquilo" significa carbocicililo de 3 a 16 átomos de carbono, preferentemente de 3 a 12 átomos de carbono, más preferentemente de 4 a 8 átomos de carbono e incluye, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo y ciclodecilo.
- El "cicloalquenilo" incluye un grupo que tiene uno o más dobles enlaces en una posición arbitraria en el anillo del cicloalquilo. Los ejemplos del mismo incluyen ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo y ciclohexadienilo.
- El "arilo" abarca fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo y similares. En particular, se prefiere fenilo.
- El "carbocicililo condensado no aromático" abarca un grupo en el que dos o más grupos cíclicos seleccionados entre el "cicloalquenilo", el "cicloalquilo" y el "arilo" descritos anteriormente están condensados. Los ejemplos del mismo incluyen indanilo, indenilo, tetrahidronaftilo, fluorenilo y adamantilo.
- Los ejemplos de realizaciones preferidas de "carbocicililo" incluyen cicloalquilo, arilo y carbocicililo condensado no aromático. Los ejemplos específicos del mismo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y fenilo.
- Los restos carbocicililo del "carbocicilil alquilo inferior", "carbocicilil alquiloxi inferior", "carbocicilil alquiltio inferior", "carbocicilil alquilamino inferior", "carbocicililoxi", "carbocicililcarbonilo" y "carbocicililaminocarbonilo" son también los mismos que el "carbocicililo" descrito anteriormente. En este contexto, el "carbocicilil alquilo inferior" en las realizaciones particularmente preferidas es bencilo.
- Los ejemplos de realizaciones preferidas de "carbocicilil alquiloxi inferior" incluyen benciloxi.
- Los ejemplos de realizaciones preferidas de "carbocicilil alquiltio inferior" incluyen benciltío.
- Los ejemplos de realizaciones preferidas de "carbocicilil alquilamino inferior" incluyen bencilamino.
- Los ejemplos de realizaciones preferidas de "carbocicililoxi" incluyen feniloxi.
- Los ejemplos de realizaciones preferidas de "carbocicililcarbonilo" incluyen fenilcarbonilo.
- Los ejemplos de realizaciones preferidas de "carbocicililaminocarbonilo" incluyen fenilaminocarbonilo.
- El término "heterocicililo" abarca un heterocicililo que tiene, en el anillo, uno o más heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados arbitrariamente entre O, S y N, tal como heteroarilo, heterocicililo no aromático, heterocicililo condensado bicíclico y heterocicililo condensado tricíclico.
- Los ejemplos de "heteroarilo" incluyen un cicililo aromático de 5 a 6 miembros tal como pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazolilo, triazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, tiazolilo y tiadiazolilo.
- Los ejemplos del "heterocicililo no aromático" incluyen dioxanilo, tiiranilo, oxiranilo, oxetanilo, oxatolanilo, azetidino, tianilo, tiazolidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, morfolino, tiomorfolinilo, tiomorfolino, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropirano, dihidrotiazolilo, tetrahidrotiazolilo, tetrahidroisotiazolilo, dihidrooxazinilo, hexahidroazepinilo, tetrahidroazepinilo, tetrahidropiridazinilo, hexahidropirimidinilo y dioxolanilo.
- Los ejemplos del "heterocicililo condensado bicíclico" incluyen indolilo, isoindolilo, indazolilo, indolizino, indolinilo, isoindolinilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, purinilo, pteridinilo, benzopirano, bencilimidazolilo, benzotriazolilo, bencilisoxazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, bencilisotiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, benzotriazolilo, tienopiridilo, tienopirrolilo,

5 tienopirazolilo, tienopirazinilo, furopirrolilo, tienotienilo, imidazopiridilo, pirazolopiridilo, tiazolopiridilo, pirazolopirimidinilo, pirazolotriazinilo, piridazolopiridilo, triazolopiridilo, imidazotiazolilo, pirazinopiridazinilo, quinazolinilo, quinolilo, isoquinolilo, naftiridinilo, dihidrotiazolopirimidinilo, tetrahidroquinolilo, tetrahidroisoquinolilo, dihidrobenzofurilo, dihidrobenzoxazinilo, dihidrobencimidazolilo, tetrahidrobenzotienilo, tetrahidrobenzofurilo, benzodioxolilo, benzodioxonilo, cromanilo, cromenilo, octahidrocromenilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidrobenzooxedinilo, dihidrobenzodioxepinilo y dihidrotienodioxinilo.

Los ejemplos del "heterociclilo condensado tricíclico" incluyen carbazolilo, acridinilo, xantenilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, dibenzofurilo, imidazoquinolilo y tetrahidrocarbazolilo.

10 Los ejemplos de realizaciones preferidas de "heterociclilo" incluyen un heteroarilo o heterociclilo no aromático de 5 a 6 miembros y heterociclilo condensado tricíclico.

Los restos heterociclilo de "heterocicilil alquilo inferior", "heterocicilil alquilo inferior", "heterocicilil alquiltio inferior", "heterocicilil alquilamino inferior", "heterocicililoxi", "heterocicililcarbonilo" y "heterocicililaminocarbonilo" son también los mismos que el "heterociclilo" descrito anteriormente. En este contexto, el "heterocicilil alquilo inferior" en realizaciones particularmente preferidas es piridilmetilo.

15 Los ejemplos de realizaciones preferidas de "heterocicilil alquilo inferior" incluyen piridilmetiloxi.

Los ejemplos de realizaciones preferidas de "heterocicilil alquiltio inferior" incluyen piridilmetilitio.

Los ejemplos de realizaciones preferidas de "heterocicilil alquilamino inferior" incluyen piridilmetilamino.

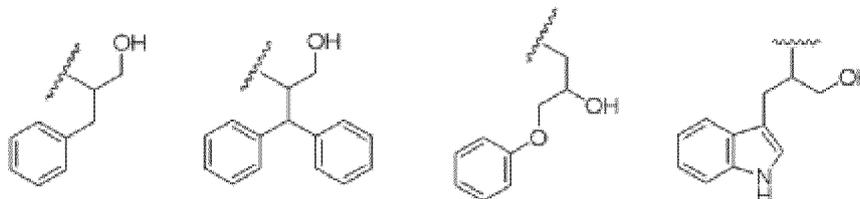
Los ejemplos de realizaciones preferidas de "heterocicililoxi" incluyen piridiloxi.

Los ejemplos de realizaciones preferidas de "heterocicililcarbonilo" incluyen piridilcarbonilo.

20 Los ejemplos de realizaciones preferidas de "heterocicililaminocarbonilo" incluyen piridilaminocarbonilo.

La expresión "alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" significa que el "alquilo inferior" está sin sustituir o está unido a uno o más sustituyentes químicamente aceptables seleccionados entre el sustituyente E. Cuando el alquilo inferior está unido a una pluralidad de sustituyentes, estos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes unos de otros. Los ejemplos de los mismos incluyen metilo, fluorometilo, trifluorometilo, clorodifluorometilo, y

25



30 La expresión "carbociclilo opcionalmente sustituido con sustituyente E" significa que el "carbociclilo" está sin sustituir o está unido a uno o más sustituyentes químicamente aceptables seleccionados entre el sustituyente E. Cuando el carbociclilo está unido a una pluralidad de sustituyentes, estos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes unos de otros. El "carbociclilo opcionalmente sustituido con sustituyente E" abarca, por ejemplo, fluorofenilo, difluorofenilo y metoxifluorofenilo.

35 La expresión "carbocicilil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" significa que el "carbocicililo" y/o el "alquilo inferior" están sin sustituir o están unidos a uno o más sustituyentes químicamente aceptables seleccionados entre el sustituyente E. Cuando el carbocicililo y/o el alquilo inferior está unido a una pluralidad de sustituyentes, estos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes unos de otros. El "carbocicilil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" abarca, por ejemplo, 4-fluorobencilo, 2,4-difluorobencilo, 4-metoxi-2-fluorobencilo y 4-metoxifenildifluorometilo.

Las expresiones "alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E", "carbocicilil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E", "heterocicilil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" y "alqueno inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" también se definen de forma similar.

40 La expresión "carbociclilo opcionalmente sustituido con sustituyente F" significa que el "carbociclilo" está sin sustituir o está unido a uno o más sustituyentes químicamente aceptables seleccionados entre el sustituyente F. Cuando el carbociclilo está unido a una pluralidad de sustituyentes, estos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes unos de otros. El "carbociclilo opcionalmente sustituido con sustituyente F" abarca, por ejemplo, fluorofenilo, difluorofenilo y metoxifluorofenilo.

45 La expresión "carbocicilil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente F" significa que el resto "carbocicililo" está sin sustituir o está unido a uno o más sustituyentes químicamente aceptables seleccionados entre

el sustituyente F. Cuando el resto carbocíclico está unido a una pluralidad de sustituyentes, estos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes unos de otros. El "carbocíclico alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente F" abarca, por ejemplo, fluorobenciloxi, difluorobenciloxi y metoxifluorobenciloxi.

5 Las expresiones "heterocíclico opcionalmente sustituido con sustituyente F", "heterocíclico alquilo inferior opcionalmente sustituido por sustituyente F", "carbocíclico alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente F", "heterocíclico alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente F", "carbocíclico alquilamino inferior opcionalmente sustituido con sustituyente F", "heterocíclico alquilamino inferior opcionalmente sustituido con sustituyente F", "carbocíclico opcionalmente sustituido con sustituyente F", "heterocíclico opcionalmente sustituido con sustituyente F", "carbocíclicarbonilo opcionalmente sustituido con sustituyente F", "heterocíclicarbonilo opcionalmente sustituido con sustituyente F" y "heterocíclicarbonilo opcionalmente sustituido con sustituyente F" también se definen de forma similar.

15 El "grupo protector de amino" puede ser cualquier general grupo protector para el grupo amino y se ejemplifica mediante los grupos protectores de amino descritos en, por ejemplo, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Theodora W Greene (John Wiley & Sons). El "grupo protector de amino" es preferentemente un grupo terc-butiloxicarbonilo o benciloxicarbonilo.

Los ejemplos de la sal incluyen sales básicas o sales ácidas.

20 Los ejemplos de las sales básicas incluyen: sales de metales alcalinos tales como sal de sodio, sal de potasio y sal de litio, sales de metales alcalinotérreos tales como sal de calcio y sal de magnesio; sal de amonio; sales de aminas alifáticas, tales como sal de trimetilamina, sal de trietilamina, sal de dicitohexilamina, sal de etanolamina, sal de dietanolamina, sal de trietanolamina, sal de procaína, sal de meglumina, sal de dietanolamina y sal de etilendiamina; sales de aralquilamina tales como N,N-dibenciletilendiamina y sal de benetamina;

25 sales de aminas aromáticas heterocíclicas tales como sal de piridina, sal de picolina, sal de quinolina y sal de isoquinolina;

sales de amonio cuaternario tales como sal de tetrametilamonio, sal de tetraetilamonio, sal de benciltrimetilamonio, sal de benciltrietilamonio, sal de benciltributilamonio, sal de metiltrioctilamonio y sal de tetrabutilamonio; y sales de aminoácidos básicos tales como sal de arginina y sal de lisina.

30 Los ejemplos de las sales ácidas incluyen: sales de ácidos inorgánicos tales como clorhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, carbonato, bicarbonato y perclorato; sales de ácidos orgánicos tales como acetato, propionato, lactato, maleato, fumarato, tartrato, malato, citrato y ascorbato; sulfonatos tales como metanosulfonato, isetionato, bencenosulfonato, y p-toluenosulfonato; y aminoácidos ácidos tales como aspartato y glutamato.

35 La sal derivada del grupo carboxilo o hidroxilo es preferentemente una sal básica, más preferentemente una sal de metal alcalino. Los ejemplos particularmente preferidos de la sal incluyen sal de sodio, sal de litio y sal de potasio. El ejemplo más preferido de la sal incluye la sal de sodio.

La sal derivada del sitio amina es preferentemente una sal ácida, más preferentemente una sal de ácido inorgánico. Los ejemplos de sales preferidas incluyen clorhidrato y sulfato.

El compuesto (Y1) o el compuesto (Y2) pueden aislarse mediante un procedimiento de purificación general (extracción, destilación, cromatografía en columna, cristalización, etc.).

40 El compuesto (Y1) o el compuesto (Y2) pueden convertirse en una sal mediante el procedimiento deseado. La sal es preferentemente una sal básica, más preferentemente una sal de metal alcalino tal como una sal de sodio, una sal de potasio o de litio. El ejemplo más preferente de los mismos incluye la sal de sodio.

45 La sal del compuesto (Y1) o el compuesto (Y2) puede depositarse mediante la disolución del compuesto (Y1) o el compuesto (Y2) en un disolvente orgánico o una solución mixta de un disolvente orgánico y agua y la adición de una solución alcalina acuosa o una base orgánica a la solución, seguida de agitación. Esta disolución se calentando, si es necesario. Además, la precipitación de la sal se realiza mediante enfriamiento, si es necesario.

Por ejemplo, pueden utilizarse etanol, metanol, alcohol isopropílico, acetona, acetonitrilo, tetrahidrofurano o diclorometano como disolvente orgánico.

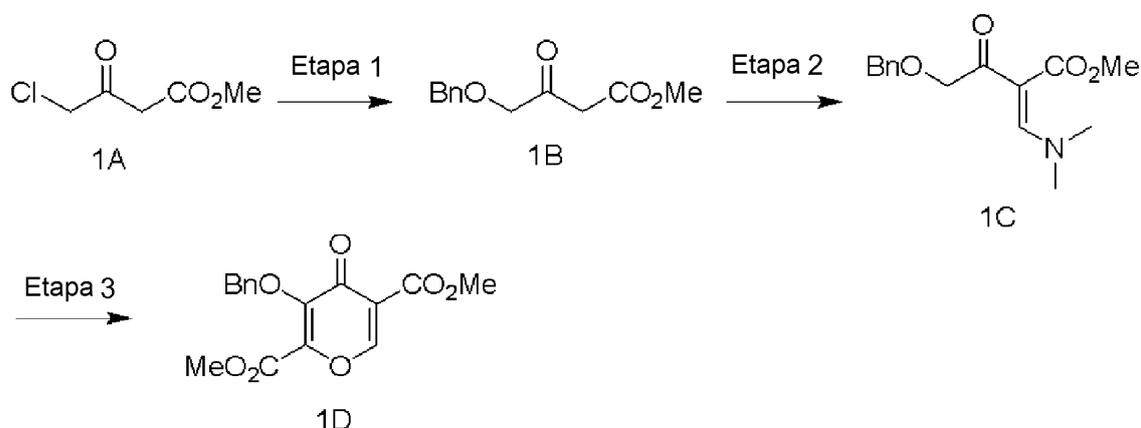
50 En la presente invención, preferentemente, las etapas descritas anteriormente pueden combinarse arbitrariamente para obtener el compuesto (Y1) o el compuesto (Y2) o una sal de los mismos. Además, pueden combinarse una o dos o más reacciones químicas bien conocidas por los expertos en la materia convenientemente antes y/o después de cada etapa.

55 En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se describirá más específicamente con referencia a los Ejemplos y los Ejemplos de Ensayo de la presente invención. Los Ejemplos correspondientes a procedimientos que ya no se reivindican se incluyen como Ejemplos de Referencia. Cada símbolo utilizado en los Ejemplos es como

se indica a continuación:

Me: Metilo
 Et: Etilo
 Bn: Bencilo
 Ph: Fenilo
 DMI: Dimetilimidazolidinona
 THF: Tetrahidrofurano
 WSC: N-Etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
 HATU: Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
 DBU: 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno
 DMF: N,N-Dimetilformamida
 HOBt: 1-Hidroxibenzotriazol
 NBS: N-Bromosuccinimida

Ejemplo 1



15

Etapa 1

Una solución en THF (3 ml) de alcohol bencilo (1,00 g, 9,25 mmol) se añadió a una suspensión en THF (4 ml) de terc-pentóxido de sodio (2,55 g, 23,2 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a 40 °C durante 2 horas. Esta solución de reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió una solución en THF (3 ml) del compuesto 1A (1,53 g, 10,2 mmol) gota a gota a 0-10 °C. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se añadió ácido clorhídrico 2 N (15 ml) a la misma, seguido de la extracción dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua y solución salina saturada en este orden y después se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación y el aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo: 4:1, v/v) para obtener 1,89 g (rendimiento: 92 %) del compuesto 1B en forma de un aceite.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 3,56 (2H, s), 3,71 (3H, s), 4,14 (2H, s), 4,59 (2H, s), 7,27-7,42 (5H, m).

Etapa 2

Se disolvió compuesto 1B (1,80 g, 8,1 mmol) en 1,4-dioxano (18 ml). A la solución, se le añadió dimetil acetal de N,N-dimetilformamida (1,45 g, 12,2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Después, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo: 1:4, v/v) para obtener 1,77 g (Rendimiento: 79 %) del compuesto 1C en forma de un aceite.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 2,90 (3H, a), 3,25 (3H, a), 3,69 (3H, s), 4,45 (2H, s), 4,59 (2H, s), 7,24-7,40 (5H, m), 7,73 (s, 1H).

Etapa 3

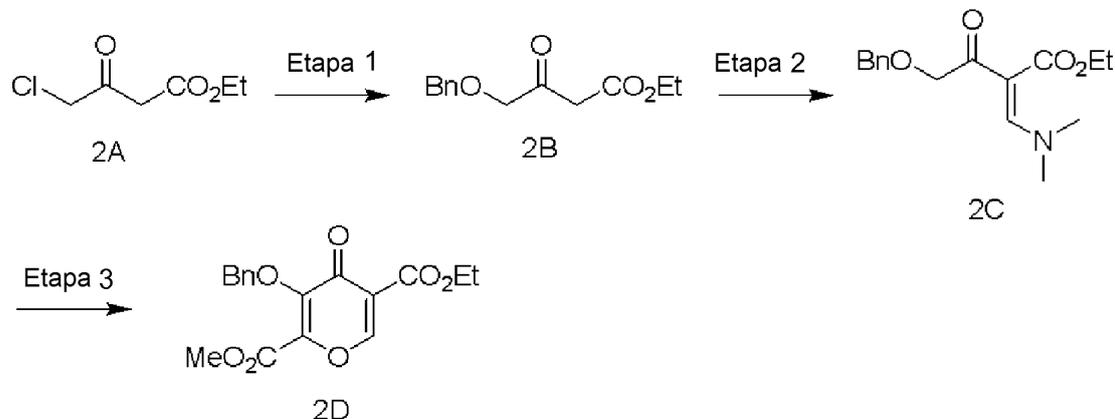
Se añadieron terc-butóxido de sodio (2,55 g, 23,2 mmol), oxalato de dimetilo (639 mg, 5,41 mmol) y DMI (3 ml) a un matraz de tres bocas en una atmósfera de nitrógeno y se añadió una solución en DMI (2 ml) del compuesto 1C (0,50 g, 1,80 mmol) gota a gota a 25-30 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 7 horas, se añadió ácido clorhídrico 2 N (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Después de la extracción dos veces con acetato de etilo, los extractos combinados se lavaron con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua y solución salina saturada en este orden y después se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo: 2:1 → 1:1, v/v) para obtener 488 mg (rendimiento: 85 %) del

40

compuesto 1D en forma de cristales de color blanco.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 3,89 (3H, s), 3,93 (3H, s), 5,34 (2H, s), 7,32-7,40 (3H, m), 7,45-7,49 (2H, m), 8,50 (1H, s).

Ejemplo 2



5 Etapa 1

Una solución en DMI (3 ml) de alcohol bencílico (0,66 g, 6,1 mmol) se añadió a una suspensión en DMI (4 ml) de terc-pentóxido de sodio (1,67 g, 15,2 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a 40 °C durante 2 horas. Esta solución de reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió una solución en DMI (3 ml) del compuesto 2A (1,10 g, 6,68 mmol) gota a gota a 0-10 °C. La solución de reacción se agitó a 0-5 °C durante 2 horas y a temperatura ambiente durante 3 horas y después se añadió ácido clorhídrico 2 N (15 ml) a la misma, seguido de extracción dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua y solución salina saturada en este orden y después se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación y el aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo: 4:1, v/v) para obtener 1,29 g (rendimiento: 90 %) del compuesto 2B en forma de un aceite.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,25 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,54 (2H, s), 4,14 (2H, s), 4,17 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,59 (2H, s), 7,28-7,40 (5H, m).

Etapa 2

Se disolvió compuesto 2B (9,73 g, 41,2 mmol) en tolueno (45 ml). A la solución, se le añadió dimetil acetal de N,N-dimetilformamida (7,36 g, 61,8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguida de extracción dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua y solución salina saturada en este orden y después se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación y el aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo: 1:1 → 3:7, v/v) para obtener 7,90 g (rendimiento: 66 %) del compuesto 2C en forma de un aceite.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,25 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,95 (3H, a), 3,22 (3H, a), 4,15 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,45 (2H, s), 4,59 (2H, s), 7,22-7,40 (5H, m), 7,73 (1H, s).

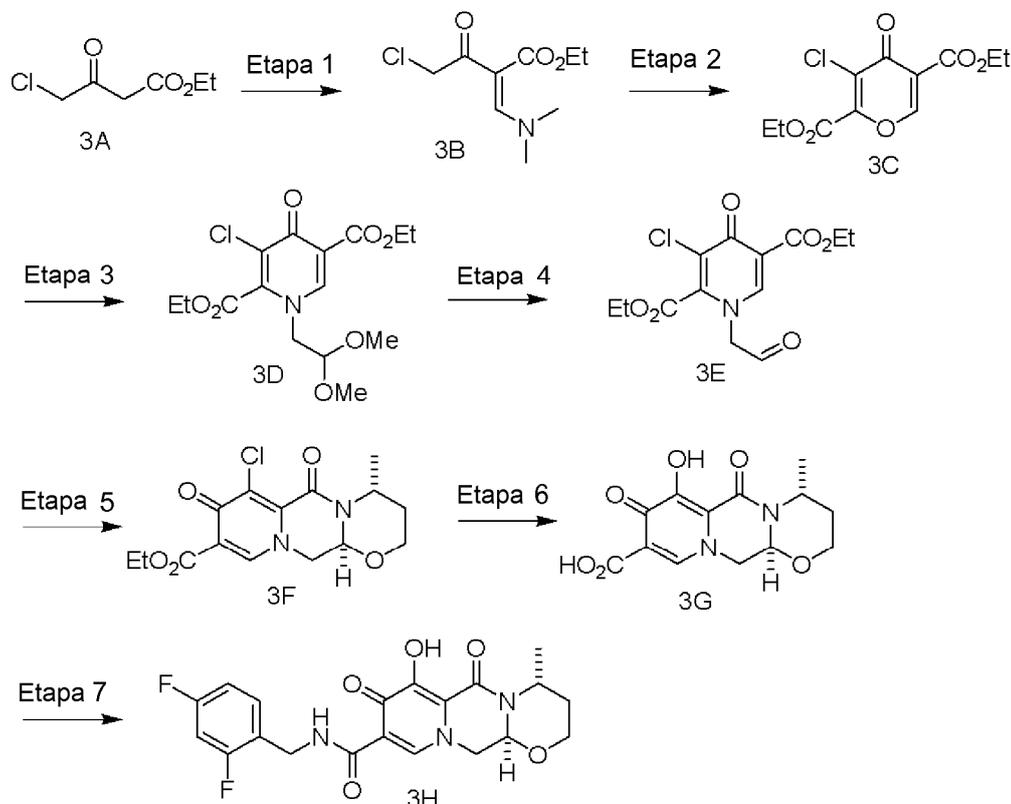
Etapa 3

Se añadieron terc-butóxido de sodio (495 mg, 5,15 mmol) y DMI (2 ml) a un matraz de tres bocas en una atmósfera de nitrógeno y se añadió al mismo una solución en DMI (3 ml) de oxalato de dimetilo (608 mg, 5,15 mmol) y compuesto 2C (0,50 g, 1,72 mmol) gota a gota a 25-30 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, se añadió ácido clorhídrico 2 N (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Después de la extracción dos veces con tolueno, los extractos combinados se lavaron con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua y solución salina saturada en este orden y después se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo: 2:1, v/v) para obtener 420 mg (rendimiento: 74 %) del compuesto 2D en forma de cristales de color blanco.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,39 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,88 (3H, s), 4,39 (2H, c, J = 7,2 Hz), 5,34 (2H, s), 7,30-7,41 (3H, m), 7,45-7,50 (2H, m), 8,48 (1H, s).

40

Ejemplo 3



Etapa 1

5 Se añadió dimetil acetal de N,N-dimetilformamida (4,9 ml, 36,5 mmol) gota a gota al compuesto 3A (5,0 g, 30,4 mmol) con enfriamiento a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 1 hora, se añadieron 100 ml de acetato de etilo a la solución de reacción y la fase orgánica se lavó con una solución 0,5 N de ácido clorhídrico acuoso (50 ml). La fase acuosa se separó, seguido de extracción con acetato de etilo (50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución salina saturada en este orden y después se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo: 1:1 (v/v) → acetato de etilo) para obtener 4,49 g (rendimiento: 67 %) del compuesto 3B en forma de un aceite.

10 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,32 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,90 (3H, s), 3,29 (3H, s), 4,23 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,54 (2H, s), 7,81 (1H, s).

Etapa 2

15 Se diluyó hexametildisilazida de litio (solución 1,0 M en tolueno, 49 ml, 49,0 mmol) con tetrahidrofurano (44 ml). Una solución en tetrahidrofurano (10 ml) del compuesto 3B (4,49 g, 20,4 mmol) se añadió a los mismos gota a gota con enfriamiento a -78 °C y después se añadió una solución en tetrahidrofurano (10 ml) de cloruro de etil oxalilo (3,35 g, 24,5 mmol) gota a gota a la mezcla. La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas y después se calentó a 0 °C. Se añadió ácido clorhídrico 2 N a la solución de reacción y la mezcla se agitó durante 20 minutos, seguido de extracción con acetato de etilo (200 ml, 2 veces). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución salina saturada y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo: 7:3 → 5:5 → 0:10 (v/v)) para obtener 1,77 g (rendimiento: 31 %) del compuesto 3C en forma de un sólido de color blanco.

20 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,36-1,46 (6H, m), 4,35-4,52 (8H, m), 8,53 (1H, s).

Etapa 3

30 Se añadió dimetil acetal de aminoacetaldehído (0,13 ml, 1,20 mmol) a una solución en etanol (6 ml) del compuesto 3C (300 mg, 1,09 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1,5 horas, después a temperatura ambiente durante 18 horas y a 60 °C durante 4 horas. El disolvente de la solución de reacción se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo: 5:5 → 0:0 (v/v)) para obtener 252 mg (rendimiento: 64 %) del compuesto 3D en forma de un aceite.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,36-1,47 (6H, m), 3,42 (6H, s), 3,90 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,37 (3H, c, J = 7,2 Hz), 4,50 (2H, c, J =

7,2 Hz), 8,16 (1H, s).

Etapa 4

5 Se añadió H_2SO_4 al 62 % (892 mg, 5,64 mmol) a una solución en ácido fórmico (10 ml) del compuesto 3D (1,02 g, 2,82 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El ácido fórmico se separó por destilación a presión reducida. Al residuo, se le añadió cloruro de metileno y la mezcla se ajustó a pH 6,6 mediante la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase de cloruro de metileno se separó, mientras que la fase acuosa se sometió a extracción con cloruro de metileno. Las fases de cloruro de metileno se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación para obtener 531,8 mg del compuesto 3E en forma de un aceite de color amarillo.

10 RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 1,28-1,49 (6H, m), 4,27-4,56 (4H, m), 4,84 (2H, s), 8,10 (1H, s), 9,72 (1H, s).

Etapa 5

15 Se añadieron metanol (0,20 ml, 5,0 mmol), (*R*)-3-amino-butan-1-ol (179 mg, 2,0 mmol) y ácido acético (0,096 ml, 1,70 mmol) a una solución en tolueno (5 ml) del compuesto 3E (531 mg, 1,68 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se diluyó con cloroformo y después se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se sometió a extracción con cloroformo. Las fases de cloroformo se combinaron, se lavaron con solución salina saturada y después se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol: 100:0 \rightarrow 90:10) para obtener 309,4 mg del compuesto 3F en forma de un aceite de color marrón.

20 RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 1,40 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,40 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 1,55-1,61 (1H, m), 2,19-2,27 (1H, m), 4,00 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 4,03 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 4,10 (1H, dd, $J = 13,2, 6,3$ Hz), 4,26 (1H, dd, $J = 13,2, 3,8$ Hz), 4,38 (2H, c, $J = 7,1$ Hz), 5,00-5,05 (1H, m), 5,31 (1H, dd, $J = 6,4, 3,9$ Hz), 8,10 (1H, s).

Etapa 6

25 Se añadió trimetilsilanolato de potasio (333 mg, 2,34 mmol) a una solución en 1,2-dimetoxietano (2 ml) del compuesto 3F (159 mg, 0,47 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. Se añadieron ácido clorhídrico 1 N y solución salina saturada a la solución de reacción, seguidos de extracción con cloroformo. Las fases de cloroformo se combinaron y secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación para obtener 34,4 mg (rendimiento: 25 %) del compuesto 3G en forma de un polvo de color naranja.

30 RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 1,46 (3H, d, $J = 3,5$ Hz), 1,58-1,65 (1H, m), 2,26-2,30 (1H, m), 4,6-4,10 (2H, m), 4,31 (1H, dd, $J = 13,8, 5,6$ Hz), 4,48 (1H, dd, $J = 13,6, 3,9$ Hz), 5,03 (1H, t, $J = 6,4$ Hz), 5,36 (1H, dd, $J = 5,5, 4,0$ Hz), 8,44 (1H, s), 12,80 (1H, s), 14,90 (1H, s).

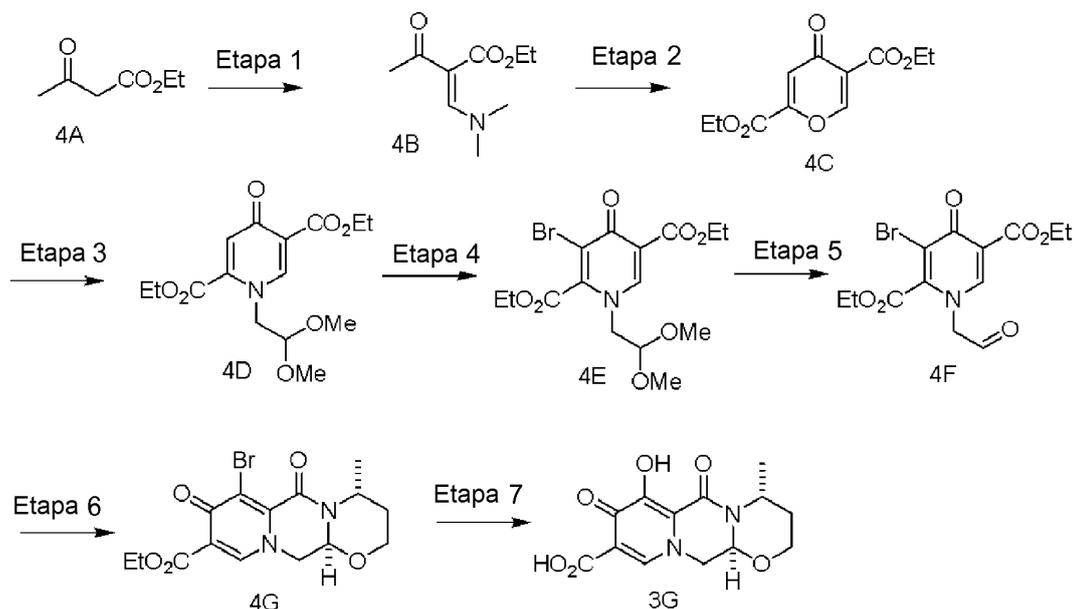
Etapa 7

35 Se disolvieron compuesto 3G (16 mg, 0,054 mmol) y 2,4-difluorobencilamina (17 mg, 0,12 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml). A la solución, se le añadieron hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-*O*-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (HATU) (53 mg, 0,14 mmol) y *N*-metilmorfolina (0,031 ml, 0,28 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadieron adicionalmente a la misma 2,4-difluorobencilamina (17 mg, 0,12 mmol), HATU (64 mg, 0,17 mmol) y *N*-metilmorfolina (0,037 ml, 0,34 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas adicionales. Se añadió ácido clorhídrico 0,5 N a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Las fases de acetato de etilo se combinaron, se lavaron con ácido clorhídrico 0,5 N y después con solución salina saturada y después se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución preparativa para obtener 12,5 mg (rendimiento: 55 %) del compuesto 3H en forma de un sólido de color naranja.

40 RMN- ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,36 (3H, d, $J = 6,9$ Hz), 1,55-1,60 (1H, m), 2,01-2,05 (1H, m), 3,92-3,94 (1H, m), 4,04 (1H, t, $J = 12,6$ Hz), 4,38-4,41 (1H, m), 4,57-4,60 (1H, m), 4,81-4,83 (1H, m), 5,46-5,49 (1H, m), 7,08-7,11 (1H, m), 7,25-7,30 (1H, m), 7,41 (1H, dd, $J = 15,3, 8,7$ Hz), 8,53 (1H, s), 10,38 (1H, s), 12,53 (1H, s).

45

Ejemplo 4



Etapa 1

5 Se añadió dimetil acetal de N,N-dimetilformamida (12,2 ml, 92,2 mmol) gota a gota al compuesto 4A (10,0 g, 76,8 mmol) con enfriamiento a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 1,5 horas y después a temperatura ambiente durante 2,5 horas, se añadieron 100 ml de acetato de etilo a la solución de reacción y el disolvente se retiró por destilación. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo: 5:5 → 0:10 (v/v)) para obtener 12,45 g (rendimiento: 88 %) del compuesto 4b en forma de un aceite. RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,32 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,33 (3H, s), 3,04 (6H, s a), 4,23 (2H, c, J = 7,2 Hz), 7,68 (1H, s).

10 Etapa 2

15 Se diluyó hexametildisilazida de litio (solución 1,0 M en tolueno, 24 ml, 24,0 mmol) con tetrahidrofurano (20 ml). Una solución en tetrahidrofurano (5 ml) del compuesto 4B (1,85 g, 10,0 mmol) se añadió gota a gota a los mismos con enfriamiento a -78 °C y después se añadió a los mismos una solución en tetrahidrofurano (5 ml) de cloruro de etil oxalilo (1,34 ml, 12,0 mmol) gota a gota. Después de agitar a -78 °C durante 2 horas, se añadió ácido clorhídrico 2 N a la solución de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después de la extracción con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución salina saturada en este orden y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo: 75:25 → 455:5 (v/v)) para obtener 1,03 g (rendimiento: 43 %) del compuesto 4C en forma de un aceite de color marrón. RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,38 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,42 (3H, t, J = 7,4 Hz), 4,33-4,47 (4H, m), 7,19 (1H, s), 8,54 (1H, s).

Etapa 3

25 Se añadió dimetil acetal de aminoacetaldehído (0,34 ml, 3,11 mmol) a una solución en etanol (6,8 ml) del compuesto 4C (680 mg, 2,83 mmol) a 0 °C y la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente de la solución de reacción se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo: 90:10 (v/v)) para obtener 875 mg (rendimiento: 94 %) del compuesto 4D en forma de un aceite. RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,38 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,39 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,40 (6H, s), 4,33 (2H, d, J = 4,7 Hz), 4,37 (4H, c, J = 7,1 Hz), 4,49 (1H, t, J = 4,7 Hz), 7,06 (1H, s), 8,17 (1H, s).

30 Etapa 4

35 Se añadió N-bromosuccinimida (1,46 g, 8,18 mmol) a una solución en N,N-dimetilformamida (10 ml) del compuesto 4D (2,68 g, 8,18 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y solución salina saturada en este orden y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo: 90:10 (v/v)) para obtener 2,83 g (rendimiento: 85 %) del compuesto 4E en

forma de un aceite.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,41 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,48 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,42 (6H, s), 3,90 (2H, d, J = 5,0 Hz), 4,39 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,53 (3H, c, J = 14,3 Hz), 4,54 (3H, s), 4,57 (3H, t, J = 5,4 Hz), 8,19 (1H, s).

Etapa 5

- 5 Se añadió H₂SO₄ al 62 % (1,74 g, 10,98 mmol) a una solución en ácido fórmico (15 ml) del compuesto 4E (2,23 g, 5,49 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. Se añadió una solución acuosa 0,5 N de hidróxido de sodio (120 ml), seguida de la extracción con cloruro de metileno. Las fases de cloruro de metileno se combinaron, se lavaron con solución salina saturada y después se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación para obtener 1,31 g del compuesto 4F en forma de un polvo de color blanco.
- 10 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,31-1,46 (6H, m), 4,33-4,48 (4H, m), 4,82 (2H, s), 8,11 (1H, s), 9,71 (1H, s).

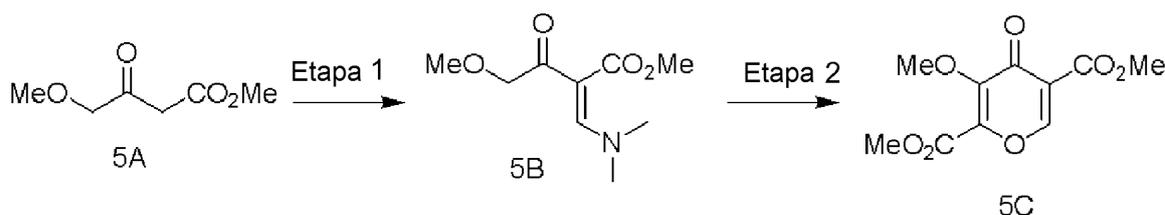
Etapa 6

- 15 Se añadieron metanol (0,44 ml, 10,9 mmol), (*R*)-3-amino-butan-1-ol (389 mg, 4,36 mmol) y ácido acético (0,21 ml, 3,64 mmol) a una solución en tolueno (13 ml) del compuesto 4F (1,31 g, 3,64 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se diluyó con cloroformo y después se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se sometió a extracción con cloroformo. Las fases de cloroformo se combinaron, se lavaron con solución salina saturada y después se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol cloroformo: 100:0 → 90:10) para obtener 1,58 g de compuesto 4G en forma de un aceite.
- 20 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,40 (3H, d, J = 5,7 Hz), 1,56-1,60 (1H, m), 2,19-2,24 (1H, m), 3,99 (1H, d, J = 2,0 Hz), 4,02 (1H, d, J = 2,4 Hz), 4,11 (1H, dd, J = 13,3, 6,7 Hz), 4,28 (1H, dd, J = 13,3, 3,9 Hz), 4,36 (3H, c, J = 7,1 Hz), 4,49-4,56 (1H, m), 4,98-5,03 (1H, m), 5,34 (1H, dd, J = 6,6, 3,8 Hz), 8,07 (1H, s).

Etapa 7

- 25 Se añadió trimetilsilanolato de potasio (249 mg, 1,95 mmol) a una solución en 1,2-dimetoxietano (3 ml) del compuesto 4G (300 mg, 0,78 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió trimetilsilanolato de potasio adicional (249 mg, 1,95 mmol) a los mismos y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hora adicional. Se añadieron ácido clorhídrico 1 N y solución salina saturada a la solución de reacción, seguidos de extracción con cloroformo. Las fases de cloroformo se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación para obtener 100,3 mg (rendimiento: 43 %) del compuesto 3G en forma de un polvo de color amarillo.
- 30 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,46 (3H, d, J = 3,5 Hz), 1,58-1,65 (1H, m), 2,26-2,30 (1H, m), 4,06-4,10 (2H, m), 4,31 (1H, dd, J = 13,8, 5,6 Hz), 4,48 (1H, dd, J = 13,6, 3,9 Hz), 5,03 (1H, t, J = 6,4 Hz), 5,36 (1H, dd, J = 5,5, 4,0 Hz), 8,44 (1H, s), 12,80 (1H, s), 14,90 (1H, s).

Ejemplo 5



Etapa 1

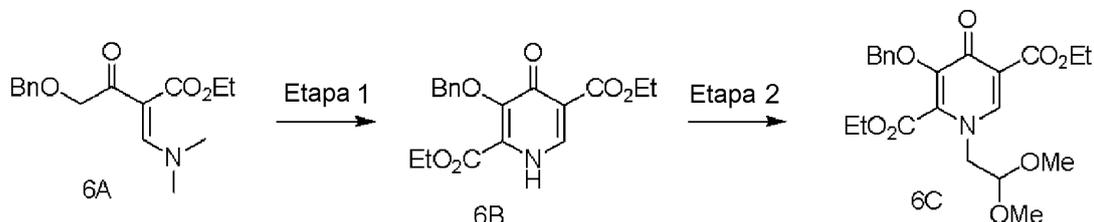
- 40 Se disolvieron compuesto 5A (598 mg, 4,09 mmol) y dimetil acetal de N,N-dimetilformamida (488 mg, 4,09 mmol) en tolueno (1 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 11 horas. El disolvente de la solución de reacción se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido (que contenía compuesto 5B) se utilizó en la Etapa 2 sin ser purificado.

Etapa 2

- 45 Se suspendió terc-butóxido de sodio (400 mg, 4,16 mmol) en dimetilimidazolidinona (5 ml). A esta suspensión, se le añadió una solución en dimetilimidazolidinona (5 ml) del producto en bruto obtenido en la etapa 1. Después, se añadió una solución en THF (10 ml) de oxalato de dimetilo (983 mg, 8,32 mmol) gota a gota a los mismos y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La solución de reacción se añadió a ácido clorhídrico 2 N-metanol (20 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 20 minutos. Se añadió agua a la misma, seguida de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución salina saturada en este orden y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 222 mg

(rendimiento basado en el compuesto 5A: 22 %) del compuesto 5C.
 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 3,91 (3H, s), 3,97 (3H, s), 4,05 (3H, s), 8,50 (1H, s).

Ejemplo 6



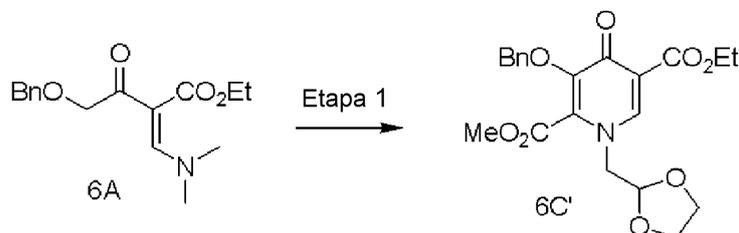
5 Etapa 1

Se diluyó hexametildisilazida de litio (solución 1,0 M en tolueno, 12 ml, 12,0 mmol) con tetrahidrofurano (11 ml). Una solución en tetrahidrofurano (2 ml) del compuesto 6A (1,46 g, 5,0 mmol) se añadió gota a gota a los mismos con enfriamiento a -78 °C y después una solución en tetrahidrofurano (2 ml) de cloruro de etil oxalilo (0,67 ml, 6,0 mmol) se añadió gota a gota a los mismos. Después de agitar a -78 °C durante 2 horas, se añadieron acetato de amonio (500 mg) y ácido acético (10 ml) a la solución de reacción y la mezcla se agitó a 65 °C durante 1,5 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguida de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio en este orden y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo: 55:45 → 45:55 (v/v)) para obtener 505,1 mg del compuesto 6B en forma de un sólido de color amarillo. Este sólido se lavó con éter isopropílico-hexano (1:2) y se secó a presión reducida para obtener 416,8 mg (rendimiento: 24 %) de compuesto 6B en forma de cristales de color amarillo.
 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,35 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,46 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,40 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,50 (2H, c, J = 7,1 Hz), 5,20 (2H, s), 7,33-7,41 (3H, m), 7,49-7,52 (2H, m), 8,76 (1H, s), 11,61 (1H, s a).

Etapa 2

Se añadieron carbonato de cesio (73,3 mg, 0,23 mmol) y dimetil acetal de bromoacetaldehído (38,0 mg, 0,23 mmol) a una solución en N,N-dimetilformamida (1 ml) del compuesto 6B (51,8 mg, 0,15 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron más carbonato de cesio (73,3 mg, 0,23 mmol) y dimetil acetal de bromoacetaldehído (38,0 mg, 0,23 mmol) a los mismos y la mezcla se agitó a 100 °C durante 20 minutos adicionales. Se añadió agua a la solución de reacción, seguida de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y solución salina saturada en este orden y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo: 50:50 → 30:70 (v/v)) para obtener 35,3 mg (rendimiento: 54 %) del compuesto 6C en forma de un aceite incoloro.
 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,40 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,39 (6H, s), 3,91 (2H, d, J = 5,0 Hz), 4,29 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,40 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,50 (1H, t, J = 5,0 Hz), 5,30 (2H, s), 7,31-7,37 (3H, m), 7,43-7,46 (2H, m), 8,12 (1H, s).

Ejemplo 7

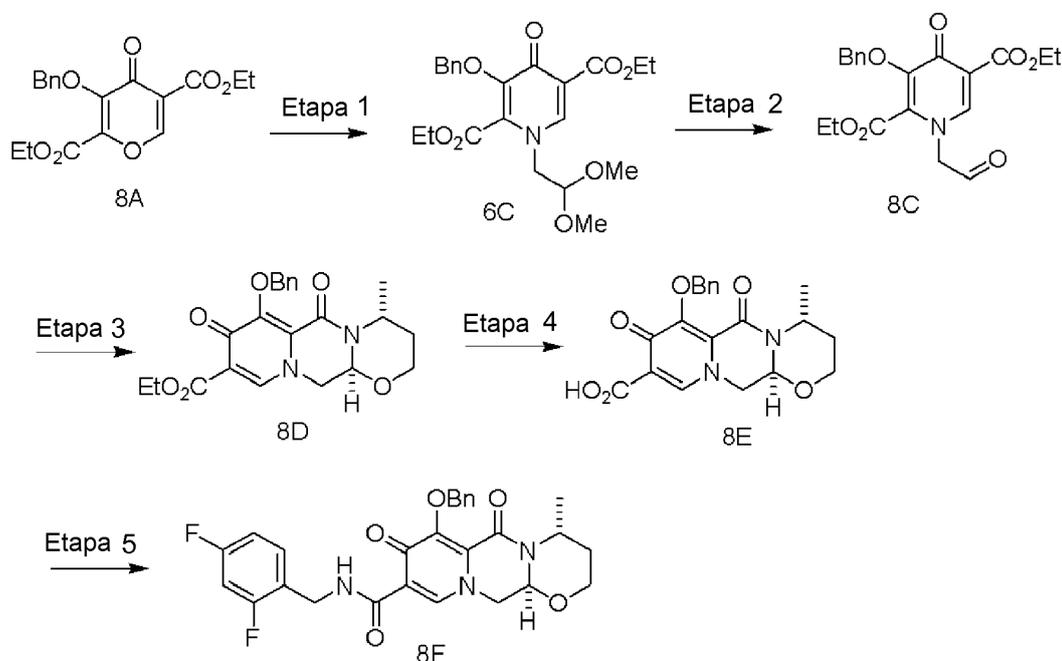


Etapa 1

Se disolvieron compuesto 6A (291 mg, 1,0 mmol) y oxalato de dimetilo (354 mg, 3,0 mmol) en dimetilimidazolidinona (1,4 ml). A esta solución, se le añadió metóxido de sodio (solución al 28 % en metanol, 0,30 ml, 1,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron 1,3-dioxolan-2-il-metilamina (154 mg, 1,5 mmol) y ácido acético (0,29 ml, 5,0 mmol) a los mismos y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 38 horas. Una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio se añadió a la solución de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo. Las fases de acetato de etilo se combinaron, se lavaron con agua y solución salina saturada en este orden y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo: 33:67 →

15:85) para obtener 294,8 mg (rendimiento: 70 %) del compuesto 6C' en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,43 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,73-3,75 (2H, m), 3,81 (3H, s), 3,82-3,85 (2H, m), 4,21 (2H, d, J = 2,2 Hz), 4,42 (2H, c, J = 7,1 Hz), 5,14 (1H, t, J = 2,3 Hz), 5,32 (2H, s), 7,34-7,37 (3H, m), 7,44-7,46 (2H, m), 8,14 (1H, s).

5 Ejemplo 8



Etapa 1

Se añadió dimetil acetal de aminoacetaldehído (7,80 mmol) a una solución en etanol (5 ml) del compuesto 8A (900 mg, 2,60 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. Se añadieron acetato de etilo (5 ml) y agua (5 ml) a la solución de reacción, seguidos de extracción con acetato de etilo (5 ml). La fase orgánica se lavó con agua (10 ml). Después, el disolvente se retiró por destilación y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo: 2:1) para obtener 0,37 g (rendimiento: 33 %) del compuesto 6C en forma de un aceite incoloro.

10 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 7,90 (1H, s), 7,45-7,43 (5H, m), 5,30 (2H, s), 4,51 (1H, t, J = 5,1 Hz), 4,40 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,30 (2H, c, J = 7,1 Hz), 3,91 (2H, d, J = 5,1 Hz), 3,46 (6H, s), 1,40 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz).

15

Etapa 2

Se añadió H₂SO₄ al 62 % (316 mg, 2,0 mmol) a una solución en ácido fórmico (4 ml) del compuesto 6C (433,5 mg, 1,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió cloruro de metileno a la solución de reacción y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa 0,5 N de hidróxido de sodio (12 ml). La fase acuosa se sometió a extracción con cloruro de metileno. Las fases de cloruro de metileno se combinaron, se lavaron con solución salina saturada y después se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación para obtener 207,6 mg (rendimiento: 51 %) de compuesto 8C en forma de una espuma de color amarillo.

20 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,23 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,42 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,25 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,42 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,79 (2H, s), 5,34 (2H, s), 7,31-7,53 (5H, m), 8,05 (1H, s), 9,67 (1H, s).

Etapa 3

Se añadieron metanol (0,061 ml, 1,5 mmol), (R)-3-amino-butan-1-ol (53,5 mg, 0,60 mmol) y ácido acético (0,029 ml, 0,50 mmol) a una solución en tolueno (2 ml) del compuesto 8C (202,6 mg, 0,50 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Después, se añadió cloruro de metileno a la misma y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se sometió a extracción con cloruro de metileno. Las fases de cloruro de metileno se combinaron, se lavaron con solución salina saturada y después se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol: 100:0 → 91:9) para obtener 161,6 mg (rendimiento: 78 %) del compuesto 8D en forma de una espuma de color amarillo.

30 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,34 (3H, d, J = 7,1 Hz), 1,41 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,49-1,54 (1H, m), 2,14-2,20 (1H, m), 3,96-3,97 (2H, m), 4,03 (3H, dd, J = 13,3, 5,9 Hz), 4,17 (3H, dd, J = 13,3, 3,7 Hz), 4,41 (3H, c, J = 7,1 Hz), 5,01 (1H, t, J =

35

5,6 Hz), 5,17 (1H, dd, J = 5,9, 3,9 Hz), 5,33 (2H, d, J = 10,1 Hz), 5,39 (2H, d, J = 9,9 Hz), 7,33-7,36 (3H, m), 7,68-7,70 (2H,m), 8,05 (1H, s).

Etapa 4

5 Se disolvió compuesto 8D (50 mg, 0,12 mmol) en tetrahidrofurano-metanol (0,5 ml y 0,5 ml, respectivamente). A esta solución, se le añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (0,36 ml, 0,36 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se ajustó a pH 2,5 mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N y se sometió a extracción con cloroformo. Las fases de cloroformo se combinaron, se lavaron con solución salina saturada y después se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación para obtener 46,2 mg (rendimiento: 99 %) de compuesto 8E en forma de una espuma de color amarillo pálido.

10 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,38 (3H, d, J = 7,1 Hz), 1,53-1,56 (1H, m), 2,16-2,18 (1H, m), 3,98-3,99 (2H, m), 4,17 (1H, dd, J = 13,3, 5,9 Hz), 4,29 (1H, dd, J = 13,4, 3,5 Hz), 5,02 (1H, t, J = 6,6 Hz), 5,21 (1H, dd, J = 5,5, 3,9 Hz), 5,40 (1H, d, J = 10,2 Hz), 5,45 (1H, d, J = 10,1 Hz), 7,34-7,39 (3H, m), 7,60-7,62 (2H, m), 8,33 (1H, s), 15,02 (1H, s).

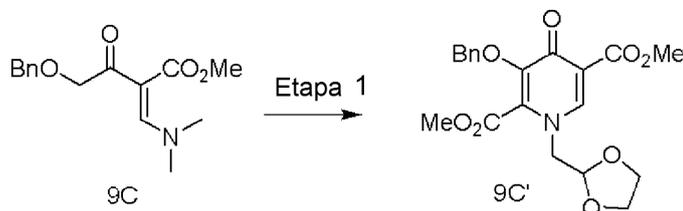
Etapa 5

15 Se disolvieron compuesto 8E (50 mg, 0,13 mmol) y 2,4-difluorobencilamina (20,5 mg, 0,14 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml). A la solución, se le añadieron hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-iluronio) (HATU) (64 mg, 0,17 mmol) y N-metilmorfolina (0,037 ml, 0,34 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadieron HATU (64 mg, 0,17 mmol) y N-metilmorfolina (0,037 ml, 0,34 mmol) adicionales a la misma y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas adicionales. Se añadió agua a la solución de reacción, seguida de extracción con acetato de etilo. Las fases de acetato de etilo se combinaron, se lavaron con solución salina saturada y después se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol: 100:0 → 95:5) para obtener 48,4 mg (rendimiento: 73 %) del compuesto 8F en forma de un aceite de color amarillo.

20 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,36 (4H, d, J = 7,1 Hz), 1,50-1,55 (1H, m), 2,16-2,18 (1H, m), 3,98-3,99 (2H, m), 4,11 (1H, dd, J = 13,4, 6,0 Hz), 4,24 (1H, dd, J = 13,5, 3,9 Hz), 4,66 (2H, d, J = 5,9 Hz), 5,01-5,04 (1H, m), 5,19 (1H, dd, J = 6,0, 3,9 Hz), 5,29 (1H, d, J = 10,2 Hz), 5,33 (1H, d, J = 9,9 Hz), 6,79-6,87 (2H, m), 7,31-7,43 (4H, m), 7,63-7,65 (2H, m), 8,36 (1H, s), 10,42 (1H, s).

25

Ejemplo 9



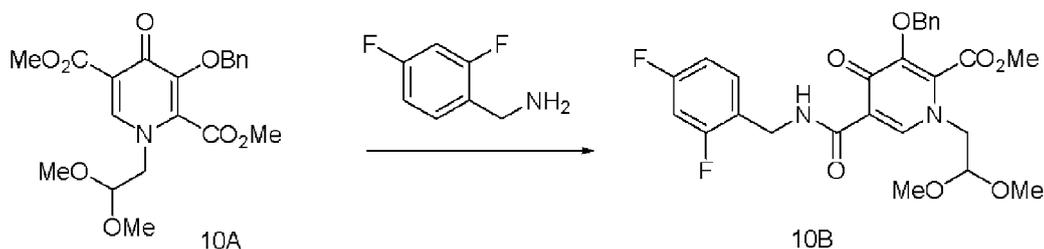
30 Etapa 1

En un matraz de dos bocas, se disolvió compuesto 9C (291,3 mg, 10 mmol) en DMI (1,4 ml) en una atmósfera de nitrógeno. A la solución, se le añadieron oxalato de dimetilo (354,3 mg, 3,0 mmol) y metóxido de sodio (solución al 28 % en metanol 0,3 ml, 1,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron 2-(aminometil)-1,3-dioxano (154,7 mg, 1,5 mmol) y ácido acético (0,29 ml, 5,0 mmol) a la misma y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió acetato de etilo (50 ml) a la solución de reacción y la fase orgánica se lavó con agua (20 ml), una solución acuosa al 10 % de cloruro de amonio (20 ml), agua (20 ml) y solución salina saturada (20 ml) en este orden, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo: 1:1 → 1:3, v/v) para obtener 99,0 mg (rendimiento: 25 %) del compuesto 9C' en forma de cristales de color blanco.

35

40

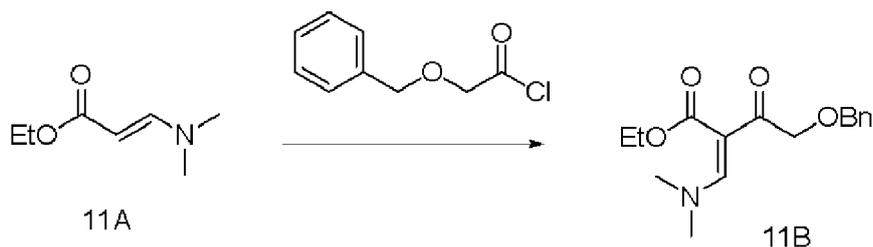
RMN-¹H (CDCl₃) δ: 8,14 (1H, s), 7,44-7,42 (5H, m), 5,29 (2H, s), 5,12 (1H, s), 4,19 (2H, s), 3,93 (3H, s), 3,83-3,70 (2H, m), 3,83 (2H, s).

Ejemplo 10**Etapas**

5 Se mezcló compuesto 10A (944 mg, 2,33 mmol) con 2,4-difluorobencil amina (401 mg, 2,80 mmol). A la mezcla, se le añadió metanol (2 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hora y después a 95 °C durante 1,5 horas. Se añadió más 2,4-difluorobencil amina (401 mg, 2,80 mmol) a los mismos y la mezcla se agitó a 95 °C durante 3 horas adicionales. Una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico se añadió a la solución de reacción, seguida de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 310 mg (rendimiento: 25 %) de compuesto 10B.

10 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 3,41 (6H, s), 3,82 (3H, s), 4,04 (2H, d, J = 4,9 Hz), 4,49 (1H, t, J = 4,9 Hz), 4,67 (2H, d, J = 5,9 Hz), 5,28 (2H, s), 6,79 -6,89 (2H, m), 7,29-7,46 (5H, m), 8,44 (1H, s), 10,45 (1H, t, J = 5,5 Hz).

15 El resto acetal del compuesto 10B obtenido en el Ejemplo de Referencia 10 se convirtió en un grupo aldehído de la misma manera que en la Etapa 4 del Ejemplo 3. El compuesto resultante se hizo reaccionar con (*R*)-3-amino-butan-1-ol o (*S*)-2-amino-propan-1-ol. El grupo bencilo, que es un grupo protector de alcohol, puede someterse a una reacción de desprotección (usando, por ejemplo, gas de Pd-C/H₂) para inducir el compuesto (Y1) o (Y2) de interés.

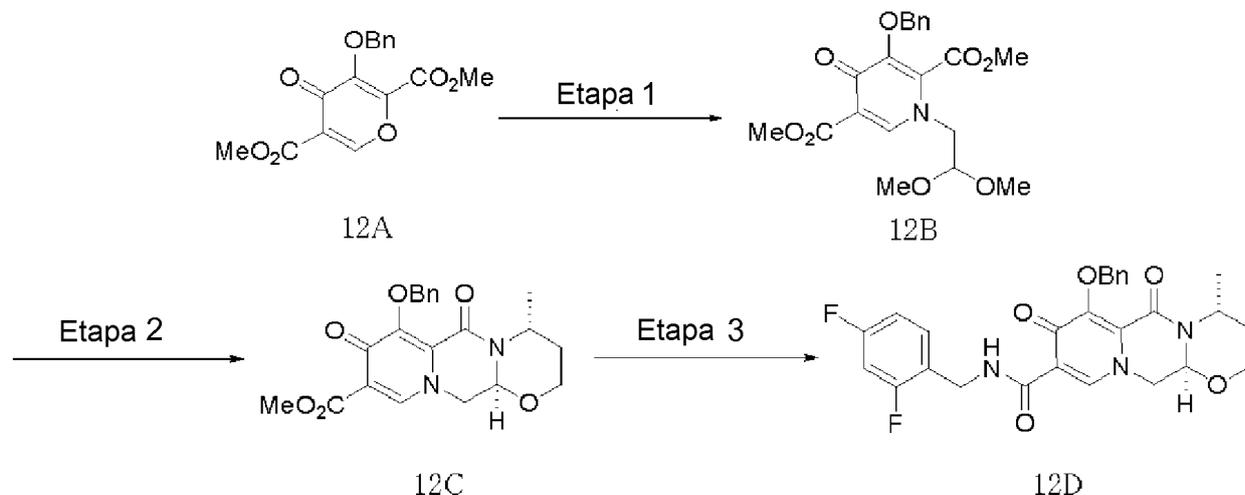
Ejemplo 11**Etapas**

20 Una solución en diclorometano (90 ml) del compuesto 11A (12,8 g, 89,4 mmol) y piridina (8,50 g, 107 mmol) se enfrió a 1-3 °C y se añadió una solución en diclorometano (90 ml) de cloruro de benciloxi acetilo (19,8 g, 107 mmol) gota a gota a la misma durante 50 minutos manteniendo la misma temperatura. La solución de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos y después se calentó gradualmente a 15 °C durante 60 minutos y se añadió agua con hielo a la misma. La capa de diclorometano se separó, mientras que la fase acuosa se sometió a extracción una vez con diclorometano. Los extractos combinados se lavaron con agua tres veces y se lavaron con solución salina saturada, y después se secaron. El disolvente se retiró por destilación y el aceite obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para su purificación. La elución se realizó en primer lugar con n-hexano y después con n-hexano-acetato de etilo (1:1, v/v). La fracción de interés se concentró para obtener 22,2 g de compuesto 11B en forma de un aceite.

30 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,25 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,90 (3H, s a), 3,24 (3H, s a), 4,15 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,45 (2H, s), 4,58 (2H, s), 7,25-7,38 (5H, m), 7,72 (1H, s).

El compuesto 11B obtenido en el Ejemplo 11 puede usarse en la siguiente reacción de la misma manera que en el Ejemplo 6.

Ejemplo 12



Etapa 1

5 Se añadió dimetil acetal de aminoacetaldehído (0,72 g, 6,9 mmol) gota a gota a una solución de suspensión en metanol (20 ml) del compuesto 12A (2,0 g, 6,3 mmol) a temperatura ambiente y después la mezcla se agitó durante 6 horas con calentamiento a reflujo. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 3:17 (v/v)) para obtener 2,26 g (rendimiento: 88 %) del compuesto 12B en forma de un aceite incoloro.

10 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 3,38 (6H, s), 3,81 (3H, s), 3,91 (2H, d, J = 4,7 Hz), 3,93 (3H, s), 4,47 (1H, t, J = 4,7 Hz), 5,29 (2H, s), 7,29-7,37 (3H, m), 7,42-7,44 (2H, m), 8,15 (1H, s).

El compuesto 12B se secó en condiciones de concentración a presión reducida y se dejó reposar a 5 °C durante aproximadamente 2 meses. En este caso, este compuesto estaba todavía en forma de aceite y no cristalizó. Como resultado de diversos estudios, sin embargo, el compuesto cristalizó satisfactoriamente mediante la repetición de la adición de acetato de etilo y la concentración y el aislamiento en forma de cristales de color blanco.

15 Etapa 2

Una solución acuosa al 62 % de ácido sulfúrico (307 mg, 1,9 mmol) se añadió gota a gota a una solución en ácido fórmico (3,7 ml) del compuesto 12B (525 mg, 1,3 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución se enfrió a 5 °C y se neutralizó mediante la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (24,5 g), seguida de la extracción con diclorometano (5 ml, 4 veces). El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Después, se añadió tolueno (5,2 ml) al residuo obtenido y se añadieron adicionalmente metanol (125 mg, 3,9 mmol), (R)-3-amino-butan-1-ol (127 mg, 1,4 mmol) y ácido acético (78 mg, 1,4 mmol) gota a gota, en este orden a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 90 °C, se agitó durante 3 horas y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después, se añadió agua (2 ml) a la misma, seguida de la extracción con acetato de etilo (10 ml, 2 veces). El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cloroformo: metanol = 97:3 (v/v)) para obtener 418 mg (rendimiento: 81 %) del compuesto 12C en forma de una espuma de color blanco.

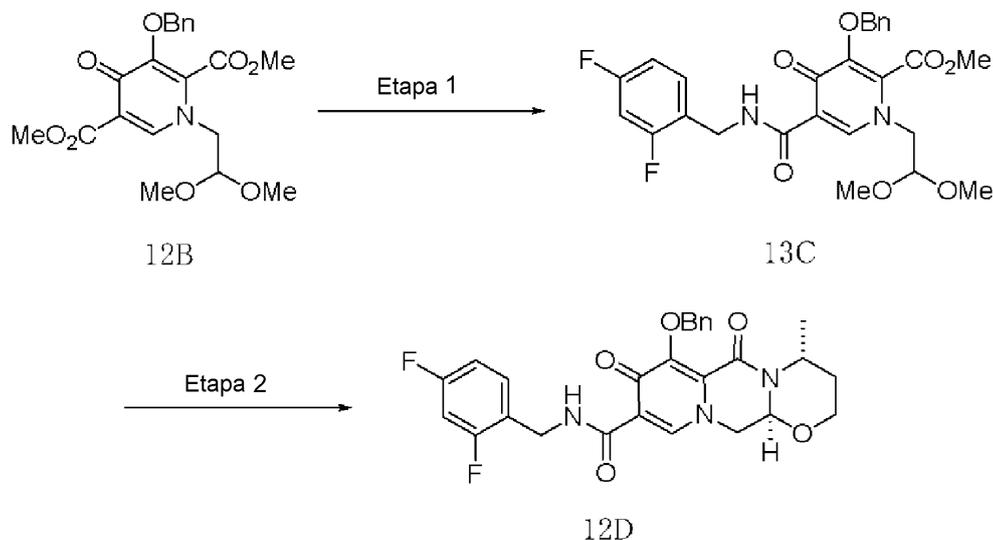
20 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,33 (3H, d, J = 7,1 Hz), 1,50 (2H, dd, J = 13,9, 2,3 Hz), 2,11-2,20 (1H, m), 3,93 (3H, s), 3,94 (1H, d, J = 2,5 Hz), 3,96 (1H, s a), 4,02 (1H, dd, J = 13,4, 5,8 Hz), 4,15 (1H, dd, J = 13,4, 3,8 Hz), 5,04-4,96 (1H, m), 5,16 (1H, dd, J = 6,1, 4,1 Hz), 5,35 (2H, dd, J = 22,8, 10,1 Hz), 7,28-7,36 (3H, m), 7,67 (2H, d, J = 7,1 Hz), 8,07 (1H, s).

30

Etapa 3

35 Se añadieron 2,4-difluorobencilamina (75 mg, 0,52 mmol) y ácido acético (31 mg, 0,52 mmol) gota a gota a una solución de suspensión en tolueno (3,4 ml) del compuesto 12C (171 mg, 0,43 mmol) a temperatura ambiente y después la mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 7 horas. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cloroformo:metanol = 97:3 (v/v)) para obtener 150 mg (rendimiento: 69 %) del compuesto 12D en forma de cristales de color amarillo.

Ejemplo 13



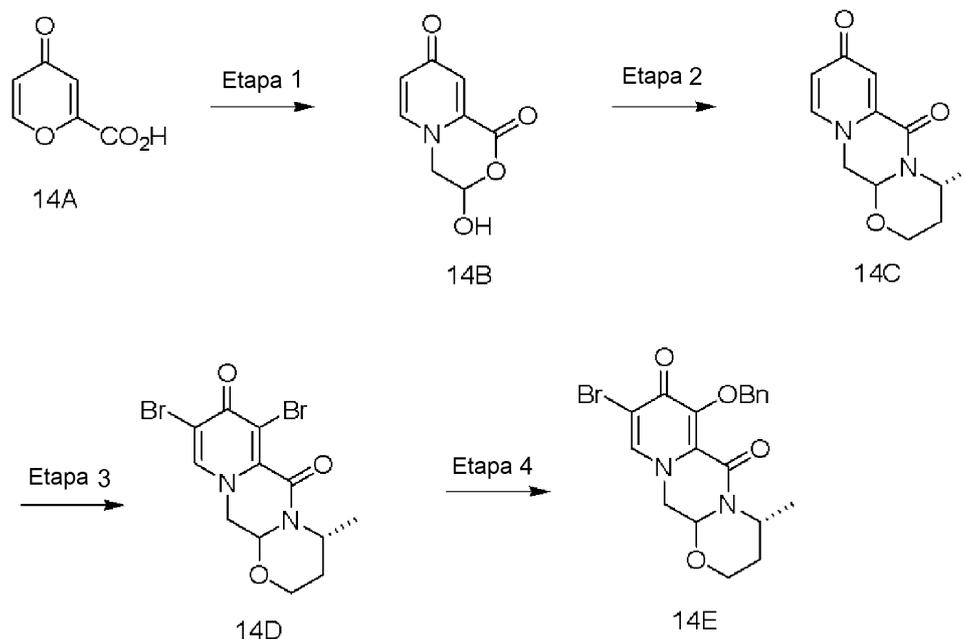
Etapa 1

- 5 Se añadieron 2,4-difluorobencilamina (209 mg, 1,4 mmol) y ácido acético (88 mg, 1,4 mmol) a una suspensión en tolueno (5,4 ml) del compuesto 12B (539 mg, 1,3 mmol) a temperatura ambiente y después la mezcla se calentó a 90 °C y se agitó durante 7 horas. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 3:7 (v/v)) para obtener 666 mg (rendimiento: 97 %) del compuesto 13C en forma de un aceite de color amarillo pálido.
- 10 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 3,37 (6H, s), 3,79 (3H, s), 4,01 (2H, d, J = 5,0 Hz), 4,47 (1H, t, J = 5,0 Hz), 4,65 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,26 (2H, s), 6,78-6,86 (2H, m), 7,30-7,42 (6H, m), 8,42 (1H, s), 10,41 (1H, t, J = 6,0 Hz).

Etapa 2

- 15 Una solución acuosa al 62 % de ácido sulfúrico (306 mg, 1,9 mmol) se añadió a una solución en tolueno (2,7 ml)-ácido fórmico (6,7 ml) del compuesto 13C (666 mg, 1,3 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución se enfrió a 5 °C y se neutralizó mediante la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (37,0 g), seguida de extracción con acetato de etilo (10 ml, 2 veces). El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Después, se añadió tolueno (6,7 ml) al residuo obtenido y se añadieron adicionalmente gota a gota metanol (124 mg, 3,9 mmol), (R)-3-amino-butan-1-ol (138 mg, 1,6 mmol) y ácido acético (85 mg, 1,4 mmol), en este orden a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 90 °C, se agitó durante 2 horas y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después, se añadió agua (7 ml) a la misma, seguida de extracción con acetato de etilo (10 ml, 2 veces). El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y se añadió tolueno al residuo. Después, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para llevar el contenido a aproximadamente 4,0 g. El residuo se concentró y se cristalizó. La solución de suspensión de color amarillo obtenida se filtró para obtener 429 mg
- 25 (rendimiento: 65 %) del compuesto 12D en forma de cristales de color amarillo pálido.

Ejemplo 14



Etapa 1

5 Se añadieron agua (2,5 ml) y dimetil acetal de aminoacetaldehído (756 ml, 7,0 mmol) al compuesto 14A (1,0 g, 7,1 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 65 °C durante 1,5 horas y después se agitó a 100 °C durante 3,5 horas. Después de la concentración a sequedad, se depositaron cristales mediante la adición de agua (5 ml). Se añadió 2-propanol (10 ml), seguido de filtración. Los cristales se lavaron con 2-propanol (5 ml) y se secaron a través de flujo para obtener 0,98 g (rendimiento: 76 %) de cristales del compuesto 14B.

10 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 4,56 (2H, d, J = 4,9 Hz), 5,38 (1H, t, J = 4,9 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 7,3 Hz, 2,9 Hz), 7,26 (1H, d, J = 2,9 Hz), 8,31 (1H, d, J = 7,3 Hz).

Etapa 2

15 Se diluyó (R)-3-amino-butan-1-ol (75,1 mg, 0,82 mmol) con 2-propanol (1 ml) y se añadió compuesto 14B (100,6 mg, 0,56 mmol) a los mismos. A la mezcla, se le añadió ácido acético (50 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas. El disolvente se retiró por destilación y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (agua-acetonitrilo: 95:5 → 70:30 (v/v)) para obtener 42,0 mg (rendimiento: 32 %) del compuesto 14C en forma de un aceite.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,31 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,49 (1H, m), 1,96 (1H, m), 3,87 (1H, ddd, J = 11,6 Hz, 5,1 Hz, 2,3 Hz), 4,01 (1H, m), 4,12 (1H, dd, J = 13,6 Hz, 4,9 Hz), 4,33 (1H, dd, J = 13,6 Hz, 4,0 Hz), 4,79 (1H, m), 5,40 (1H, dd, J = 4,9 Hz, 4,0 Hz), 6,23 (1H, d, J = 7,4 Hz, 2,9 Hz), 6,77 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,72 (1H, d, J = 7,4 Hz).

Etapa 3

20 Se añadió gota a gota una solución en acetonitrilo (1,5 ml) de NBS (191,4 mg, 1,08 mmol) a una solución en acetonitrilo (1,5 ml) del compuesto 14C (100,0 mg, 0,43 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas (incluyendo 30 min a 40 °C). Después, se añadió NBS adicional (50,1 mg, 0,28 mmol) a la misma. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, el disolvente se retiró por filtración. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (agua-acetonitrilo: 95:5 → 40:60 (v/v)) para obtener 30,2 mg (rendimiento: 18 %) del compuesto 14D en forma de cristales.

25 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,27 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,53 (1H, m), 1,96 (1H, m), 3,87 (1H, m), 3,95 (1H, m), 4,22 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 6,2 Hz), 4,45 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 3,8 Hz), 4,74 (1H, m), 5,37 (1H, dd, J = 6,2 Hz, 3,8 Hz), 8,50 (1H, s).

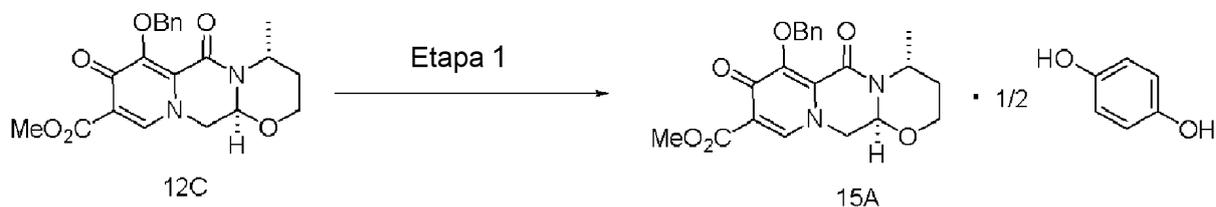
Etapa 4

30 Se añadió una solución 1 mol/l de bencilóxido de sodio en alcohol bencilico (100 ml, 0,1 mmol) a una solución en alcohol bencilico (0,5 ml) de compuesto 14D (5,11 mg, 0,013 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 90 °C durante 50 minutos. La solución de reacción obtenida se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (agua-acetonitrilo: 95:5 → 40:60 (v/v)) para obtener 2,98 mg (rendimiento: 55 %) del compuesto 14E en forma de cristales.

35 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,27 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,59 (1H, m), 1,93 (1H, m), 3,84 (1H, m), 3,96 (1H, m), 4,18 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 5,5 Hz), 4,39 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 4,0 Hz), 4,77 (1H, m), 5,04 (2H, s), 5,32 (1H, dd, J = 5,5 Hz, 3,5 Hz),

7,31 (1H, m), 7,39 (2H, m), 7,56 (2H, m), 8,38 (1H, s).

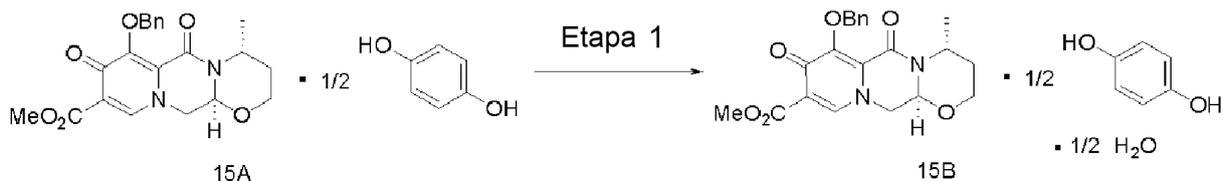
Ejemplo 15A: Obtención de cristales 15A de anhídrido mediante cristalización del compuesto 12C



5 Se añadió gota a gota una solución en acetato de etilo (3 ml) de hidroquinona (168 mg, 1,52 mmol) a una solución en acetato de etilo (4 ml) del compuesto 12C (1,01 g, 2,53 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a la misma temperatura durante 1 hora, la solución en suspensión obtenida se filtró para obtener 0,95 g (rendimiento: 81 %) del compuesto 15A en forma de cristales de color amarillo pálido. Se confirmó que el compuesto 15A era cristales de hemisolvato de hidroquinona del compuesto 12C.

10 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,32 (3H, d, J = 7,1 Hz), 1,50 (1H, dd, J = 14,2, 2,0 Hz), 2,16 (1H, ddd, J = 21,8, 8,1, 5,8 Hz), 3,93 (3H, s), 3,94-3,97 (2H, m), 4,02 (1H, dd, J = 13,2, 6,1 Hz), 4,15 (1H, dd, J = 13,2, 3,5 Hz), 4,58 (1H, s a), 5,00 (1H, td, J = 6,7, 2,2 Hz), 5,16 (1H, dd, J = 6,1, 3,5 Hz), 5,34 (2H, dd, J = 22,8, 10,1 Hz), 6,72 (1H, s), 7,32 (3H, dt, J = 18,9, 5,4 Hz), 7,66 (2H, d, J = 7,1 Hz), 8,07 (1H, s).

Ejemplo 15B: Obtención de cristales 15B de hidrato mediante cristalización del compuesto 15A



15 Se añadió agua (500 ml) al compuesto 15A (50 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y después se agitó a 70 °C durante 2 horas. Después, la solución en suspensión obtenida se filtró para obtener el compuesto 15B en forma de cristales de color amarillo pálido. Se confirmó que el compuesto 15B era cristales de hemihidrato y hemisolvato de hidroquinona del compuesto 12C.

Ejemplo 16

20 Medición del patrón de difracción de rayos X de polvo

La difracción de rayos X de polvo de los cristales obtenidos en cada Ejemplo se realizó en las siguientes condiciones de medición de acuerdo con la difracción de rayos X de polvo descrita en los procedimientos de ensayo generales de la Farmacopea Japonesa.

(Aparato)

25 D-8 Discover fabricado por Bruker Corp.

(Procedimiento de operación)

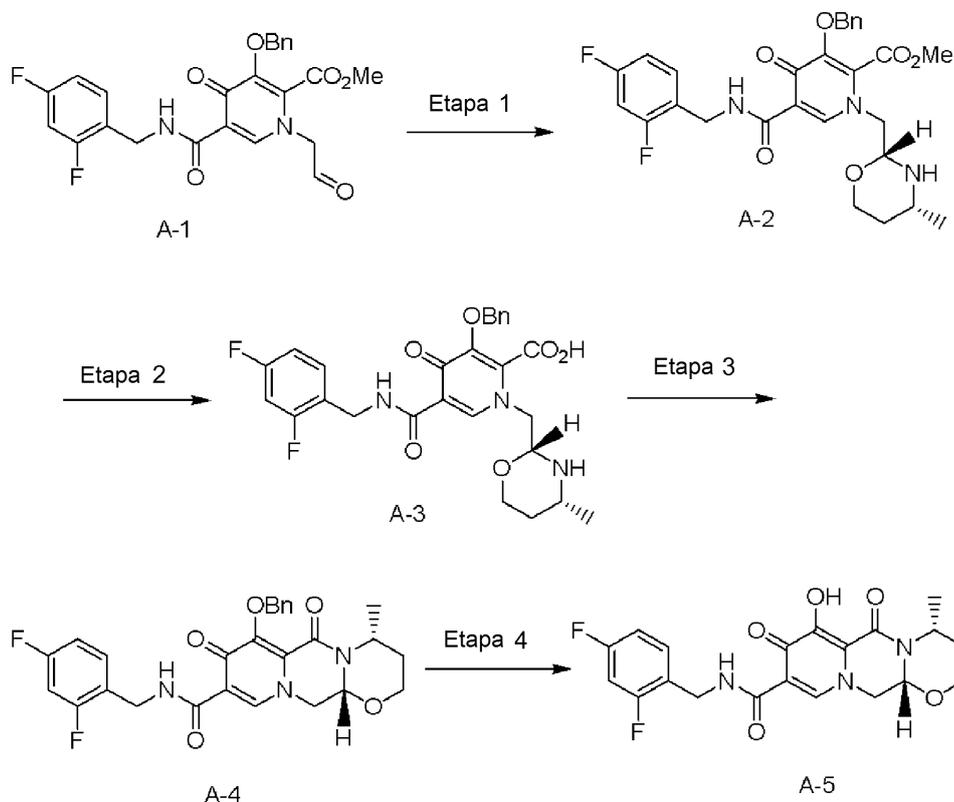
Cada muestra se sometió a ensayo en las siguientes condiciones:

30 Procedimiento de medición: Procedimiento de reflexión
 Tipo de fuente de luz: tubo de Cu
 Longitud de onda utilizada: rayos CuKα
 Corriente del tubo: 40 mA
 Voltaje del tubo: 40 Kv
 Placa de muestra: vidrio

Ángulo incidente de rayos X: 3 ° y 12 °

35 Se mostrarán a continuación procedimientos para producir los diastereómeros A-5 y B-5 del compuesto 3H:

Ejemplo 17



Etapa 1

5 Se añadió ácido acético (180 mg, 3,00 mmol) a una solución en tolueno (90 ml) del compuesto A-1 (4,39 g, 9,33 mmol) y (*R*)-3-aminobutan-1-ol (998 mg, 11,2 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 90 minutos. La solución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se vertió a una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se separó, mientras que la fase acuosa se sometió a extracción tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con solución salina saturada y después se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se retiró por destilación para obtener 4,29 g de producto A-2 en bruto.

10 Etapa 2

El producto A-2 en bruto obtenido en la etapa anterior se disolvió en etanol (40 ml). A la solución, se le añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (20 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. La solución de reacción se neutralizó a pH 7 utilizando una solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico. El disolvente se retiró por destilación directamente. El producto A-3 en bruto obtenido se sometió a azeotropía con tolueno (100 ml) y se utilizó en la siguiente etapa sin ser purificado.

Etapa 3

20 Se añadieron HOBt (1,65 g, 12,2 mmol) y WSC HCl (2,34 g, 12,2 mmol) a temperatura ambiente a una solución en DMF (100 ml) del producto A-3 en bruto obtenido en la etapa anterior y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguida de extracción tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua tres veces y después se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se retiró por destilación y el aceite obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para su purificación. La elución se realizó primero con *n*-hexano-acetato de etilo (3:7, v/v) y después con acetato de etilo solamente. La fracción de interés se concentró y el aceite obtenido después se disolvió en acetato de etilo. La solución se cristalizó con diisopropil éter como disolvente pobre. Los cristales obtenidos se recogieron por filtración y se disolvieron de nuevo en acetato de etilo. La solución se recristalizó para obtener 1,84 g del compuesto A-4.

25 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,49 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,88-1,96 (1H, m), 2,13-2,26 (1H, m), 3,90-4,17 (4H, m), 4,42-4,47 (1H, m), 4,63 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,12-5,17 (1H, m), 5,17 (1H, d, J = 9,9 Hz), 5,33 (1H, d, J = 9,9 Hz), 6,77-6,87 (2H, m), 7,27-7,42 (4H, m), 7,59-7,62 (2H, m), 8,35 (1H, s), 10,41 (1H, t, J = 5,7 Hz).

Etapa 4

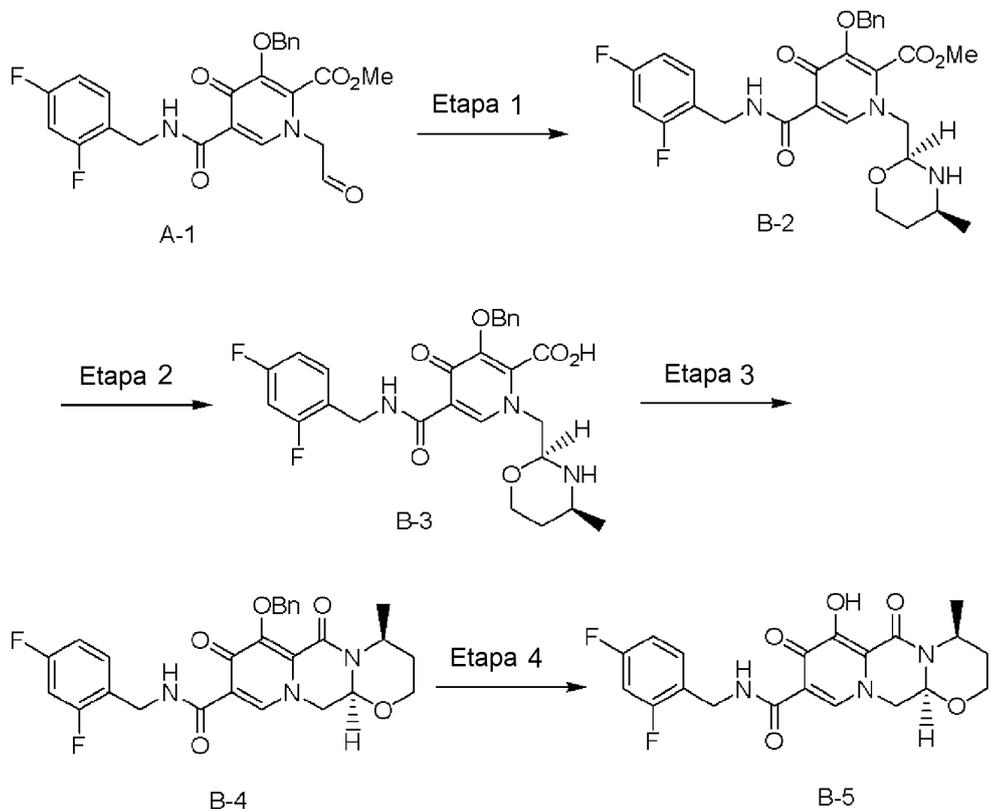
30 El compuesto A-4 se sometió a la reacción de desprotección de hidroxí descrita en la Etapa F del párrafo [0088] para

obtener el compuesto A-5.

RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 1,41 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,85-1,92 (1H, m), 1,50-1,75 (1H, m), 4,02-4,09 (3H, m), 4,28-4,34 (1H, m), 4,53 (2H, d, J = 5,7 Hz), 4,64 (1H, dd, J = 3,9 Hz, 12,6 Hz), 5,45 (1H, dd, J = 3,6 Hz, 9,3 Hz), 7,06 (1H, ddd, J = 2,7 Hz, 8,4 Hz, 8,4 Hz), 7,20-7,28 (1H, m), 7,35-7,42 (1H, m), 8,43 (1H, s), 10,37 (1H, t, J = 6,0 Hz), 12,37 (1H, s a).

5

Ejemplo 18



Se hizo reaccionar el compuesto A-1 con (S)-3-aminobutan-1-ol en la Etapa 1. El compuesto B-5 se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 17.

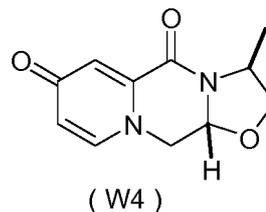
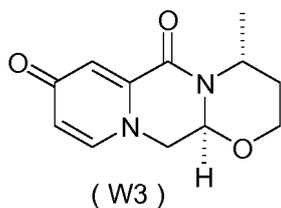
10 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,41 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,85-1,92 (1H, m), 1,50-1,75 (1H, m), 4,02-4,09 (3H, m), 4,28-4,34 (1H, m), 4,53 (2H, d, J = 5,7 Hz), 4,64 (1H, dd, J = 3,9 Hz, 12,6 Hz), 5,45 (1H, dd, J = 3,6 Hz, 9,3 Hz), 7,06 (1H, ddd, J = 2,7 Hz, 8,4 Hz, 8,4 Hz), 7,20-7,28 (1H, m), 7,35-7,42 (1H, m), 8,43 (1H, s), 10,37 (1H, t, J = 6,0 Hz), 12,37 (1H, s a).

Aplicabilidad industrial

15 El uso del procedimiento de producción de acuerdo con la presente invención puede reducir el número de etapas para producir compuestos que tienen actividad inhibidora de la integrasa del VIH desde, por ejemplo, las 16 a 11 etapas requeridas convencionalmente, a preferentemente 8 a 6 etapas. Por tanto, el procedimiento de producción de la presente invención es aplicable como un procedimiento de producción industrial eficiente y, como tal, tiene aplicabilidad industrial.

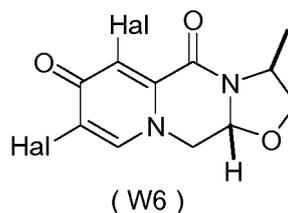
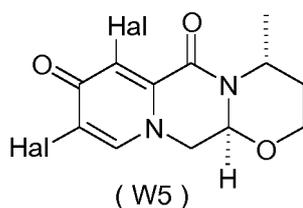
20

1-ol para obtener un compuesto mostrado por la fórmula (W3) o la fórmula (W4) o una sal del mismo:



y
(Etapa F)

5 hacer reaccionar un compuesto mostrado por la fórmula (W3) o la fórmula (W4) con un agente halogenante para obtener un compuesto mostrado por la fórmula (W5) o la fórmula (W6) o una sal del mismo:



en las que Hal es un átomo de halógeno.

10 2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^x es carbocilil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E.

3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^x es 2,4-difluorobencilo.

Figura 1

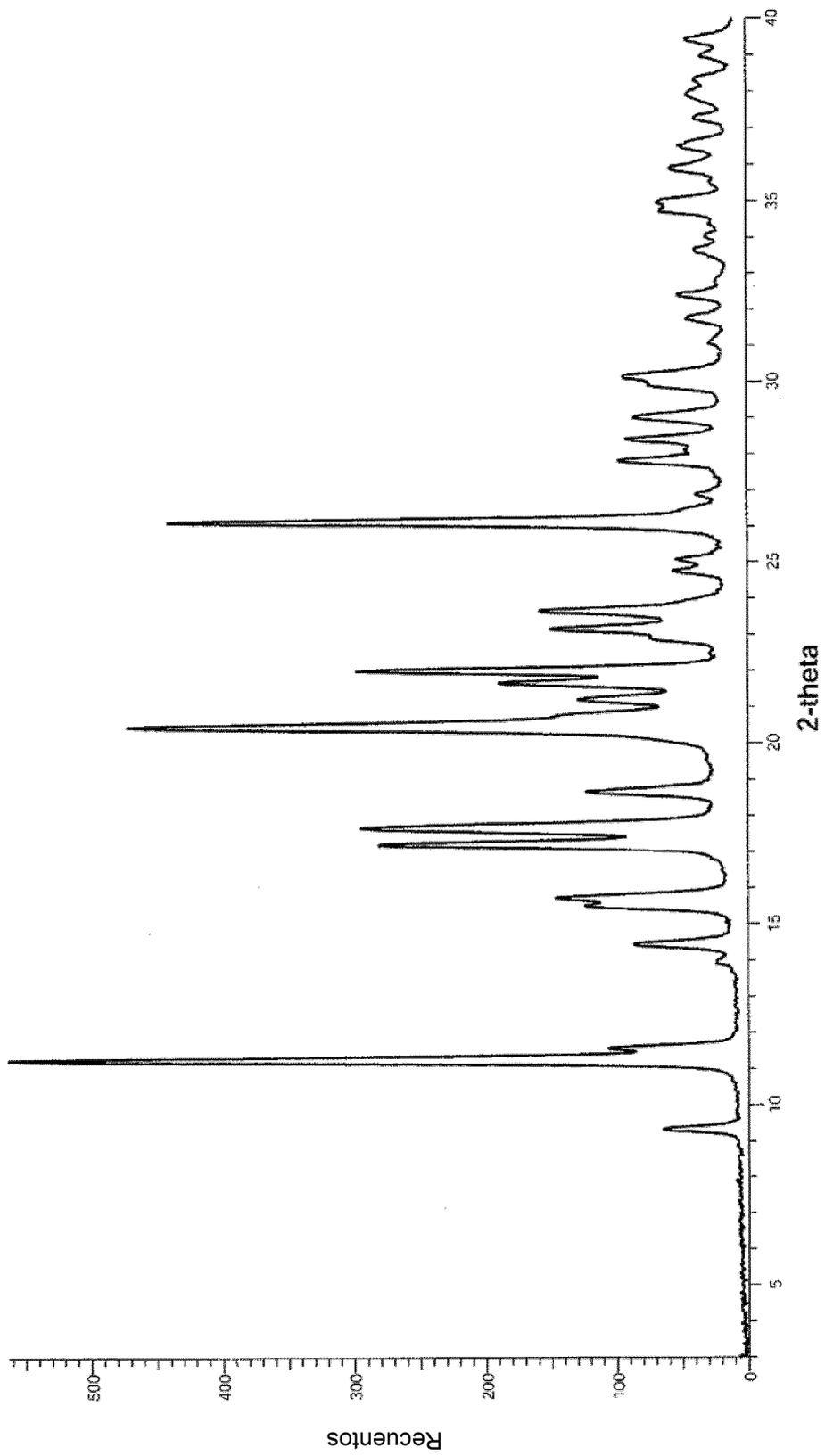


Figura 2

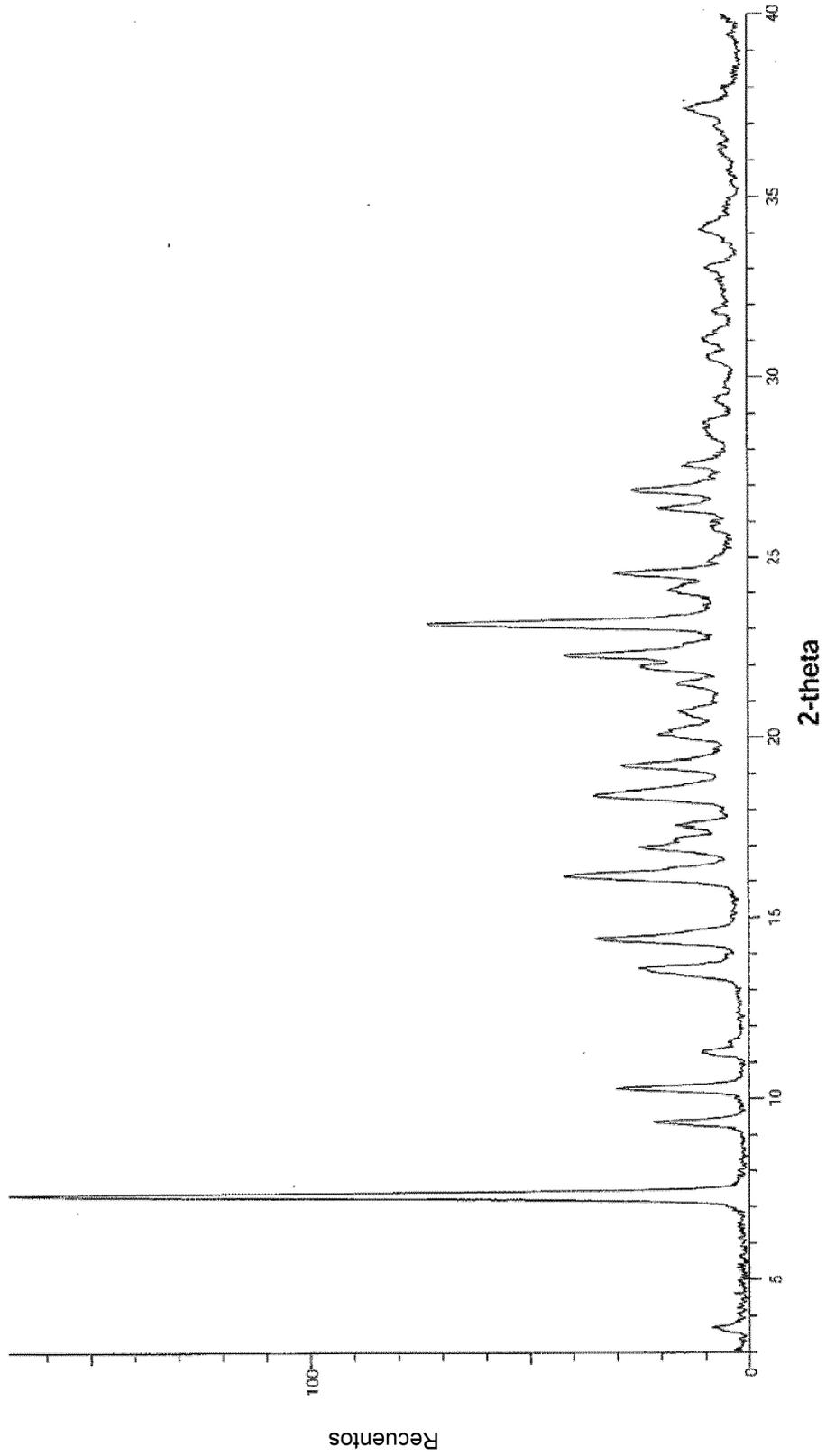


Figura 3

