



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 355 849**

51 Int. Cl.:
C07D 223/12 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07724154 .5**
96 Fecha de presentación : **11.04.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2010498**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.01.2009**

54 Título: **Síntesis de acilaminoalquenileno amidas útiles como antagonistas de sustancia P.**

30 Prioridad: **13.04.2006 GB 0607532**
23.05.2006 GB 0610244

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
31.03.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
31.03.2011

73 Titular/es: **NOVARTIS AG.**
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es: **Portmann, Robert**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

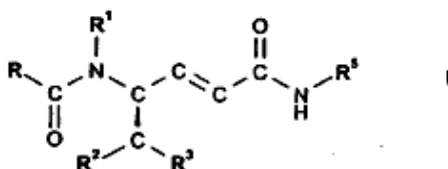
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Síntesis de acilaminoalquenileno amidas útiles como antagonistas de sustancia P.

Esta invención se relaciona con la preparación de compuestos orgánicos, particularmente un derivado de acilaminoalquilenileno amida de antagonista de sustancia P.

- 5 Más específicamente, la presente invención se relaciona con un proceso para preparar los compuestos de la fórmula I



o un solvato o hidrato de los mismos, donde

- 10 R es fenilo que es no sustituido o se sustituye por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo C₁-C₇, trifluorometilo, hidroxi y alcoxi C₁-C₇;

R¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₇;

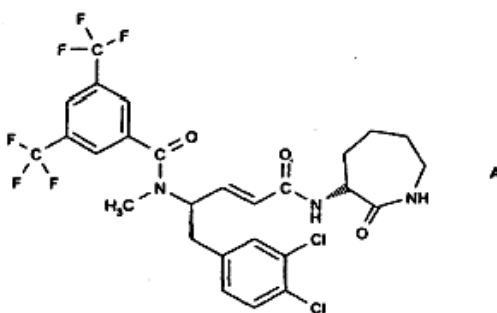
R² es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o fenilo que es no sustituido o se sustituye por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo C₁-C₇, trifluorometilo, hidroxi y alcoxi C₁-C₇;

- 15 R³ es fenilo que es no sustituido o se sustituye por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo C₁-C₇, trifluorometilo, hidroxi y alcoxi C₁-C₇, o R³ es naftilo, 1H-indol-3-ilo o 1- alquilo C₁-C₇-indol-3-ilo; y

R⁵ es cicloalquilo C₃-C₈, D-azacicloheptan-2-on-3-ilo o L-azacicloheptan-2-on-3-ilo.

Los compuestos de la fórmula I son útiles en el tratamiento de un número de afecciones asociadas con sustancia P y neurocinina.

- 20 La N-[(E)- (R)-1-(3,4-Dicloro-bencil)- 3-((R)- 2-oxo-azepan-3-ilcarbamoil)-alil] -N-metil- 3,5-bis- trifluorometil-benzamida es un compuesto particularmente preferido de la fórmula 1. Se conoce como N-[(R,R)- (E)-1-(3,4-diclorobencil)- 3-(2-oxoazepan-3-il)-carbamoil] -alil-N-metil-3,5-bis (trifluorometil)- benzamida y N-[(R)-epsilon-caprolactam-3-il] -amida de ácido (4R)-4- [N'-metil-N'-(3,5-bistrifluorometilbenzoil)- amino]-4-(3,4-diclorobencil)-but-2-enoico y tiene la estructura química de la fórmula A

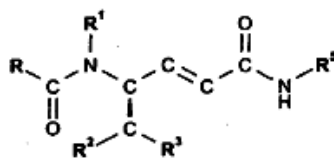


- 25 El compuesto de la fórmula A, especialmente el hemihidrato del mismo, es útil en el tratamiento de trastornos de motilidad funcionales de las vísceras, tales como síndrome del intestino irritable o dispepsia funcional, especialmente síndrome del intestino irritable con predominante diarrea.

- 30 Se pueden preparar los compuestos de la fórmula I utilizando el proceso descrito en la solicitud de patente internacional WO 98/07694.

Sin embargo la presente invención se relaciona con un proceso mejorado para preparar los compuestos de la fórmula I y solvatos e hidratos de los mismos, especialmente N-[(R)-epsilon-caprolactam-3-il] -amida de ácido (4R)-4- [N'-metil-N'-(3,5-bistrifluorometilbenzoil)-amino] -4-(3,4-diclorobencil)- but-2- enoico, con altos niveles de seguridad, higiene y facilidad de manejo. También se facilita el logro de buenos rendimientos en una escala de producción.

- 35 En un primer aspecto, la presente invención proporciona un proceso para preparar los compuestos de la fórmula I



o un solvato o hidrato de los mismos, donde

R es fenilo que es no sustituido o se sustituye por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno; alquilo C₁-C₇, trifluorometilo, hidroxilo y alcoxi C₁-C₇;

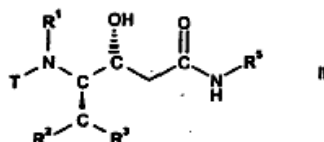
5 R¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₇;

R² es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o fenilo que es no sustituido o se sustituye por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo C₁-C₇, trifluorometilo, hidroxilo y alcoxi C₁-C₇;

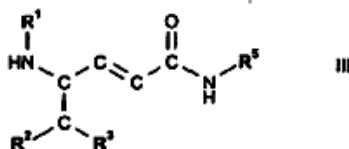
10 R³ es fenilo que es no sustituido o se sustituye por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo C₁-C₇, trifluorometilo, hidroxilo y alcoxi C₁-C₇, o R³ es naftilo, 1H-indol-3-ilo o 1- alquilo C₁-C₇-indol-3-ilo; y

R⁵ es cicloalquilo C₃-C₈, D-azacicloheptan-2-on-3-ilo o L-azacicloheptan-2-on-3-ilo, el proceso comprende las etapas de:

(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II

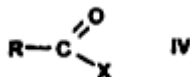


15 donde R¹, R², R³ y R⁵ son como se definió aquí anteriormente y T es un grupo protector BOC, con una base para formar un compuesto de la fórmula III



donde R¹, R², R³ y R⁵ son como se definió aquí anteriormente; y

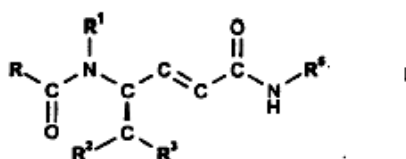
20 (b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula III donde R¹, R², R³ y R⁵ son como se definió aquí anteriormente con un compuesto de la fórmula IV



donde R es fenilo que es no sustituido o se sustituye por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo C₁-C₇, trifluorometilo, hidroxilo y alcoxi C₁-C₇, y X es halo, en la presencia de una base para formar un compuesto de la fórmula I, y

25 (c) opcionalmente, formar un solvato deseado o hidrato del mismo.

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona un proceso para preparar los compuestos de la fórmula I



o un solvato o hidrato de los mismos, donde

R es fenilo que es no sustituido o se sustituye por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo C₁-C₇, trifluorometilo, hidroxi y alcoxí C₁-C₇;

R¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₇;

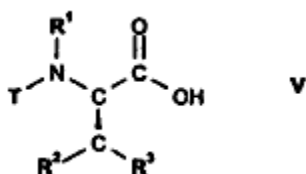
5 R² es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o fenilo que es no sustituido o se sustituye por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo C₁-C₇, trifluorometilo, hidroxi y alcoxí C₁-C₇;

R³ es fenilo que es no sustituido o se sustituye por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo C₁-C₇, trifluorometilo, hidroxi y alcoxí C₁-C₇, o R³ es naftilo, 1H-indol-3-ilo o 1- alquilo C₁-C₇-indol-3-ilo; y

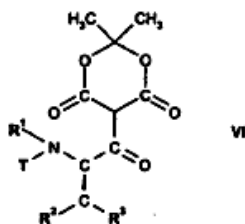
10 R⁵ es cicloalquilo C₃-C₈, D-azacicloheptan-2-on-3-ilo o L-azacicloheptan-2-on-3-ilo;

el proceso comprende las etapas de:

(i) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula V

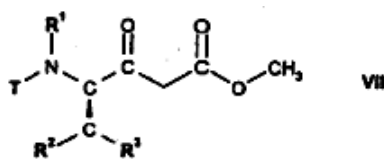


donde R¹, R² y R³ son como se definió aquí anteriormente y T es un grupo protector BOC con 2,2-dimetil- [1,3] dioxano-4,6- diona en la presencia de una base para formar un compuesto de la fórmula VI



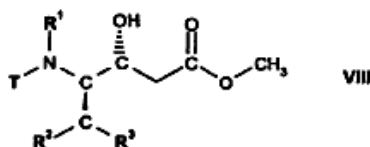
15 donde R¹, R² y R³ son como se definió aquí anteriormente y T es un grupo protector BOC;

(ii) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula VI donde R¹, R² y R³ son como se definió aquí anteriormente y T es un grupo protector Boc con metanol para dar un compuesto de la fórmula VII



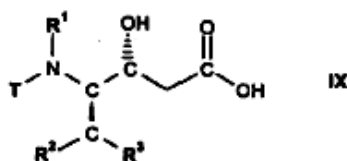
20 donde R¹, R² y R³ son como se definió aquí anteriormente y T es un grupo protector BOC;

(iii) reducir el compuesto de la fórmula VII donde R¹, R² y R³ son como se definió aquí anteriormente y T es un grupo protector BOC para formar un compuesto de la fórmula VIII



donde R¹, R² y R³ son como se definió aquí anteriormente y T es un grupo protector BOC;

25 (iv) hidrolizar el compuesto de la fórmula VIII donde R¹, R² y R³ son como se definió aquí anteriormente y T es un grupo protector BOC para dar el ácido carboxílico correspondiente de la fórmula IX



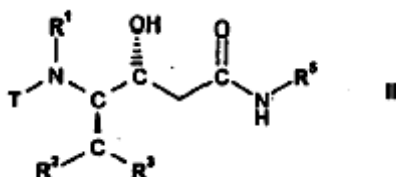
donde R^1 , R^2 y R^3 son como se definió aquí anteriormente y T es un grupo protector BOC;

(v) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula IX donde R^1 , R^2 y R^3 son como se definió aquí anteriormente y T es un grupo protector BOC con un compuesto de la fórmula X

5



donde R^5 es cicloalquilo C_3-C_8 , D-azacicloheptan -2-on-3-ilo o L-azacicloheptan -2-on-3-ilo para formar un compuesto de la fórmula II

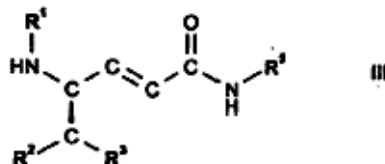


10

donde R^1 , R^2 y R^3 son como se definió aquí anteriormente y T es un grupo protector BOC y R^5 es cicloalquilo C_3-C_8 , D-azacicloheptan- 2-on-3-ilo o L-azacicloheptan -2-on-3-ilo;

(vi) opcionalmente, purificar el compuesto de la fórmula II donde R^1 , R^2 , R^3 y R^5 son como se definió aquí anteriormente y T es un grupo protector BOC;

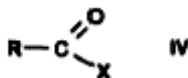
(vii) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula II donde R^1 , R^2 , R^3 y R^5 son como se definió aquí anteriormente y T es un grupo protector BOC, con una base para formar un compuesto de la fórmula III



15

donde R^1 , R^2 , R^3 y R^5 son como se definió aquí anteriormente;

(viii) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula III donde R^1 , R^2 , R^3 y R^5 son como se definió aquí anteriormente, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula IV



20

donde R es fenilo que es no sustituido o se sustituye por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo C_1-C_7 , trifluorometilo, hidroxilo y alcoxi C_1-C_7 , y X es halo, en la presencia de una base para formar un compuesto de la fórmula I donde R, R^1 , R^2 , R^3 y R^5 son como se definió aquí anteriormente; y

(ix) opcionalmente, formar un solvato deseado o hidrato del mismo.

Los términos utilizados en la especificación tienen los siguientes significados:

25

“Halógeno” o “halo” como se utiliza aquí denota un elemento que pertenece al grupo 17 (anteriormente grupo VII) de la Tabla Periódica de los Elementos, que puede ser, por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo. Preferiblemente el halógeno o halo es cloro o bromo, especialmente cloro.

“Alquilo C_1-C_7 ” como se utiliza aquí denota un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que comprende 1 a 7 carbonos, que puede ser, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo recto o ramificado, hexilo recto o ramificado o heptilo recto o ramificado.

30

“Alcoxi C₁-C₇” como se utiliza aquí denota un alquilo de cadena recta o de cadena ramificada ligado a O, que puede ser, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc- butoxi, pentoxi recto o ramificado, hexiloxi recto o ramificado, o heptiloxi recto o ramificado.

5 “Cicloalquilo C₃-C₈” como se utiliza aquí denota un anillo carbocíclico completamente saturado que tiene 3 a 8 átomos de carbono en el anillo, por ejemplo un grupo monocíclico tal como un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo, o un grupo bicíclico tal como bicicloheptilo o biciclooctilo. A través de esta especificación y en las reivindicaciones que siguen, a menos que contexto exija otra cosa, la palabra “comprenden”, o variaciones tales como “comprende” o “que comprende”, se entenderá que implica la inclusión de un entero establecido o etapa o grupo de enteros o etapas pero no la exclusión de cualquier otro entero o etapa o grupo de enteros o etapas.

10 De acuerdo con la fórmula I, se pueden incorporar los siguientes aspectos adecuados, preferidos, más preferidos, o mayormente preferidos de la invención independientemente, colectivamente o en cualquier combinación.

R es de forma adecuada fenilo que se sustituye por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo C₁-C₇, trifluorometilo, hidroxilo y alcoxi C₁-C₇. Cuando R es fenilo sustituido por alquilo C₁-C₇ este es de forma adecuada fenilo sustituido por alquilo C₁-C₄. Sin embargo cuando R es fenilo sustituido por alcoxi C₁-C₇ este es de forma adecuada fenilo sustituido por alcoxi C₁-C₄.

R es de forma más adecuada fenilo que se sustituye en una o dos posiciones, especialmente dos posiciones, por trifluorometilo. R es especialmente 3,5-bis- trifluorometil-fenilo.

R¹ es de forma adecuada alquilo C₁-C₇, de forma más adecuada alquilo C₁-C₄, pero de forma especialmente adecuada metilo.

20 R¹ es de forma adecuada hidrógeno o alquilo C₁-C₇.

R² es de forma adecuada hidrógeno.

R³ es de forma adecuada fenilo que se sustituye por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo C₁-C₇, trifluorometilo, hidroxilo y alcoxi C₁-C₇.

25 R³ es de forma más adecuada fenilo que se sustituye en una o dos posiciones, especialmente dos posiciones, por halo, especialmente cloro. R³ es de forma especialmente adecuada 3,4-dicloro -fenilo.

R⁵ es de forma adecuada D-azacicloheptan -2-on-3-ilo.

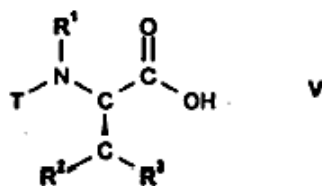
30 Los compuestos de la fórmula I o compuestos intermedios que se utilizan para preparar los compuestos de la fórmula I pueden ser compuestos etiquetados isotópicamente farmacéuticamente aceptables de la fórmula I o compuestos intermedios etiquetados isotópicamente que se utilizan para preparar los compuestos de la fórmula I respectivamente en donde uno o más átomos se reemplazan por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa o número de masa atómica diferente de la masa o número de masa atómica encontrado usualmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos adecuados para inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno por ejemplo ²H y ³H, carbono por ejemplo ¹¹C, ¹³C y ¹⁴C, cloro por ejemplo ³⁶Cl, flúor por ejemplo ¹⁸F, yodo por ejemplo ¹²³I y ¹²⁵I, nitrógeno por ejemplo ¹³N y ¹⁵N, oxígeno por ejemplo ¹⁵O, ¹⁷O y ¹⁸O, y azufre por ejemplo ³⁵S.

35 Ciertos compuestos etiquetados isotópicamente de la fórmula I, por ejemplo aquellos que incorporan un isótopo radioactivo, son útiles en los estudios de distribución de fármaco y/o tejido de sustrato. Los isótopos radioactivos tritio (³H) y carbono-14 (¹⁴C) son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y medios de detección listos. La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (²H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo vida media in vivo incrementada o requerimientos de dosificación reducidos, y por lo tanto se puede preferir en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos que emiten positrón, tales como ¹¹C, ¹⁸F, ¹⁵O, y ¹³N puede ser útil en los estudios de Topografía de Emisión de Positrón (PET) para examinar la ocupación del receptor de sustrato.

40 Los compuestos etiquetados isotópicamente de la fórmula I o compuestos que se etiquetan isotópicamente de los compuestos intermedios que se utilizan para preparar los compuestos de la fórmula I se pueden lograr generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por aquellos expertos en la técnica o mediante procesos análogos a aquellos descritos en los ejemplos acompañantes utilizando un reactivo etiquetado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no etiquetado utilizado previamente.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en donde el disolvente de cristalización se puede sustituir isotópicamente por ejemplo D₂O, d₆-acetona o d₆-DMSO.

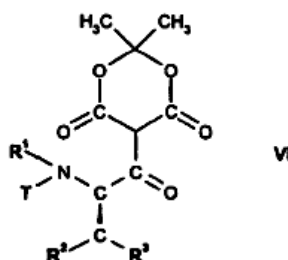
50 Se pueden preparar los compuestos de la fórmula I a partir de un compuesto de la fórmula V



donde R^1 , R^2 y R^3 son como se definió aquí anteriormente y T es un grupo protector BOC al llevar a cabo el siguiente proceso multietapa.

- 5 En las etapas 1 y 2 del proceso, un compuesto de la fórmula V como se definió anteriormente se alarga mediante dos átomos de carbono.

En la primera de estas etapas un compuesto de la fórmula V donde R^1 , R^2 y R^3 son como se definió aquí anteriormente y T es un grupo protector BOC se hace reaccionar con 2,2-dimetil- [1,3] dioxano-4,6- diona (ácido de meldrum) en la presencia de una base para formar los compuestos de la fórmula VI



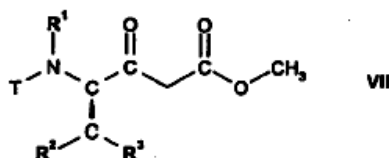
- 10 donde R^1 , R^2 y R^3 son como se definió aquí anteriormente y T es un grupo protector BOC o de forma análoga por ejemplo como se describe aquí adelante en los Ejemplos.

Esta etapa se lleva a cabo de forma adecuada en la presencia de una base, por ejemplo dimetil- piridin-4-il- amina. Se lleva a cabo convenientemente en un disolvente orgánico, por ejemplo tolueno. La temperatura de reacción puede ser, por ejemplo, de temperatura ambiente a 60° C. preferiblemente de 25° C a 35° C.

- 15 El grupo protector T es de forma adecuada t-butoxicarbonilo o BOC.

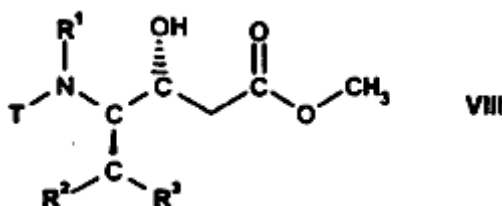
En el proceso descrito en la WO 98/07694 para preparar los compuestos de la fórmula I se obtiene sustancia de fármaco al separar dos diastereoisómeros de un intermedio de etapa tardía. Esto involucra perder más de la mitad del material. Partiendo del presente proceso con un compuesto ópticamente activo se evita este problema proporcionando así una mejora significativa en la producción y menos residuos.

- 20 En la etapa de proceso 2 el compuesto de la fórmula VI donde R^1 , R^2 y R^3 son como se definió aquí anteriormente y T es un grupo protector BOC se hace reaccionar con metanol, preferiblemente en la ausencia de agua, para dar un compuesto de la fórmula VII



- 25 donde R^1 , R^2 y R^3 son como se definió aquí anteriormente y T es un grupo protector BOC o de forma análoga por ejemplo como se describe aquí adelante en los Ejemplos.

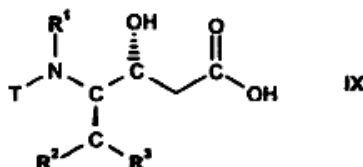
En la etapa de proceso 3 el compuesto de la fórmula VII donde R^1 , R^2 y R^3 son como se definió aquí anteriormente y T es un grupo protector BOC se reduce para dar el compuesto (R)- hidroxí correspondiente, es decir un compuesto de la fórmula VIII



5 donde R^1 , R^2 y R^3 son como se definió aquí anteriormente y T es un grupo protector BOC. La reacción se lleva a cabo utilizando procedimientos conocidos para reducir cetonas o de forma análoga por ejemplo como se describe aquí adelante en los Ejemplos. La reacción se lleva a cabo convenientemente en una mezcla de disolventes orgánicos, por ejemplo éter de terc- butil metilo y metanol, y agua. El agente de reducción es de forma adecuada borohidruro de sodio. La reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente, pero de forma adecuada de 15° C a 25° C.

El compuesto (R)- hidroxí obtenido tiene configuración derecha para la última formación del enlace trans doble.

En la etapa de proceso 4 el compuesto de la fórmula VIII donde R^1 , R^2 y R^3 son como se definió aquí anteriormente y T es un grupo protector BOC se hidroliza para dar el ácido carboxílico correspondiente es decir un compuesto de la fórmula IX



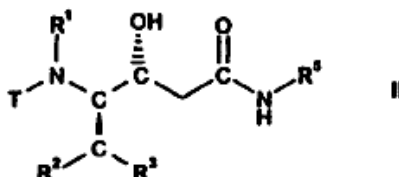
10

15 donde R^1 , R^2 y R^3 son como se definió aquí anteriormente y T es un grupo protector BOC. La reacción se lleva a cabo utilizando procedimientos conocidos para hidrolizar ésteres para formar ácidos carboxílicos o de forma análoga por ejemplo como se describe aquí adelante en los Ejemplos. La reacción se lleva a cabo convenientemente en una mezcla de un disolvente orgánico soluble en agua, por ejemplo éter de terc- butil metilo y metanol, y agua. El agente de hidrolización es de forma adecuada una base fuerte tal como monohidrato de hidróxido de litio. La reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente, pero preferiblemente de 15° C a 25° C.

En la etapa de proceso 5 el compuesto de la fórmula IX donde R^1 , R^2 y R^3 son como se definió aquí anteriormente y T es un grupo protector BOC se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula X



20 donde R^5 es cicloalquilo C_3-C_8 , D-azacicloheptan -2-on-3-ilo o L-azacicloheptan -2-on-3-ilo para formar un compuesto de la fórmula II

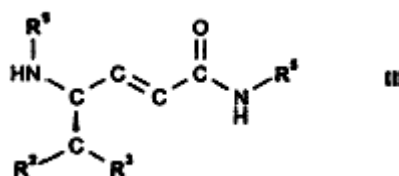


25 donde R^1 , R^2 y R^3 son como se definió aquí anteriormente y T es un grupo protector BOC y R^5 es cicloalquilo C_3-C_8 , D-azacicloheptan- 2-on-3-ilo o L-azacicloheptan -2-on-3-ilo.

La reacción se lleva a cabo utilizando procedimientos conocidos para hacer reaccionar ácidos carboxílicos con aminas para formar derivados de amida o de forma análoga por ejemplo como se describe aquí adelante en los Ejemplos. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente orgánico, por ejemplo N-N-dimetilformamida. La reacción se lleva a cabo de forma adecuada a temperatura ambiente, pero preferiblemente de 15° C a 25° C.

30 En la etapa de proceso 6 se purifica el compuesto de la fórmula II, es decir se remueven los isómeros no deseados. De forma sorprendente, esto se logra simplemente al agitar en un disolvente orgánico, por ejemplo éter de t-butil metilo, de temperatura ambiente a 60° C, de forma adecuada 45° C a 55° C, pero de forma especialmente adecuada aproximadamente 50° C, para dar un producto de alta pureza.

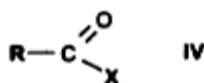
En la etapa de proceso 7 el compuesto de la fórmula II donde R^1 , R^2 , R^3 y R^5 son como se definió aquí anteriormente y T es un grupo protector BOC se hace reaccionar con una base para formar un compuesto de la fórmula III



5 donde R^1 , R^2 , R^3 y R^5 son como se definió aquí anteriormente. Normalmente, en los beta-hidroxi ésteres o amidas, el grupo hidroxilo primero tiene que ser transformado en un grupo saliente antes de eliminación inducida por base bajo formación del enlace trans doble. Sin embargo, de forma sorprendente, en el proceso 7 el enlace trans doble se introduce en una remoción simultánea inducida por base de una etapa, en ambos, el grupo funcional (R)-hidroxi y BOC. Adicionalmente, el compuesto de isómero correspondiente que tiene el grupo hidroxilo en la configuración (S), no experimenta esta reacción.

10 La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente orgánico, por ejemplo tetrahidrofurano. La temperatura de reacción puede ser, por ejemplo, de -10°C a 10°C , de forma adecuada de -5°C a 5°C , pero de forma especialmente adecuada de -2°C a 2°C . Las condiciones de reacción dadas se optimizan para mantener la formación de subproductos en un bajo nivel: con bases más fuertes que por ejemplo etóxido de sodio en etanol, se observa más formación de enlace cis, cambio del enlace doble para formar la ene-amina y epimerización del grupo funcional caprolactama. Con bases más débiles, se alcanzan tiempos de reacción largos y solo conversión parcial.

En la etapa de proceso 8 el compuesto de la fórmula III donde R^1 , R^2 , R^3 y R^5 son como se definió aquí anteriormente, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula IV



donde R es fenilo que es no sustituido o se sustituye por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo C_1 - C_7 , trifluorometilo, hidroxi y alcoxi C_1 - C_7 , y X es halo, de forma adecuada cloro, en la presencia de una base para formar un compuesto de la fórmula I donde R, R^1 , R^2 , R^3 y R^5 son como se definió aquí anteriormente o una sal del mismo.

20 La reacción se lleva a cabo utilizando procedimientos conocidos para hacer reaccionar aminas con haluros de acilo para formar derivados de amida o de forma análoga por ejemplo como se describe aquí adelante en los Ejemplos. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente orgánico, por ejemplo éter de terc- butil metilo, y la base es por ejemplo trietilamina. La temperatura de reacción puede ser, por ejemplo, de -10°C a 20°C , de forma adecuada de -5°C a 15°C , pero de forma especialmente adecuada de 0°C a 5°C .

25 En la etapa de proceso 9, una etapa opcional, el compuesto de la fórmula I donde R, R^1 , R^2 , R^3 y R^5 son como se definió aquí anteriormente se cristaliza en un disolvente adecuado para dar el compuesto libre, solvato o hidrato.

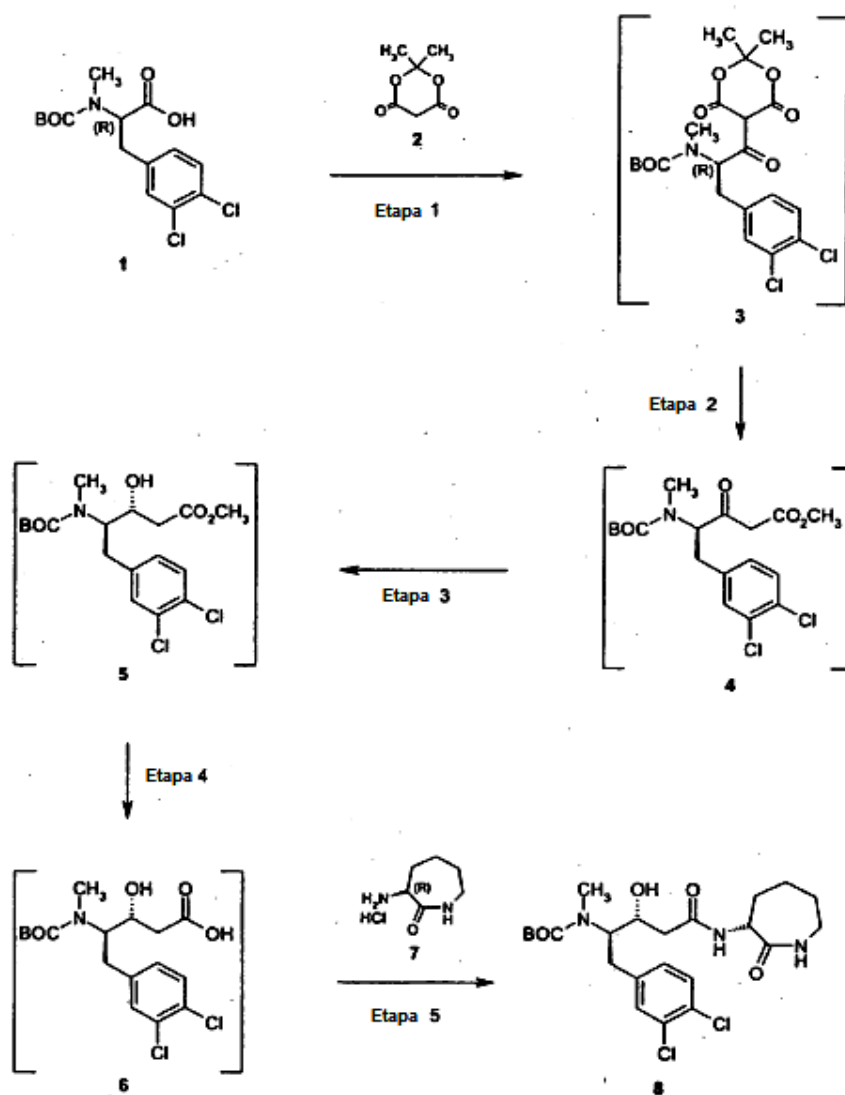
30 Se pueden obtener los compuestos de la fórmula I en la forma del compuesto libre, un hidrato o solvato del mismo que contiene un disolvente utilizado para la cristalización. Por ejemplo cuando el compuesto de la fórmula I es el compuesto de la fórmula A este se cristaliza a partir de metanol y agua para producir un hemihidrato de sustancia de fármaco.

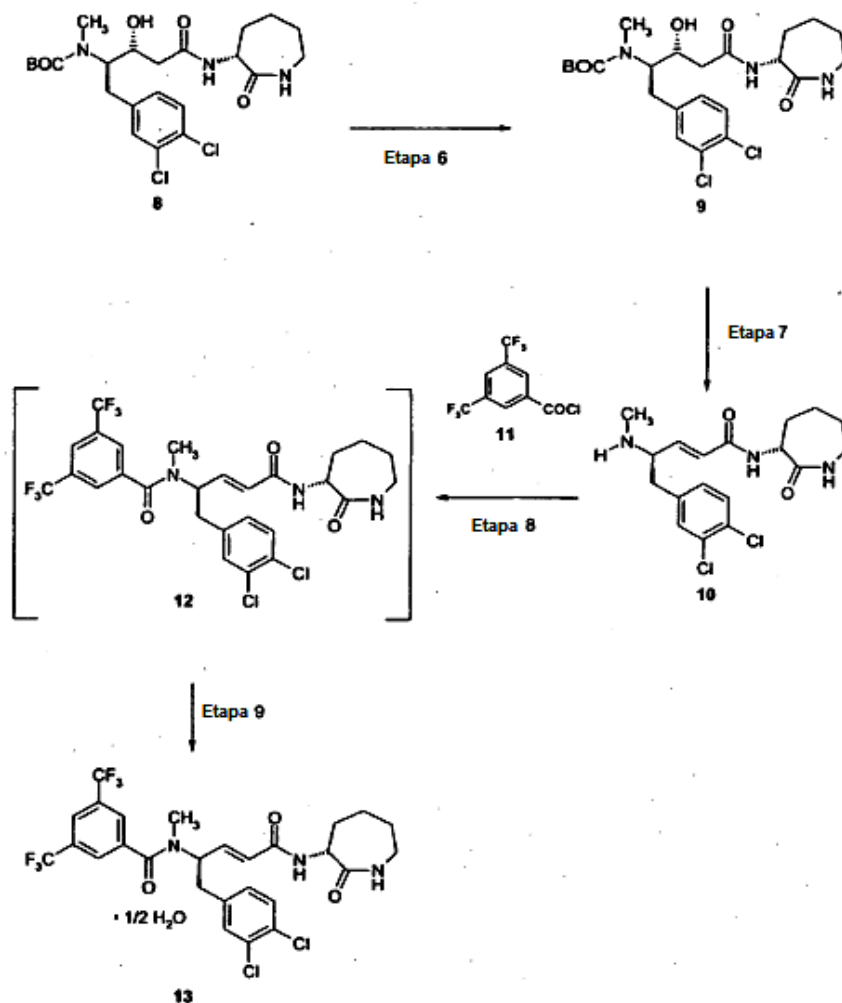
La invención se ilustra mediante el siguiente Ejemplo.

EJEMPLO

Preparación de hemihidrato de N-[(E)- (R)-1-(3,4-Dicloro-bencil)-3-((R) -2-oxo-azepan-3-ilcarbamoil)-alil] -N-metil-3,5-bis(trifluorometil)- benzamida

35 El hemihidrato de N-[(E)- (R)-1- (3,4-Dicloro-bencil)- 3-((R)- 2-oxo-azepan-3-ilcarbamoil)-alil] -N-metil- 3,5-bis-trifluorometil- benzamida se prepara mediante el siguiente proceso. Se ejecutan todas las reacciones bajo una atmósfera de nitrógeno.





Etapas 1 + 2: éster de metilo de ácido (R)-4- (terc- Butoxicarbonil-metil-amino) -5-(3,4-dicloro-fenil)-3-oxo-pentanoico (4)

Una solución de 1,3-diciclohexilcarbodiimida (2.9011 g, 13.9 mmol) en tolueno (3 ml) se agrega a una mezcla agitada de ácido (R)-2-(terc- butoxicarbonil -metil-amino)-3- (3,4-dicloro-fenil)- propionico (1, 4.179 g, 12 mmol), 2,2-dimetil- [1,3] dioxano-4,6- diona (2, 1.7815 g, 12.36 mmol) y dimetil- piridin-4-il-amina (2.0943 g, 16.8 mmol) en tolueno (32 ml) a 29-31° C durante un periodo de aproximadamente 1 hora. Se utiliza tolueno (1 ml) para enjuagar. La agitación a 29-31° C se continúa durante aproximadamente 3 horas. Después de enfriamiento a ca. 0° C, se agrega 25% p/p de una solución de hidrógeno sulfato de potasio (aproximadamente 9 ml) a la suspensión a -2° C/2° C, hasta que se alcanza pH 2-3. Se detiene la agitación y las capas se dejan separar. La mezcla se agita lentamente y se filtra en frío (0-5° C) y la torta de filtro se enjuaga con tolueno (12 ml, 0-5° C). Las capas del filtrado se dejan separar a aproximadamente 0-5° C. La capa acuosa, inferior se separa. La capa orgánica, superior, que contiene el intermedio éter de terc- butilo de ácido [(R)-1-(3,4-dicloro-bencil) -2-(2,2-dimetil-4,6-dioxo- [1,3] dioxan-5-il) -2-oxo-etil] - metilcarbámico (3) se pasa a través de un filtro cargado con sulfato de sodio anhidro (5 g) a 0-5° C y el filtrado se agrega a un reactor, que contiene metanol (18 ml, 20-25° C). La torta de filtro se enjuaga con tolueno (5 ml) y el filtrado también se agrega al reactor. La solución resultante se calienta (la temperatura de manto ca. 68° C) y se agita a aproximadamente 63° C durante aproximadamente 4 horas, luego se concentra a una temperatura de manto de aproximadamente 50° C bajo presión reducida para obtener un residuo aceitoso, que se disuelve en éter de terc- butil metilo (24 ml) a presión normal y una temperatura de manto de ca. 50° C, luego se concentra de nuevo bajo presión reducida para obtener éster de metilo de ácido (R)-4-(terc- butoxicarbonil- metil-amino)-5- (3,4-dicloro- fenil)-3-oxo-pentanoico (4) como un residuo aceitoso. El residuo se disuelve de nuevo en éter de terc butil metilo (24 ml) a presión normal y una temperatura de manto de 50° C, luego se enfría a 18-22° C y se utiliza como tal en la siguiente etapa

Etapa 3: éster de metilo de ácido (3R,4R)-4-(terc- Butoxicarbonil -metil-amino)-5- (3,4-dicloro-fenil)-3-hidroxi-pentanoico (5)

Se agrega borohidruro de sodio (0.227 g, 6 mmol) a la solución agitada de éster de metilo de ácido (R)-4-(terc- butoxicarbonil- metil-amino)- 5- (3,4-dicloro-fenil)-3-oxo- pentanoico (4) en éter de terc- butil metilo a 18-22° C. Se agrega agua (3 ml) durante un periodo de aproximadamente 20 minutos a 18-22° C, luego se continúa la agitación durante

aproximadamente 15 minutos. Se agrega metanol (3 ml) durante un periodo de aproximadamente 30 minutos a 18-22° C, luego se continúa la agitación durante aproximadamente 30 minutos para dar una solución de éster de metilo de ácido (3R,4R)-4-(terc- Butoxicarbonil -metil-amino)-5- (3,4-dicloro-fenil)-3-hidroxi- pentanoico (5), que se utiliza como tal en la siguiente etapa.

5 Etapa 4: ácido (3R,4R)-4-(terc- Butoxicarbonil -metil-amino)-5- (3,4-dicloro-fenil)-3-hidroxi- pentanoico (6)

Se agrega agua (3 ml) a la mezcla de reacción agitada que contiene éster de metilo de ácido (3R,4R)-4-(terc- butoxycarbonil-metil-amino)- 5-(3,4-dicloro-fenil) -3-hidroxi -pentanoico (5) a 18-22° C, luego se agrega monohidrato de hidróxido de litio (0.755 g, 18 mmol). La agitación a 18-22° C se continúa durante aproximadamente 2 horas. Se agrega ácido clorhídrico (aproximadamente 12.6 ml de 2 N, 25.2 mmol)) durante un periodo de aproximadamente 30 minutos, hasta que se obtiene pH 1.7-2.2. Se agrega tolueno (12 ml) a la mezcla agitada y la agitación a 18-22° C se continúa durante aproximadamente 10 minutos. Se detiene la agitación y las capas se dejan separar. La capa acuosa, inferior se separa y la capa orgánica, superior se extrae con agua (12 ml). Se detiene la agitación y la capa acuosa, inferior se separa. La capa orgánica se filtra sobre un filtro cargado con sulfato de sodio anhidro (3 g) con el fin de remover los restos del agua y 1,3-diciclohexil urea, lo último que se origina a partir de la etapa 1. La torta de filtro se enjuaga con tolueno (2 ml), luego se agrega N,N- dimetilformamida (12 ml) al filtrado. La solución resultante se concentra al destilar tolueno a una temperatura de manto de aproximadamente 50° C bajo presión reducida, hasta que el volumen del residuo es aproximadamente 14 ml. Esta solución resultante, que contiene ácido (3R,4R)-4-(terc- butoxycarbonil-metilamino) -5-(3,4-dicloro-fenil)-3- hidroxi-pentanoico (6) se utiliza como tal en la siguiente etapa.

20 Etapa 5: éster de terc- butilo de ácido [(1R,2R)-1-(3,4-Dicloro-bencil) -2-hidroxi-3-((R) -2-oxo-azepan -3-ilcarbamoil)-propil] -metil- carbámico (8)

Se agrega trietilamina (1.396 g = 1.91 ml, 13.8 mmol) a una mezcla agitada de clorhidrato de (R)-3-amino-azepan-2-ona (7) en N,N-dimetilformamida (12 ml) a 18-22° C, luego se continúa la agitación durante aproximadamente 1 hora. Se agrega hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (2.113 g, 13.8 mmol) a 18-22° C a la mezcla agitada, seguido por la solución de ácido (3R,4R)- 4-terc- butoxycarbonilmetil-amino)-5- (3,4-dicloro- fenil)-3-hidroxi- pentanoico (6) en N,N-dimetilformamida. Se utiliza N, N-dimetilformamida (2 ml) para enjuagar. La mezcla se enfría a 0-5° C, luego se agrega 1,3- diciclohexilcarbodiimida (2.847 g, 13.8 mmol), seguido por N,N-dimetilformamida (1.5 ml), utilizado para enjuagar. La agitación a aproximadamente 0-5° C se continúa durante aproximadamente 1 hora, luego la mezcla se calienta a aproximadamente 18-22° C y se agita a esa temperatura durante aproximadamente 20 horas. Los sólidos precipitados se remueven mediante filtración y la torta de filtro se enjuaga con N,N-dimetilformamida (12 ml). El filtrado se concentra a una temperatura de manto de aproximadamente 60° C bajo presión reducida, hasta que se obtiene un concentrado de aproximadamente 19.5 g. La suspensión resultante se enfría a aproximadamente 20-25° C, luego se agrega una solución acuosa de hidrógeno carbonato de potasio (1.92 g, 19.17 mmol) en agua (32 ml) durante un periodo de aproximadamente 20 minutos bajo evolución de dióxido de carbono para dar una suspensión. Los sólidos precipitados se aíslan mediante filtración, se enjuagan con agua (24 ml) y se seca en vacío a aproximadamente 60° C a peso constante para producir éster de terc- butilo de ácido [(1R,2R)-1- (3,4-dicloro-bencil) -2-hidroxi-3-((R)-2- oxo-azepan-3-ilcarbamoil) -propil] -metil- carbámico (8) (6.019 g, 99.8% de teoría basado en ácido (R)- 2-(terc- butoxycarbonil-metil-amino)-3-(3,4-dicloro- fenilpropionico (1).

Etapa 6: éster de terc- butilo de ácido [(1R,2R)-1-(3,4-Dicloro-bencil) -2-hidroxi-3-((R) -2-oxo-azepan -3-ilcarbamoil)-propil] -metil- carbámico (9)

Se agrega éster de terc- butilo de ácido [(1R,2R)-1-(3,4-Dicloro-bencil) -2-hidroxi-3-((R) -2-oxo-azepan -3-ilcarbamoil)-propil] -metil- carbámico (8) (6.019 g) a éter de terc- butil metilo agitado (35 ml) a aproximadamente 20-25° C. La mezcla se calienta a aproximadamente 50-52° C y se agita a esa temperatura durante aproximadamente 1 hora. La suspensión se enfría a aproximadamente 0-5° C y se agita a esa temperatura durante aproximadamente 1 hora. Los sólidos precipitados se aíslan mediante filtración, se enjuagan con éter de terc- butil metilo (24 ml) y se secan en vacío a aproximadamente 70° C a peso constante para producir éster de terc- butilo de ácido [(1R,2R)-1- (3,4-dicloro-bencil) -2-hidroxi-3-((R) -2-oxo-azepan-3-ilcarbamoil)-propil] -metil-carbámico (9) (4.2625 g, 70.7% de teoría basado en ácido (R)- 2-(terc- butoxycarbonil -metil-amino)-3- (3,4-dicloro-fenil- propiónico (1). Pureza: 98.5% de área (hplc). El producto se purifica adicionalmente mediante cristalización a partir diclorometano/éter de terc- butil metilo: p.f. 186.8-187.4° C, MS-ES⁺: (MNa)⁺ = 524 (³⁵Cl₂), [α]_D²⁰ = + 17.24° (etanol 94%).

50 Etapa 7: ((R)-2-oxo- azepan-3-il)-amida de ácido (E)- (R)-5-(3,4-Dicloro -fenil)-4-metilamino-pent-2- enoico (10)

Una mezcla agitada de éter de terc- butilo de ácido [(1R,2R)-1- (3,4-dicloro-bencil)-2- hidroxi-3-((R)-2-oxo-azepan-3-il-carbamoil)-propil] - metil- carbámico (9) (1.005 g, 2.0 mmol) y tetrahidrofurano (12 ml) se enfría a -2° C/2° C, luego se agrega 21% en peso de una solución de etóxido de sodio en etanol (1.5 ml, 4.0 mmol) a -2° C/2° C durante un periodo de aproximadamente 20 minutos. La solución resultante se agita a aproximadamente 0° C durante aproximadamente 4.5 horas, luego se agrega 5% en peso de una solución de hidrógeno carbonato de potasio acuosa (0.253 g, 2.53 mmol en 4.81 g agua) a aproximadamente 0° C durante un periodo de aproximadamente 10 minutos. Se eleva la temperatura a aproximadamente 20° C, luego se agrega tolueno (17 ml). Después de agitar la mezcla durante aproximadamente 16 horas a ca. 20° C, se detiene la agitación y las capas se dejan separar. La capa acuosa, inferior se separa y la capa orgánica se extrae con agua (3.5 ml). La capa orgánica se concentra a una temperatura de manto de

60° C bajo presión reducida, hasta que se obtienen aproximadamente 10 g de residuo, que origina el producto para cristalizar. Después de agitar a 60° C durante aproximadamente 10 minutos, se continúa la destilación, hasta que se obtiene un residuo de aproximadamente 5 g. Se agrega agua (0.36 ml) y la agitación a 60° C se continúa durante aproximadamente 30 minutos. La mezcla se enfría a aproximadamente 0° C durante un periodo de ca. 30 minutos, luego se continúa la agitación a esa temperatura durante aproximadamente 2 horas. Los sólidos precipitados se aíslan mediante filtración y la torta de filtro se enjuaga con tolueno (3 ml). Después de secado a aproximadamente 60° C en vacío a peso constante, se obtiene ((R)-2-oxo-azepan-3-il)-amida de ácido (E)- (R)-5-(3,4-dicloro-fenil)-4- metilamino-pent-2- enoico (10) (0.580 g, 75.5% de teoría basado en (9): p.f. 153-158° C, MS-ES⁺: (MH)⁺ = 384 (³⁵Cl₂), [α]_D²⁰ = -80.4° (etanol).

10 Etapa 8: N-[(E)- (R)-1-(3,4-Dicloro-bencil) -3-((R)-2-oxo-azepan-3-ilcarbamoyl) -alil] -N-metil-3,5-bis-trifluorometilbenzamida (12)

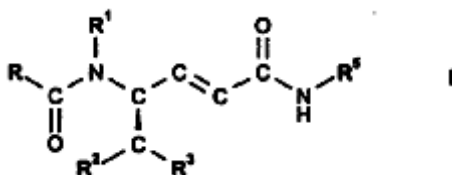
Una mezcla agitada de ((R)-2-oxo-azepan-3- il)-amida de ácido (E)- (R)-5-(3,4-dicloro-fenil)-4 -metilamino-pent-2- enoico (10) (1.1529 g, 3 mmol) en éter de terc- butil metilo (10 ml) se enfría a aproximadamente 0° C. Se agrega cloruro de 3,5-bis- trifluorometilbenzoilo (0.87 g = 0.57 ml, 3.15 mmol) a 0-5° C durante un periodo de aproximadamente 15 minutos seguido por trietilamina (0.319 g = 0.44 ml, 3.15 mmol), que se agrega a aproximadamente 0-5° C durante un periodo de aproximadamente 30 minutos. La agitación a 0-5° C se continúa durante aproximadamente 10 minutos, luego la mezcla se calienta a 20-25° C durante un periodo de aproximadamente 30 minutos. Los sólidos precipitados se remueven mediante filtración y la torta de filtro se enjuaga con éter de terc- butil metilo (5 ml). El filtrado se agita y se agrega metanol (3 ml). La solución se concentra al destilar a una temperatura de manto de aproximadamente 50° C bajo presión reducida, hasta que se obtiene un residuo de aproximadamente 10.5 ml. Se agrega metanol (8.5 ml) y la solución se concentra de nuevo al destilar a una temperatura de manto de aproximadamente 50° C bajo presión reducida, hasta que se obtiene un residuo de aproximadamente 10.5 ml. De nuevo, se agrega metanol (8.5 ml) y la solución se concentra al destilar a una temperatura de manto de aproximadamente 50° C bajo presión reducida, hasta que se obtiene un residuo de aproximadamente 10.5 ml. La solución que contiene N-[(E)- (R)-1-(3,4-dicloro-bencil)-3-((R)-2-oxo-azepan-3-ilcarbamoyl)-alil] -N-metil-3,5-bis- trifluorometil- benzamida (12) se enfría a 18-22° C y se utiliza como tal en la siguiente etapa.

Etapa 9: hemihidrato de N-[(E)- (R)-1-(3,4-Dicloro- bencil)-3-((R)-2-oxo-azepan-3-ilcarbamoyl)-alil] -N-metil-3.5-bis- trifluorometilbenzamida (13)

Se agrega agua (2.6 ml) a la solución agitada (10.5 ml) de N-[(E)- (R)-1-(3,4-dicloro-bencil)-3-((R)-2-oxoazepan-3-ilcarbamoyl)-alil] -N-metil-3,5-bis- trifluorometil-benzamida (12) en metanol a aproximadamente 18-22° C, después de lo cual inicia la cristalización. Después de agitar durante aproximadamente 10 minutos, se agrega agua (1 ml) a 18-22° C durante un periodo de aproximadamente 20 minutos. La agitación a 18-22° C se continúa durante 2 horas. Los sólidos precipitados se aíslan mediante filtración y la torta de filtro se enjuaga con una mezcla de metanol y agua (2 ml + 1 ml), seguida por agua (3 ml). Los sólidos se secan a 30° C en vacío a peso constante para producir hemihidrato de N-[(E)- (R)-1-(3,4-diclorobencil) -3-((R)-2-oxo-azepan-3-ilcarbamoyl)-alil] -N-metil- 3,5-bis- trifluorometil-benzamida (13) [1.6241b = 85.5% de teoría basado en ((R)-2-oxo-azepan-3-il)-amida de ácido (E)- (R)-5-(3,4-diclorofenil)- 4-metilamino-pent -2- enoico (10)], p.f. 127-131° C, sinterización > 123° C, MSES⁺: (MH)⁺ = 624 (³⁵Cl₂), [α]_D²⁰ = + 40.6 ° (metanol).

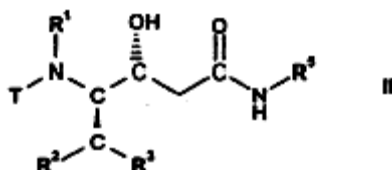
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar los compuestos de la fórmula I

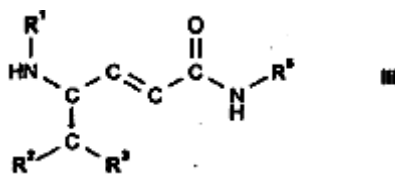


o un solvato o hidrato de los mismos, donde

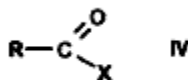
- 5 R es fenilo que es no sustituido o se sustituye por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo C₁-C₇, trifluorometilo, hidroxi y alcoxi C₁-C₇;
- R¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₇;
- R² es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o fenilo que es no sustituido o se sustituye por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo C₁-C₇, trifluorometilo, hidroxi y alcoxi C₁-C₇;
- 10 R³ es fenilo que es no sustituido o se sustituye por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo C₁-C₇, trifluorometilo, hidroxi y alcoxi C₁-C₇, o R³ es naftilo, 1H-indol-3-ilo o 1- alquilo C₁-C₇-indol-3-ilo; y
- R⁵ es cicloalquilo C₃-C₈, D-azacicloheptan-2-on-3-ilo o L-azacicloheptan-2-on-3-ilo,
- el proceso comprende las etapas de:
- 15 (a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II



donde R¹, R², R³ y R⁵ son como se define en esta reivindicación anterior y T es un grupo protector BOC, en donde BOC es t-butoxicarbonilo, con una base para formar un compuesto de la fórmula III



- 20 donde R¹, R², R³ y R⁵ se definen en esta reivindicación anterior; y
- (b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula III donde R¹, R², R³ y R⁵ son como se define en esta reivindicación anterior con un compuesto de la fórmula IV



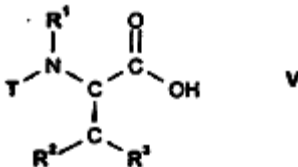
- 25 donde R es fenilo que es no sustituido o se sustituye por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo C₁-C₇, trifluorometilo, hidroxi y alcoxi C₁-C₇, y X es halo, en la presencia de una base para formar un compuesto de la fórmula I, y

(c) opcionalmente, formar un solvato deseado o hidrato del mismo.

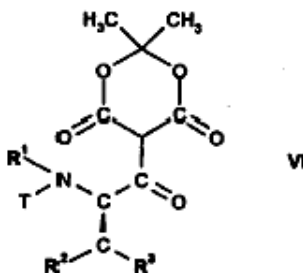
2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 en donde la base utilizada en la etapa (a) es etóxido de sodio.

3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2 en donde el compuesto de la fórmula II donde R^1 , R^2 , R^3 , R^5 y T son como se define en la reivindicación 1 se prepara mediante las etapas de:

(i) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula V

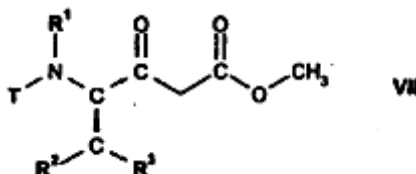


5 donde R^1 , R^2 y R^3 son como se define en la reivindicación 1 y T es un grupo protector BOC con 2,2-dimetil-[1,3] dioxano- 4,6- diona en la presencia de una base para formar un compuesto de la fórmula VI



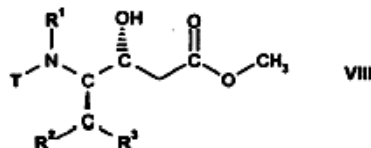
donde R^1 , R^2 y R^3 son como se define en la reivindicación 1 y T es un grupo protector BOC;

10 (ii) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula VI donde R^1 , R^2 y R^3 son como se define en la reivindicación 1 y T es un grupo protector BOC con metanol para dar un compuesto de la fórmula VII



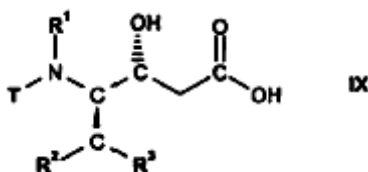
donde R^1 , R^2 y R^3 son como se define en la reivindicación 1 y T es un grupo protector BOC;

(iii) reducir el compuesto de la fórmula VII donde R^1 , R^2 y R^3 son como se define en la reivindicación 1 y T es un grupo protector BOC para formar un compuesto de la fórmula VIII



15 donde R^1 , R^2 y R^3 son como se define en la reivindicación 1 y T es un grupo protector BOC;

(iv) hidrolizar el compuesto de la fórmula VIII donde R^1 , R^2 y R^3 son como se define en la reivindicación 1 y T es un grupo protector BOC para dar el ácido carboxílico correspondiente de la fórmula IX



20 donde R^1 , R^2 y R^3 son como se define en la reivindicación 1 y T es grupo protector BOC; y

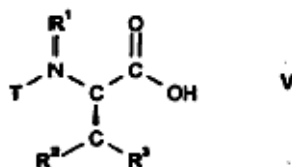
(v) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula IX donde R^1 , R^2 y R^3 son como se define en la reivindicación 1 y T es un grupo protector BOC con un compuesto de la fórmula X

donde R^5 es cicloalquilo C_3-C_8 , D-azacicloheptan -2-on-3-ilo o L-azacicloheptan -2-on-3-ilo.

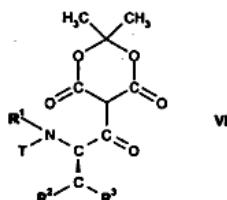
4. Un proceso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente en donde el compuesto de la fórmula I es hemihidrato de N-[(R)-epsilon-caprolactam-3-il] -amida de ácido (4R)-4- [N'-metil-N'-(3,5-bistrifluorometil- benzoil)- amino]-4- (3,4-diclorobencil)-but-2-enoico.

5. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 para preparar los compuestos de la fórmula I como se reivindica en la reivindicación 1, el proceso comprende las etapas de:

(i) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula V

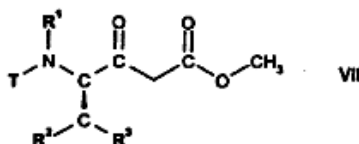


10 donde R^1 , R^2 y R^3 son como se define en la reivindicación 1 y T es un grupo protector BOC con 2,2-dimetil-[1,3] dioxano- 4,6- diona en la presencia de una base para formar un compuesto de la fórmula VI



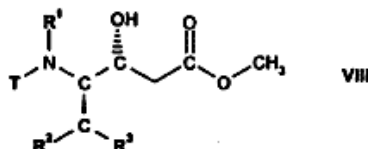
donde R^1 , R^2 y R^3 son como se define en la reivindicación 1 y T es un grupo protector BOC;

(ii) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula VI donde R^1 , R^2 y R^3 son como se define en la reivindicación 1 y T es un grupo protector BOC con metanol para dar un compuesto de la fórmula VII



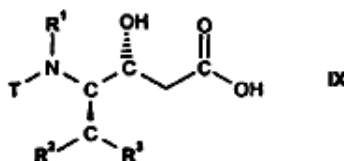
15 donde R^1 , R^2 y R^3 son como se define en la reivindicación 1 y T es un grupo protector BOC;

(iii) reducir el compuesto de la fórmula VII donde R^1 , R^2 y R^3 son como se define en la reivindicación 1 y T es un grupo protector BOC para formar un compuesto de la fórmula VIII



20 donde R^1 , R^2 y R^3 son como se define en la reivindicación 1 y T es un grupo protector BOC;

(iv) hidrolizar el compuesto de la fórmula VIII donde R^1 , R^2 y R^3 son como se define en la reivindicación 1 y T es un grupo protector BOC para dar el ácido carboxílico correspondiente de la fórmula IX

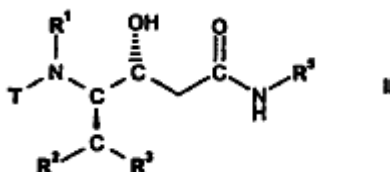


donde R^1 , R^2 y R^3 son como se define en la reivindicación 1 y T es un grupo protector BOC;

(v) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula IX donde R^1 , R^2 y R^3 son como se define en la reivindicación 1 y T es un grupo protector BOC con un compuesto de la fórmula X



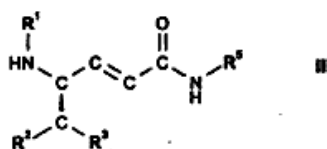
5 donde R^5 es cicloalquilo C_3-C_8 , D-azacicloheptan-2-on-3-ilo o L-azacicloheptan-2-on-3-ilo para formar un compuesto de la fórmula II



donde R^1 , R^2 y R^3 son como se define en la reivindicación 1 y T es un grupo protector BOC y R^5 es cicloalquilo C_3-C_8 , D-azacicloheptan-2-on-3-ilo o L-azacicloheptan-2-on-3-ilo;

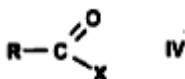
10 (vi) opcionalmente, purificar el compuesto de la fórmula II donde R^1 , R^2 , R^3 y R^5 son como se define en la reivindicación 1 y T es un grupo protector BOC;

(vii) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula II donde R^1 , R^2 , R^3 y R^5 son como se define en la reivindicación 1 y T es un grupo protector BOC, con una base para formar un compuesto de la fórmula III



donde R^1 , R^2 , R^3 y R^5 son como se define en la reivindicación 1;

15 (viii) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula III donde R^1 , R^2 , R^3 y R^5 son como se define en la reivindicación 1 se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula IV



20 donde R es fenilo que es no sustituido o se sustituye por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo C_1-C_7 , trifluorometilo, hidroxilo y alcoxi C_1-C_7 , y X es halo, en la presencia de una base para formar un compuesto de la fórmula I donde R, R^1 , R^2 , R^3 y R^5 son como se define en la reivindicación 1; y

(ix) opcionalmente, formar un solvato o hidrato deseado.