



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 318 852**

51 Int. Cl.:
C07C 323/25 (2006.01)
C07C 319/20 (2006.01)
C07D 321/06 (2006.01)
C07D 493/04 (2006.01)
C07D 303/36 (2006.01)
C07D 317/28 (2006.01)
C07B 53/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **96931297 .4**
96 Fecha de presentación : **24.09.1996**
97 Número de publicación de la solicitud: **0984000**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.03.2000**

54 Título: **Procedimiento para producir derivados de amida y compuestos intermedios.**

30 Prioridad: **26.09.1995 JP 7-248184**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2009

73 Titular/es: **Japan Tobacco Inc.**
2-1, Toranomom 2-chome
Minato-ku, Tokyo 105-8422, JP
Agouron Pharmaceuticals, Inc.

72 Inventor/es: **Inaba, Takashi;**
Yamada, Yasuki;
Shanley, James y
Deason, Michael

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 318 852 T3

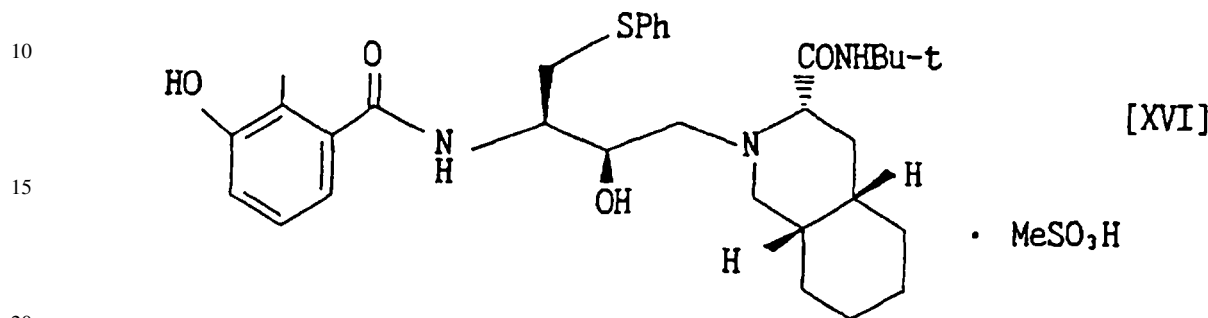
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para producir derivados de amida y compuestos intermedios.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un novedoso método de producción de un compuesto de fórmula [XVI]



25 en la que Me es metilo, Bu-t es t-butilo y Ph es fenilo, el cual es útil como fármaco de tratamiento de enfermedades relacionadas con el VIH como resultado de su acción inhibitora sobre proteasas derivadas de virus, diversos novedosos compuestos intermediarios útiles para la producción de dicho compuesto [XVI] y el método de producción de los mismos. Estos compuestos intermediarios no solamente se pueden usar para la producción del compuesto [XVI] anteriormente mencionado sino que también para la producción de otros diversos compuestos.

Técnica anterior

30 El compuesto [XVI] anteriormente mencionado útil como inhibidor de proteasa de VIH se conoce tal como se describe en el documento WO95/09843. Este compuesto [XVI] se ha producido de manera convencional a partir de serina como material de partida mediante el incremento de carbono y a través de otras numerosas etapas incluida la reducción estereoselectiva del grupo carbonilo. Dicho método convencional de producción es extremadamente complicado e ineficiente, puesto que requiere materiales de partida caros y condiciones de baja temperatura constante para las reacciones. Por consiguiente, quedan muchos problemas por resolver antes de que el método sintético convencional realmente se ponga para la práctica industrial.

35 Además, el 2,2-dimetil-6-amino-1,3-dioxepan-5-ol que se describe en, por ejemplo, el documento de Patente de EE.UU. N° 4439613 es un intermediario de producción de un compuesto útil como medio de contraste de rayos X, y aunque el compuesto obtenido sea un racemato, la resolución del propio racemato mediante un método tal como recristalización ha sido extremadamente difícil. Además, esta patente estadounidense no propone la producción de un enantiómero específico de la presente invención.

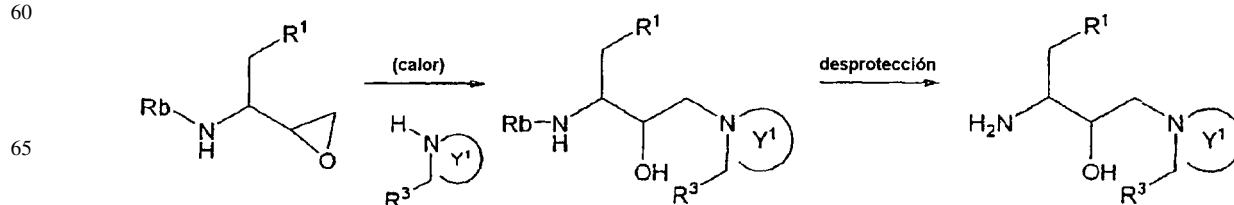
45 El documento EP-A-0604185 correspondiente al documento JP-A-6271534 describe el siguiente compuesto en el que

el R⁴ del compuesto [XII] de la presente invención es Rb (Rb es grupo protector de amino); y

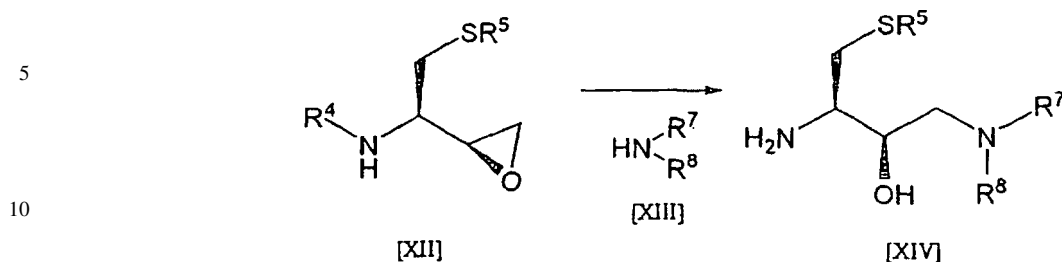
SR⁵ del mismo es R¹ (R¹ es S-R^{1x}, en el que R^{1x} es arilo o cicloalquilo).



60 El documento EP-A-0604185 describe un esquema de reacción (véase p.19, Esquema de Reacción A)



que corresponde al siguiente esquema de reacción de la presente invención.



Sin embargo, el documento EP-A-0604185 no describe el compuesto [XI] de la presente invención.

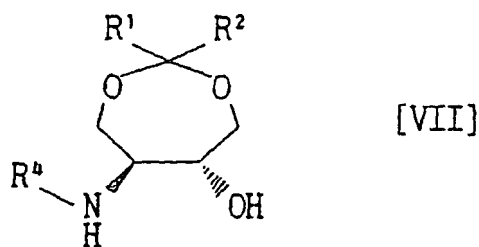
15 Por consiguiente, un objetivo de la presente invención es proporcionar un método para la producción estereoselectivamente y extremadamente eficiente del compuesto [XVI] anteriormente mencionado útil como inhibidor de proteasa de VIH para la solución de los problemas anteriormente mencionados. Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un novedoso compuesto intermediario útil para la producción de dicho compuesto y un método de producción del mismo.

Descripción de la invención

25 Los presentes inventores han realizado exhaustivos estudios en un intento de alcanzar los objetivos anteriormente mencionados, y encontraron que una etapa que comprende acetalación o quelación de (z)-2-buten-1,4-diol, y epoxidación del compuesto obtenido para dar un derivado 3,5,8-trioxabicyclo[5.1.0]octano, a lo cual le sigue una reacción de apertura del anillo epoxi usando una amina quiral, conduce a un derivado (5R,6S)-6-sustituido amino-1,3-dioxepan-5-ol o un enantiómero del mismo, a partir del cual se puede producir de manera extremadamente eficiente un compuesto de la siguiente fórmula [XV], es decir, un compuesto incluido el compuesto [XVI] anteriormente mencionado útil como inhibidor de proteasa de VIH, de manera estereoselectiva a través de otras diversas etapas, lo cual da como resultado la finalización de la presente invención.

Es decir, la presente invención proporciona los siguientes puntos (1) a (14).

35 (1) Un derivado (5R,6S)-6-sustituido amino-1,3-dioxepan-5-ol de fórmula [VII]



45 en la que R¹ y R² son los mismos o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un alquilo o un arilo, o R¹ y R² de manera combinada forman un anillo cicloalquilo junto con el átomo de carbono contiguo, y R⁴ es un grupo protector de amino seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 50 un aralquilideno opcionalmente sustituido,
 un aralquilo opcionalmente sustituido,
 55 un acilo opcionalmente sustituido,
 un alcocarbonilo opcionalmente sustituido,
 un alqueniloxicarbonilo opcionalmente sustituido,
 60 un feniloxicarbonilo,
 un aralquilo oxicarbonilo opcionalmente sustituido,
 65 un alquilsililo inferior opcionalmente sustituido,
 un alquiltiocarbonilo opcionalmente sustituido,

un aralkiltiocarbonilo opcionalmente sustituido,

un fosforilo opcionalmente sustituido y

5 un fosfinilo opcionalmente sustituido,

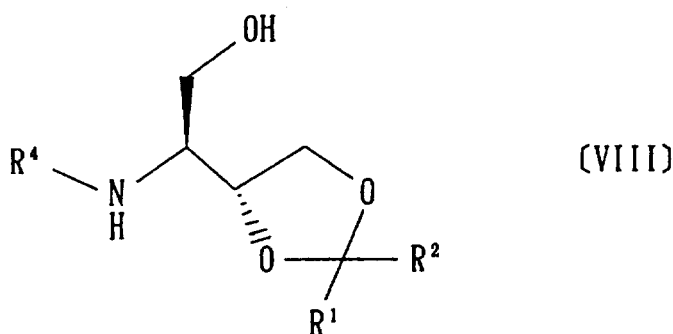
un enantiómero del mismo o una sal del mismo.

(2) Un derivado 1,3-dioxolan-4-il-etanol de fórmula [VIII]

10

15

20



25

en la que R¹ y R² son los mismos o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un alquilo o un arilo, o R¹ y R² de manera combinada forman un anillo cicloalquilo junto con el átomo de carbono contiguo, y R⁴ es un grupo protector de amino seleccionado entre el grupo que consiste en:

30

un aralkilideno opcionalmente sustituido,

un acilo opcionalmente sustituido,

un alcóxicarbonilo opcionalmente sustituido,

35

un alqueniloxicarbonilo opcionalmente sustituido,

un feniloxicarbonilo,

40

un aralkiloxicarbonilo opcionalmente sustituido,

un alquilsililo inferior opcionalmente sustituido,

un alquiltiocarbonilo opcionalmente sustituido,

45

un aralkiltiocarbonilo opcionalmente sustituido,

un fosforilo opcionalmente sustituido y

50

un fosfinilo opcionalmente sustituido,

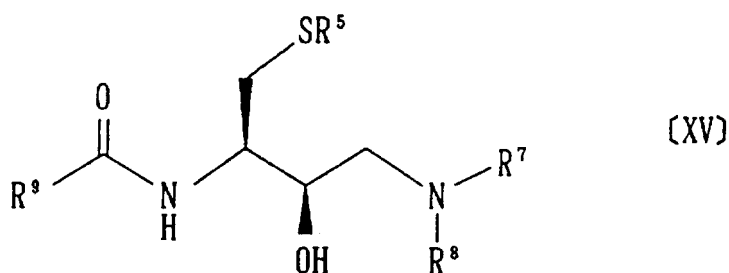
un enantiómero del mismo o una sal del mismo.

(3) Un método de producción de un derivado amida de fórmula [XV]

55

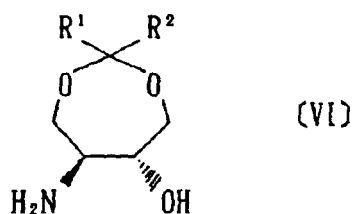
60

65

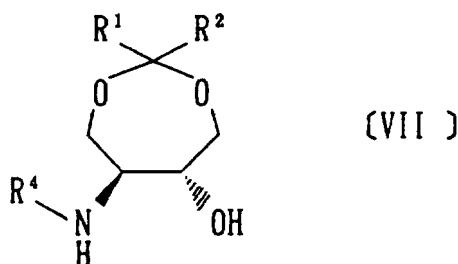


ES 2 318 852 T3

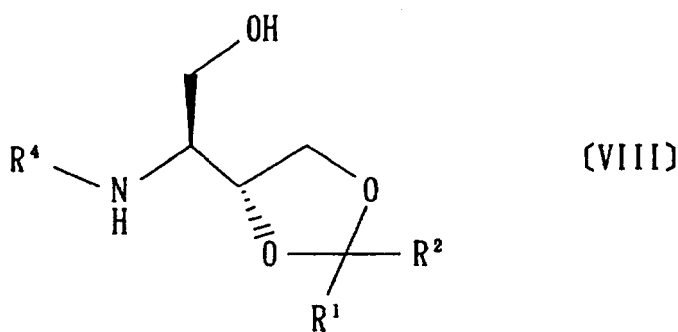
en la que R^5 es un átomo de hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un aralquilo opcionalmente sustituido, R^7 y R^8 son los mismos o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido o un aralquilo opcionalmente sustituido, o R^7 y R^8 forman de manera combinada un anillo hetero junto con el átomo de nitrógeno contiguo, estando dicho anillo hetero opcionalmente sustituido con átomo de halógeno, alquilo, alquenilo, alcoxi, amino, alcocarbonilo, carboxamida o carbamoilo sustituido con alquilo, y R^9 es un alquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido o un heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o un enantiómero del mismo, que comprende la protección de un grupo amino de un derivado (5R,6S)-6-amino-1,3-dioxepan-5-ol de fórmula [VI]



en la que R^1 y R^2 son los mismos o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un alquilo o un arilo, o R^1 y R^2 forman de manera combinada un anillo cicloalquilo junto con el átomo de carbono contiguo, o un enantiómero del mismo, para dar un derivado (5R,6S)-6-sustituido amino-1,3-dioxepan-5-ol de fórmula [VII]



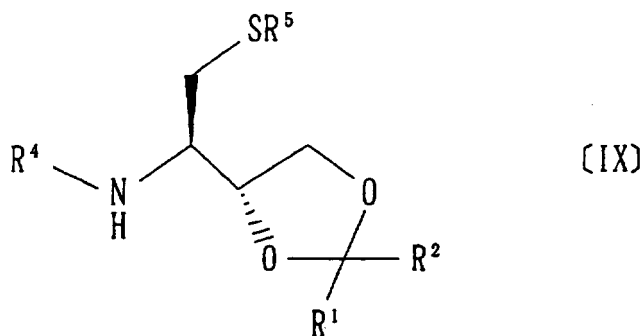
en la que R^1 y R^2 son tal como se han definido anteriormente, y R^4 es un grupo protector de amino, un enantiómero del mismo o una sal del mismo, la isomerización del compuesto obtenido en un anillo de 5 miembros en presencia de un ácido para dar un derivado 1,3-dioxolan-4-iletanol de fórmula [VIII]



en la que R^1 , R^2 y R^4 son tal como se han definido anteriormente, o un enantiómero del mismo,

la reacción del compuesto obtenido con un agente de halogenación o un agente de sulfonilación, y la reacción del compuesto obtenido con un mercaptano de fórmula R^5SH en la que R^5 es un átomo de hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un aralquilo opcionalmente sustituido, para tioeterificación para dar un derivado 1,3-dioxolan-5-ilettilto de fórmula [IX]

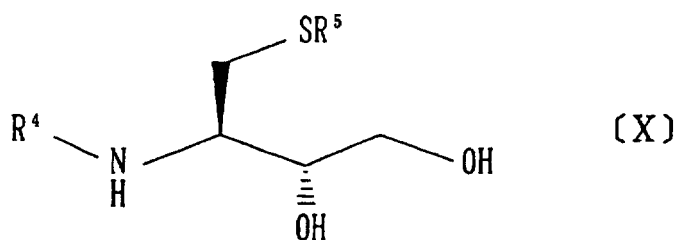
5



10

15 en la que R^1 , R^2 , R^4 y R^5 son tal como se han definido anteriormente, o un enantiómero del mismo, la hidrólisis del compuesto obtenido en presencia de un ácido para dar un derivado aminobutano-1,2-diol 3-sustituido de fórmula [X]

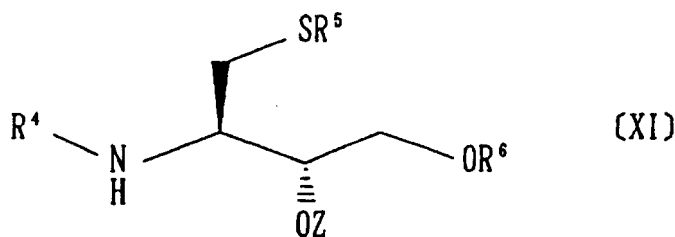
20



25

30 en la que R^4 y R^5 son tal como se han definido anteriormente, o un enantiómero del mismo, la protección de un hidroxilo primario del compuesto obtenido y, con o sin aislamiento del compuesto obtenido, la conversión de un hidroxilo secundario en un grupo saliente para dar un derivado aminobutano 3-sustituido de fórmula [XI]

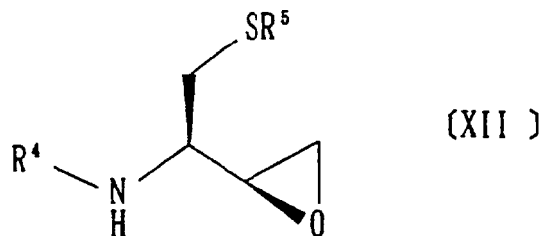
35



40

45 en la que R^4 y R^5 son tal como se han definido anteriormente, R^6 es un grupo protector de hidroxilo y Z es un sustituyente que funciona como grupo saliente con un átomo de oxígeno, o un enantiómero del mismo, el tratamiento del compuesto obtenido en presencia de una base, y simultáneamente la conducción a epoxidación y desprotección del hidroxilo primario, para dar un derivado de óxido de 1-buteno sustituido de fórmula [XII]

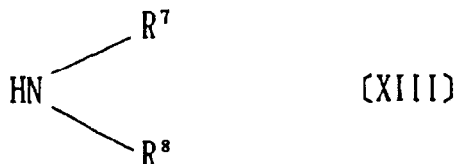
50



55

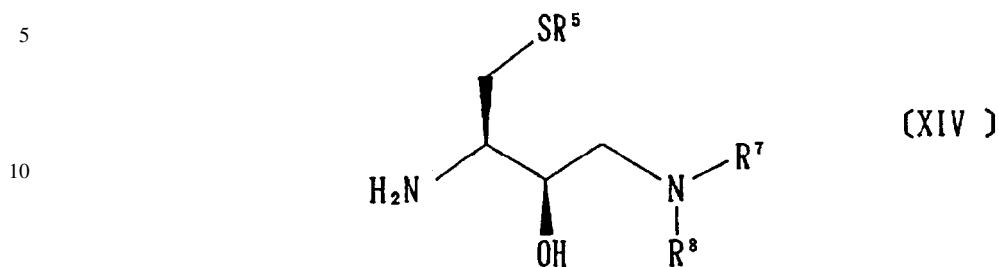
60 en la que R^4 y R^5 son tal como se han definido anteriormente, o un enantiómero del mismo, la reacción del compuesto obtenido con una amina de fórmula [XIII]

65



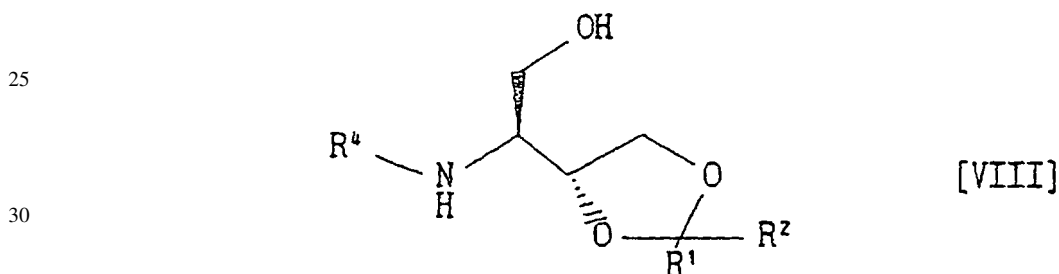
ES 2 318 852 T3

en la que R^7 y R^8 son tal como se han definido anteriormente, la separación del grupo protector de amino para dar un derivado 1,3-diamino-2-hidroxitbutano de fórmula [XIV]

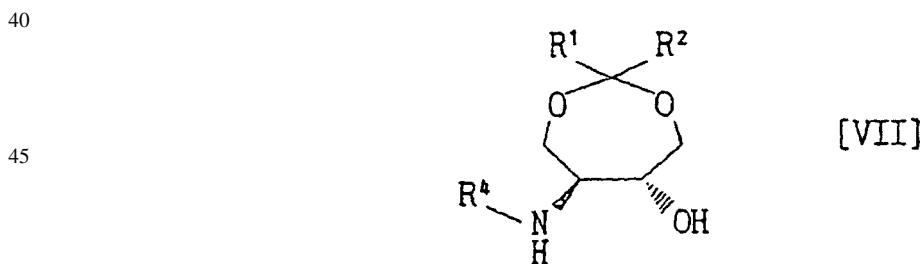


15 en la que R^5 , R^7 y R^8 son tal como se han definido anteriormente, o un enantiómero del mismo, y la reacción del compuesto obtenido con un agente de acilación, seguido de la desprotección del grupo protector en R^9 si es necesario.

20 (4) Un método de producción de un derivado 1,3-dioxolan-4-iletanol de fórmula [VIII]

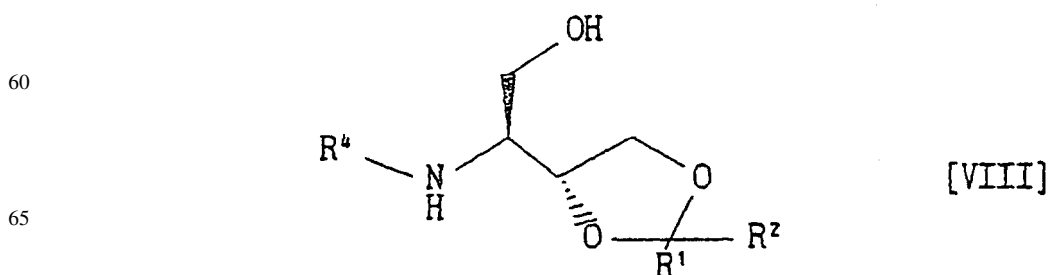


35 en la que R^1 y R^2 son los mismos o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un alquilo o un arilo, o R^1 y R^2 forman de manera combinada un anillo cicloalquilo junto con el átomo de carbono contiguo, y R^4 es un grupo protector de amino, o un enantiómero del mismo, que comprende la isomerización de un derivado (5R,6S)-6-sustituido amino-1,3-dioxepan-5-ol de fórmula [VII]



50 en la que R^1 , R^2 y R^4 son tal como se han definido anteriormente, o un enantiómero del mismo, en un anillo de 5 miembros en presencia de un ácido.

55 (5) Un método de producción de un derivado 1,3-dioxolan-4-il-etanol de fórmula [VIII]

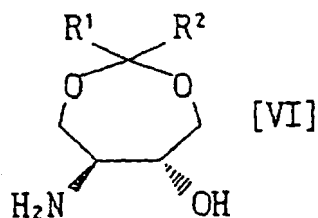


ES 2 318 852 T3

en la que R^1 y R^2 son los mismos o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un alquilo o un arilo, o R^1 y R^2 forman de manera combinada un anillo cicloalquilo junto con el átomo de carbono contiguo, y R^4 es un grupo protector de amino, o un enantiómero del mismo, que comprende la protección de un grupo amino de un derivado (5R,6S)-6-amino-1,3-dioxepan-5-ol de fórmula [VI]

5

10

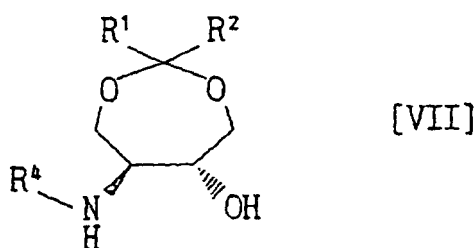


15

en la que R^1 y R^2 son tal como se han definido anteriormente, o un enantiómero del mismo, para dar un derivado (5R,6S)-6-sustituido amino-1,3-dioxepan-5-ol de fórmula [VII]

20

25



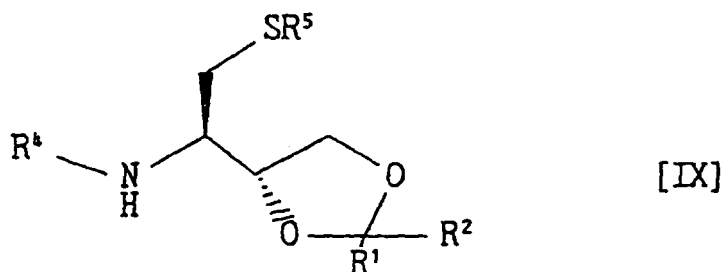
30

en la que R^1 , R^2 , y R^4 son tal como se han definido anteriormente, un enantiómero del mismo o una sal del mismo, y la isomerización del compuesto obtenido en un anillo de 5 miembros en presencia de un ácido.

(6) Un derivado 1,3-dioxolan-4-iletillio de fórmula [IX]

35

40



45

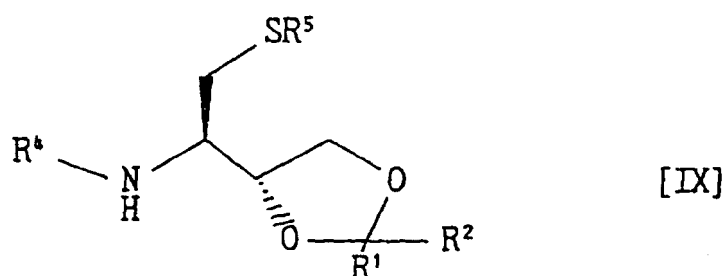
en la que R^1 y R^2 son los mismos o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un alquilo o un arilo, o R^1 y R^2 forman de manera combinada un anillo cicloalquilo junto con el átomo de carbono contiguo, R^4 es un grupo protector de amino y R^5 es un átomo de hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un alqueno opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un aralquilo opcionalmente sustituido, un enantiómero del mismo o una sal del mismo.

50

(7) Un método de producción de un derivado 1,3-dioxolan-4-iletillio de fórmula [IX]

55

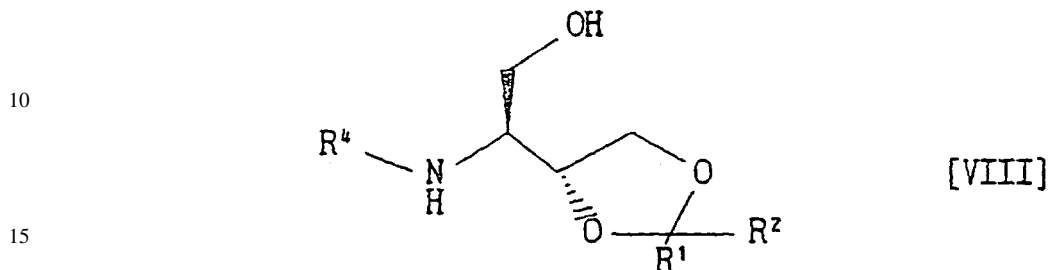
60



65

ES 2 318 852 T3

en la que R^1 y R^2 son los mismos o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un alquilo o un arilo, o R^1 y R^2 forman de manera combinada un anillo cicloalquilo junto con el átomo de carbono contiguo, R^4 es un grupo protector de amino y R^5 es un átomo de hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un alqueno opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, o un aralquilo opcionalmente sustituido o un enantiómero del mismo, que comprende la reacción de un derivado 1,3-dioxolan-4-iletanol de fórmula [VIII]

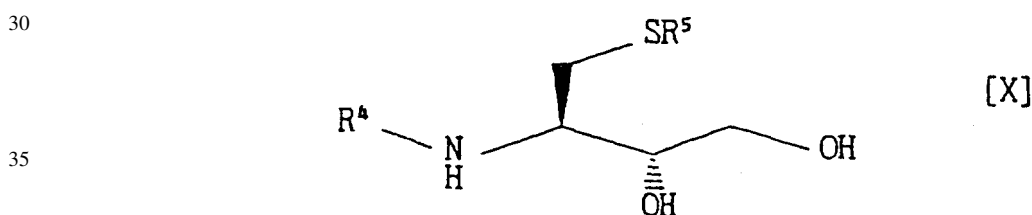


en la que R^1 , R^2 y R^4 son tal como se han definido anteriormente, o un enantiómero del mismo, con un agente de halogenación o un agente de sulfonilación, y la reacción del compuesto obtenido con un mercaptano la fórmula



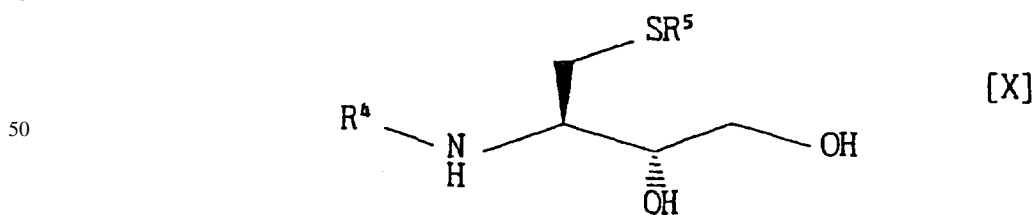
en la que R^5 es tal como se ha definido anteriormente, para tioeterificación.

(8) Un derivado aminobutano-1,2-diol 3-sustituido de fórmula [X]

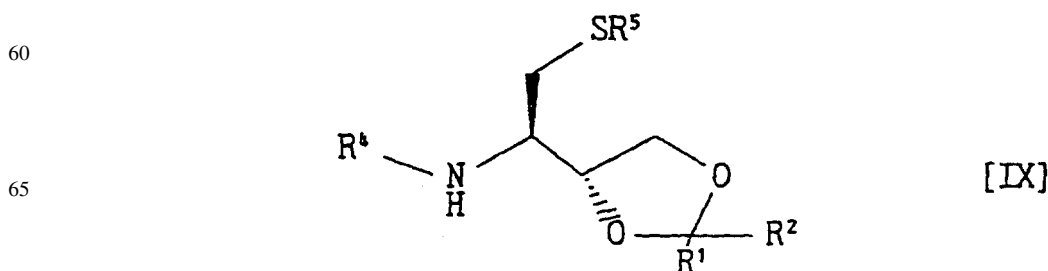


en la que R^4 es un grupo protector de amino y R^5 es un átomo de hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un alqueno opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un aralquilo opcionalmente sustituido, un enantiómero del mismo o una sal del mismo.

(9) Un método de producción de un derivado aminobutano-1,2-diol 3-sustituido de fórmula [X]

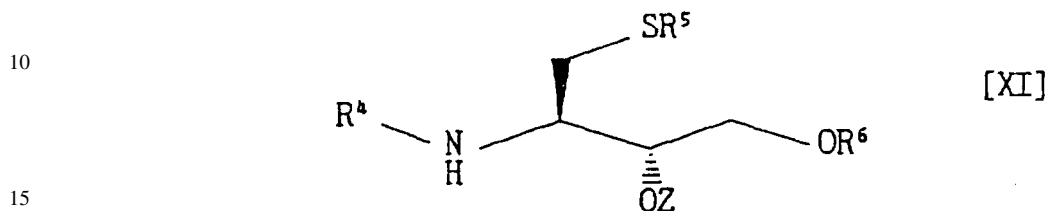


en la que R^4 es un grupo protector de amino y R^5 es un átomo de hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un alqueno opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un aralquilo opcionalmente sustituido, o un enantiómero del mismo, que comprende la hidrolización de un derivado 1,3-dioxolan-4-iletitio de fórmula [IX]



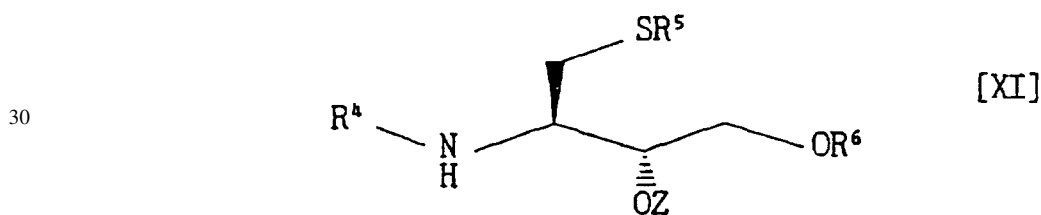
en la que R¹ y R² son los mismos o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un alquilo o un arilo, o R¹ y R² forman de manera combinada un anillo cicloalquilo junto con el átomo de carbono contiguo, y R⁴ y R⁵ son tal como se han definido anteriormente, o un enantiómero del mismo, en presencia de un ácido.

5 (10) Un derivado aminobutano 3-sustituido de fórmula [XI]

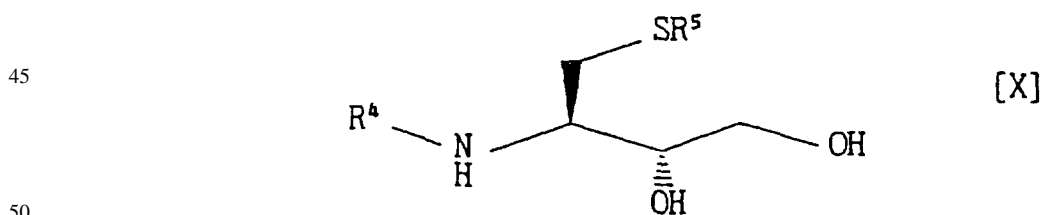


20 en la que R⁴ es un grupo protector de amino, R⁵ es un átomo de hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un aralquilo opcionalmente sustituido, R⁶ es un grupo protector de hidroxilo y Z es un sustituyente que funciona como grupo saliente con un átomo de oxígeno, un enantiómero del mismo o una sal del mismo.

25 (11) Un método de producción de un derivado aminobutano 3-sustituido de fórmula [XI]

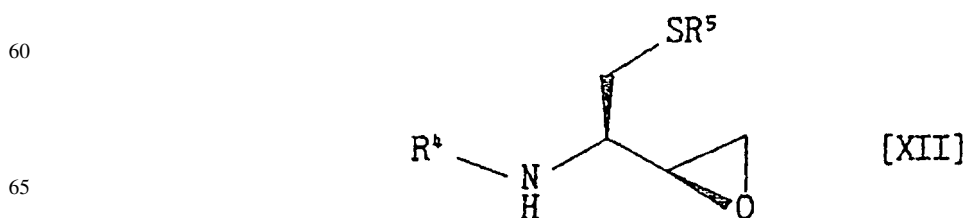


40 en la que R⁴ es un grupo protector de amino, R⁵ es un átomo de hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un aralquilo opcionalmente sustituido, R⁶ es un grupo protector de hidroxilo y Z es un sustituyente que funciona como grupo saliente con un átomo de oxígeno, o un enantiómero del mismo, que comprende la protección de un hidroxilo primario de un derivado aminobutano-1,2-diol 3-sustituido de fórmula [X]



en la que R⁴ y R⁵ son tal como se han definido anteriormente, o un enantiómero del mismo, y, con o sin aislamiento del compuesto obtenido, la conversión de un hidroxilo secundario en un grupo saliente.

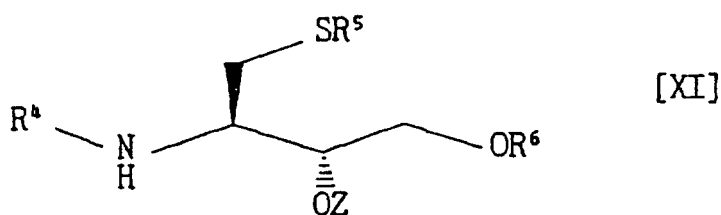
55 (12) Un método de producción de un derivado de óxido de 1-buteno sustituido de fórmula [XII]



ES 2 318 852 T3

en la que R^4 es un grupo protector de amino, y R^5 es un átomo de hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un alqueno opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un aralquilo opcionalmente sustituido, o un enantiómero del mismo, que comprende el tratamiento de un derivado aminobutano 3-sustituido de fórmula [XI]

5



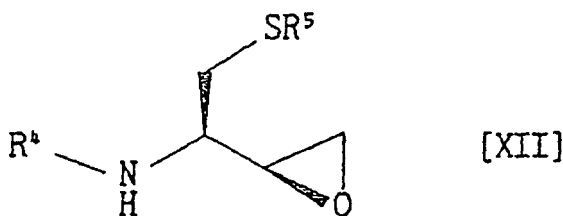
10

15 en la que R^4 y R^5 son tal como se han definido anteriormente, R^6 es un grupo protector de hidroxilo y Z es un sustituyente que funciona como grupo saliente con un átomo de oxígeno, o un enantiómero del mismo, en presencia de una base, y simultáneamente la conducción a epoxidación y desprotección del hidroxilo primario.

20

(13) Un método de protección de un derivado de óxido de 1-buteno sustituido de fórmula [XII]

25

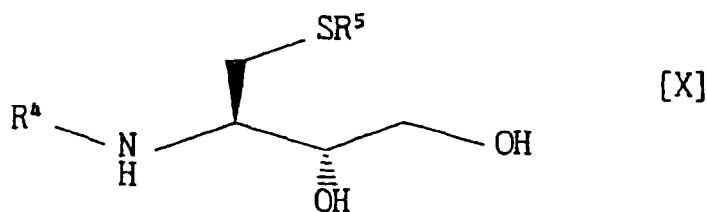


30

35 en la que R^4 es un grupo protector de amino y R^5 es un átomo de hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un alqueno opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un aralquilo opcionalmente sustituido, o un enantiómero del mismo, que comprende la protección de un hidroxilo primario de un derivado aminobutano-1,2-diol 3-sustituido de fórmula [X]

35

40

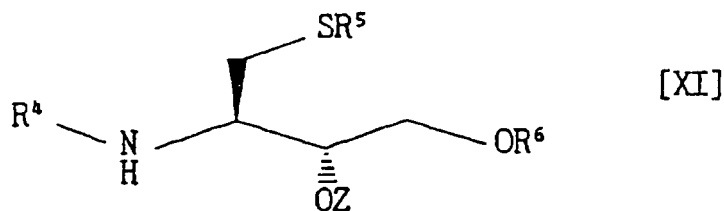


45

50 en la que R^4 y R^5 son tal como se han definido anteriormente, o un enantiómero del mismo, la conversión, con o sin aislamiento, del compuesto obtenido, un hidroxilo secundario en un grupo saliente para dar un derivado aminobutano 3-sustituido de fórmula [XI]

50

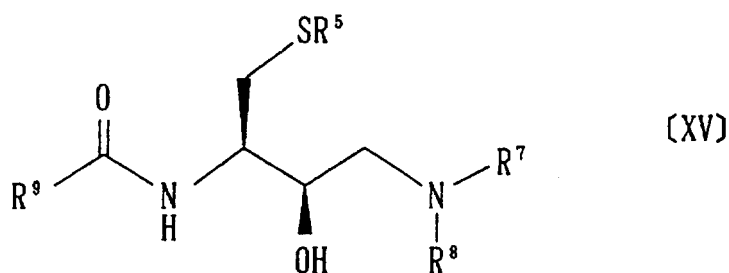
55



60

65 en la que R^4 y R^5 son tal como se han definido anteriormente, R^6 es un grupo protector de hidroxilo y Z es un sustituyente que funciona como grupo saliente con un átomo de oxígeno, o un enantiómero del mismo, y el tratamiento del compuesto obtenido en presencia de una base para conducir de manera simultánea epoxidación y desprotección del hidroxilo primario.

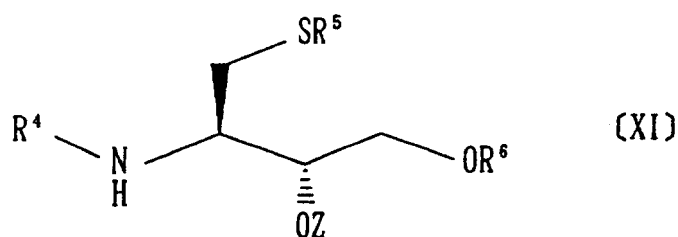
(14) Un método de producción de un derivado amida de fórmula [XV]



20

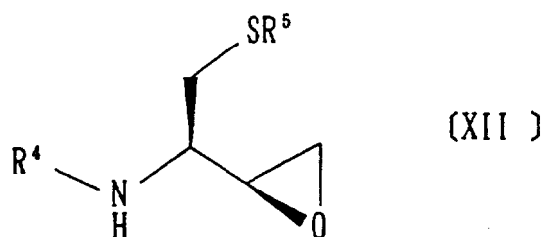
25

en la que R^5 es un átomo de hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un alqueno opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un aralquilo opcionalmente sustituido, R^7 y R^8 son los mismos o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido o un aralquilo opcionalmente sustituido, o R^7 y R^8 forman de manera combinada un anillo hetero junto con el átomo de nitrógeno contiguo, estando dicho anillo hetero opcionalmente sustituido con átomo de halógeno, alquilo, alqueno, alcoxi, amino, alcoxicarbonilo, carboxamida o carbamoilo sustituido con alquilo, y R^9 es un alquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido o un heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o un enantiómero del mismo, que comprende el tratamiento de un derivado aminobutano 3-sustituido de fórmula [XI]



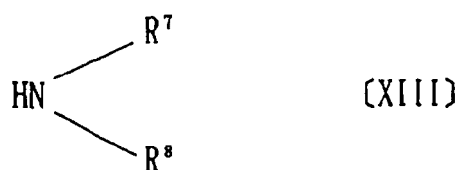
40

en la que R^4 es un grupo protector de amino, R^5 es tal como se ha definido anteriormente, R^6 es un grupo protector de hidroxí y Z es un sustituyente que funciona como grupo saliente con un átomo de oxígeno, o un enantiómero del mismo, en presencia de una base, y simultáneamente la conducción a epoxidación y desprotección de hidroxí primario, para dar un derivado de óxido de 1-buteno sustituido de fórmula [XII]



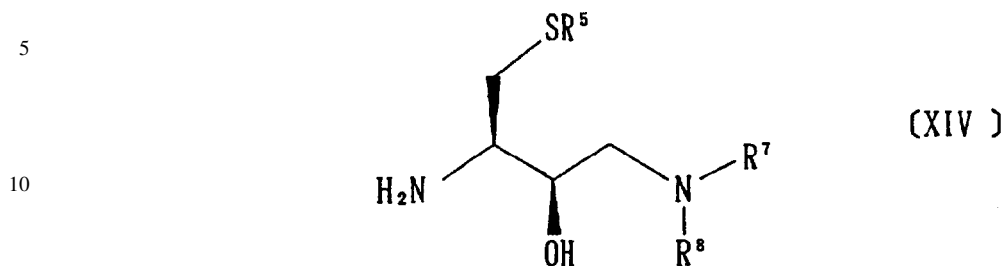
55

en la que R^4 y R^5 son tal como se han definido anteriormente, o un enantiómero del mismo, la reacción del compuesto obtenido con una amina de fórmula [XIII]



ES 2 318 852 T3

en la que R⁷ y R⁸ son tal como se han definido anteriormente, la separación del grupo protector de amino para dar un derivado 1,3-diamino-2-hidroxi-butano de fórmula [XIV]



15 en la que R⁵, R⁷ y R⁸ son tal como se han definido anteriormente, o un enantiómero del mismo, y la reacción del compuesto obtenido con un agente de acilación, seguido de la desprotección del grupo protector en R⁹ si es necesario.

20 Tal como se usa en la presente memoria, el alquilo puede ser lineal o ramificado y preferiblemente tiene de 1 a 6 átomo(s) de carbono. Los ejemplos específicos del mismo incluyen: metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, t-pentilo, hexilo, isohexilo, neohexilo y similares, con preferencia dada al alquilo inferior que tiene de 1 a 4 átomo(s) de carbono tal como: metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, s-butilo y t-butilo.

25 El alquilo opcionalmente sustituido incluye, por ejemplo, el alquilo anteriormente mencionado que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes que no influyen en la reacción. Los ejemplos de los sustituyentes incluyen: hidroxilo; átomos de halógeno tales como flúor, cloro, bromo y yodo; amino; nitro; mono- o dialquilamino que tiene de 1 a 6 átomo(s) de carbono tal como metilamino, etilamino, hexilamino, dimetilamino y dietilamino; ciano; cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo; alcoxi que tiene de 1 a 6 átomo(s) de carbono tal como metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentiloxi y hexiloxi; carboxilo; alcóxicarbonilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo y pentiloxicarbonilo; y similares. Preferidos son hidroxilo, átomo de halógeno y amino.

La posición y el número de sustituyentes en alquilo no están especialmente limitados.

35 El alqueno puede ser lineal o ramificado y preferiblemente tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de los mismos incluyen: vinilo, alilo, crotilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo y similares, con preferencia dada a los que tienen de 2 a 4 átomos de carbono tales, como vinilo, alilo y crotilo.

40 Alqueno opcionalmente sustituido es aquel que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes que no tienen influencia sobre la reacción. Los ejemplos del sustituyente incluye aquellos ejemplificados con respecto al alquilo anteriormente mencionado opcionalmente sustituido y similares.

La posición y el número de los sustituyentes en alqueno no están especialmente limitados.

45 El anillo cicloalquilo formado por R¹ y R² en combinación junto con el átomo de carbono contiguo es preferiblemente anillo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, el cual está ejemplificado por el anillo ciclopropilo, anillo ciclobutilo, anillo ciclopentilo, anillo ciclohexilo, anillo cicloheptilo y similares, con preferencia dada al que tiene de 4 a 6 átomos de carbono tal como el anillo ciclobutilo, anillo ciclopentilo y anillo ciclohexilo.

50 Los ejemplos de arilo incluyen: fenilo, naftilo, bifenilo y similares, con preferencia dada a fenilo.

55 El arilo opcionalmente sustituido incluye, por ejemplo, el arilo anteriormente mencionado que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes que no influyen sobre la reacción. Los ejemplos del sustituyente incluyen aquellos ejemplificados con respecto al anteriormente mencionado alquilo opcionalmente sustituido; alquilo que tiene de 1 a 6 átomo(s) de carbono tal como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo; alqueno que tiene de 2 a 6 átomos de carbono tal como vinilo, alilo, butenilo, pentenilo y hexenilo; aciloxi que tiene de 2 a 6 átomos de carbono tal como acetiloxi, propioniloxi, butiriloxi, pivaloiloxi y hexanoiloxi; y similares. Preferidos son alquilo, hidroxilo, átomo de halógeno, amino, nitro, alcoxi y aciloxi, y más preferidos son alquilo, hidroxilo, átomo de halógeno, alcoxi y aciloxi.

60 Si la posición y el número de los sustituyentes en arilo no están especialmente limitados, preferidos son los compuestos que tienen de 1 a 3 sustituyentes y más preferidos son los compuestos que tienen de 1 a 2 sustituyentes.

65 El resto arilo del aralquilo está ejemplificado por aquellos anteriormente mencionados tal como fenilo, naftilo y bifenilo y similares. El resto alquilo del mismo está ejemplificado por aquellos anteriormente mencionados que tienen de 1 a 6 átomo(s) de carbono y similares. El aralquilo está ejemplificado por: bencilo, fenetilo, fenilpropilo, fenilbutilo, fenilhexilo y similares. Preferido es aralquilo que comprende fenilo con alquilo C₁-C₄.

El aralquilo opcionalmente sustituido es aquel que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes que no ejercen influencia sobre la reacción. Los ejemplos del sustituyente incluyen aquellos ejemplificados con respecto al arilo anteriormente mencionado opcionalmente sustituido; haloalquilo que tiene de 1 a 6 átomo(s) de carbono tal como clorometilo, cloroetilo y clorobutilo; y similares. Preferidos son: hidroxilo, átomo de halógeno, alquilo, alcoxi, haloalquilo, nitro, aciloxi, amino y ciano. Más preferidos son: átomo de halógeno, alquilo, alcoxi y aciloxi. El aralquilo opcionalmente sustituido está ejemplificado de manera específica por: bencilo, bencilo sustituido con halógeno, bencilo sustituido con alquilo, bencilo sustituido con alcoxi, fenetilo, fenetilo sustituido con halógeno, fenetilo sustituido con alquilo, fenetilo sustituido con alcoxi, fenilpropilo, fenilpropilo sustituido con halógeno, fenilpropilo sustituido con alquilo, fenilpropilo sustituido con alcoxi y similares. Preferidos son: bencilo, fenetilo y similares.

Si la posición y el número de los sustituyentes en el arilo del aralquilo anteriormente mencionado no están especialmente limitados, preferidos son los compuestos que tienen de 1 a 3 sustituyentes.

El heteroarilo es, por ejemplo: piridilo, pirimidilo, piracínilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, indolilo, isoindolilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinazolinilo, cinnolinilo o quinoxalinilo, con preferencia dada a quinolilo, isoquinolilo y similares.

El heteroarilo opcionalmente sustituido es aquel que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes que no ejercen influencia sobre la reacción. Los ejemplos del sustituyente incluye aquellos ejemplificados con respecto al arilo opcionalmente sustituido anteriormente mencionado. Preferidos son: alquilo, hidroxilo, átomo de halógeno, amino, nitro, mono- o dialquilamino, alcoxi, aciloxi, carboxilo y alcoxycarbonilo. Más preferidos son: alquilo, hidroxilo, átomo de halógeno, mono- o dialquilamino, alcoxi y aciloxi.

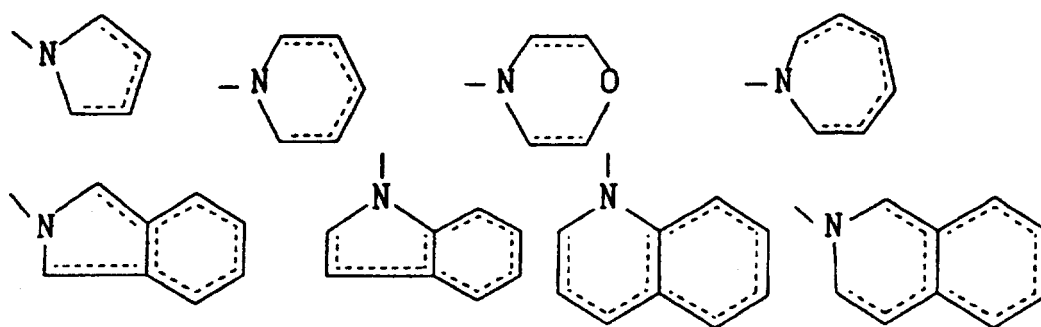
Si la posición y el número de los sustituyentes en heteroarilo no están especialmente limitados, preferidos son los compuestos que tienen de 1 a 3 sustituyentes, y más preferidos son los compuestos que tienen de 1 a 2 sustituyentes.

El resto heteroarilo del heteroarilalquilo incluye, por ejemplo, aquellos anteriormente ejemplificados y el resto alquilo incluye, por ejemplo, aquellos anteriormente ejemplificados que tienen de 1 a 6 átomo(s) de carbono. Los ejemplos específicos incluyen: 2-tienilmetilo, 3-furilmetilo, 4-piridilmetilo, 2-quinolilmetilo, 3-isoquinolilmetilo y similares. Preferido es 2-quinolilmetilo.

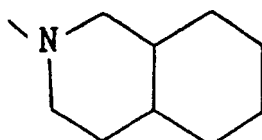
El heteroarilalquilo opcionalmente sustituido es aquel que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes que no ejercen influencia sobre la reacción. Los ejemplos del sustituyente incluye aquellos ejemplificados con respecto al anteriormente mencionado heteroarilo opcionalmente sustituido y similares.

Si la posición y el número de los sustituyentes en el heteroarilo del anteriormente mencionado heteroarilalquilo no están especialmente limitados, preferidos son los compuestos que tienen de 1 a 3 sustituyentes.

El anillo hetero a formar por R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno contiguo es, por ejemplo, heteroarilo saturado o insaturado que tiene uno o más átomo(s) de nitrógeno. Los ejemplos específicos incluyen: imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirrolilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, hidropiridilo, piperidino, piperacínilo, oxacínilo, morfolino, acepinilo, hidroacepinilo, indolilo, hidroindolilo, isoindolilo, hidroisoindolilo, hidroquinolilo, hidroisoquinolilo y similares. Preferidos son los grupos representados por las siguientes fórmulas



en las que la línea discontinua puede ser o bien enlace doble o enlace sencillo, y más preferido es el grupo representado por la siguiente fórmula:



ES 2 318 852 T3

Dicho anillo hetero puede estar sustituido con: átomo de halógeno; alquilo que tiene de 1 a 6 átomo(s) de carbono; alqueno que tiene de 2 a 6 átomos de carbono; alcoxi que tiene de 1 a 6 átomo(s) de carbono; amino; alcoxycarbonilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono; carboxamida; o carbamoilo sustituido con alquilo en el que el resto alquilo tiene de 1 a 6 átomo(s) de carbono.

5

Si la posición y el número de sustituyentes en el anillo hetero no están especialmente limitados, preferidos son los compuestos que tienen de 1 a 3 sustituyentes y más preferidos son los compuestos que tienen de 1 a 2 sustituyentes.

El átomo de halógeno como sustituyente para el anillo hetero incluye, por ejemplo: flúor, cloro, bromo y yodo.

10

El alquilo como sustituyente para el anillo hetero incluye, por ejemplo: uno de los anteriormente mencionados que tiene de 1 a 6 átomo(s) de carbono.

15

El alqueno como sustituyente para el anillo hetero incluye, por ejemplo, aquellos anteriormente mencionados preferiblemente que tienen de 2 a 6 átomos de carbono.

20

El alcoxi como sustituyente para el anillo hetero incluye, por ejemplo, alcoxi lineal o ramificado que tiene preferiblemente de 1 a 6 átomo(s) de carbono, el cual está ejemplificado por: metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, s-butoxi, t-butoxi, pentiloxi, isopentiloxi, neopentiloxi, hexiloxi y similares. Más preferidos son aquellos que tienen de 1 a 4 átomo(s) de carbono tales como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y butoxi, con más preferencia dada a aquellos que tienen 1 ó 2 átomo(s) de carbono tal como metoxi y etoxi.

25

El alcoxycarbonilo como sustituyente para el anillo hetero incluye, por ejemplo, el alcoxycarbonilo que tiene preferiblemente de 2 a 6 átomos de carbono, el cual está ejemplificado por el alcoxi anteriormente mencionado que tiene de 1 a 5 átomo(s) de carbono con grupo carbonilo y similares.

30

El carbamoilo sustituido con alquilo como sustituyente para anillo hetero incluye, por ejemplo, aquellos en los que el resto alquilo tiene preferiblemente de 1 a 6 átomo(s) de carbono, el cual está ejemplificado por: N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N-propilcarbamoilo, N-t-butilcarbamoilo, N-pentilcarbamoilo, N-hexilcarbamoilo y similares. Preferido es N-t-butilcarbamoilo.

35

El grupo protector amino incluye, por ejemplo: aralquilideno opcionalmente sustituido tal como bencilideno, 4-clorobencilideno, 4-nitrobencilideno, salicilideno, α -naftilideno y β -naftilideno;

aralquilo opcionalmente sustituido tal como bencilo, 4-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 2-nitrobencilo, 4-nitrobencilo, bencidrido, bis(4-metoxifenil)metilo y tritilo;

40

acilo opcionalmente sustituido tal como formilo, acetilo, propionilo, butirilo, pivaloilo, 2-cloroacetilo, 2-bromoacetilo, 2-yodoacetilo, 2,2-dicloroacetilo, 2,2,2-tricloroacetilo, 2,2,2-trifluoroacetilo, fenilacetilo, fenoxiacetilo, benzoilo, 4-clorobenzoilo, 4-metoxibenzoilo, 4-nitrobenzoilo, naftilcarbonilo y adamantilcarbonilo;

45

alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido tal como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, t-butoxycarbonilo, pentiloxycarbonilo, isopentiloxycarbonilo, ciclohexiloxycarbonilo, 2-cloroetoxycarbonilo, 2-yodoetoxycarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, 2,2,2-tricloro-t-butoxycarbonilo, benzhidriloxycarbonilo, bis(4-metoxifenil)metoxycarbonilo, fenaciloxycarbonilo, 2-trimetilsililetoxycarbonilo, 2-trifenilsililetoxycarbonilo y fluoril-9-metoxycarbonilo;

50

alquenoiloxycarbonilo opcionalmente sustituido tal como viniloxycarbonilo, 2-propeniloxycarbonilo, 2-cloro-2-propeniloxycarbonilo, 3-metoxycarbonil-2-propeniloxycarbonilo, 2-metil-2-propeniloxycarbonilo, 2-buteniloxycarbonilo y cinnamiloxycarbonilo; fenoxycarbonilo;

55

aralquiloiloxycarbonilo opcionalmente sustituido tal como benciloxycarbonilo, 4-bromobenciloxycarbonilo, 2-clorobenciloxycarbonilo, 3-clorobenciloxycarbonilo, 3,5-dimetoxibenciloxycarbonilo, 4-metoxibenciloxycarbonilo, 2-nitrobenciloxycarbonilo, 4-nitrobenciloxycarbonilo, 2-nitro-4,5-dimetoxibenciloxycarbonilo, 3,4,5-trimetoxibenciloxycarbonilo y fenetiloxycarbonilo;

alquilsililo inferior opcionalmente sustituido tal como trimetilsililo y t-butildimetilsililo;

60

alquiltiocarbonilo opcionalmente sustituido tal como metiltiocarbonilo, etiltiocarbonilo, butiltiocarbonilo y t-butiltiocarbonilo;

aralquiltiocarbonilo opcionalmente sustituido tal como benciltiocarbonilo;

65

fosforilo opcionalmente sustituido tal como diciclohexilfosforilo, difenilfosforilo, dibencilfosforilo, di-(4-nitrobencil)fosforilo y fenoxifenilfosforilo; y

fosfinilo opcionalmente sustituido tal como dietilfosfinilo y difenilfosfinilo. Puede ser ftaloilo si lo exige la ocasión. Preferido es aralquiloiloxycarbonilo y más preferido es benciloxycarbonilo.

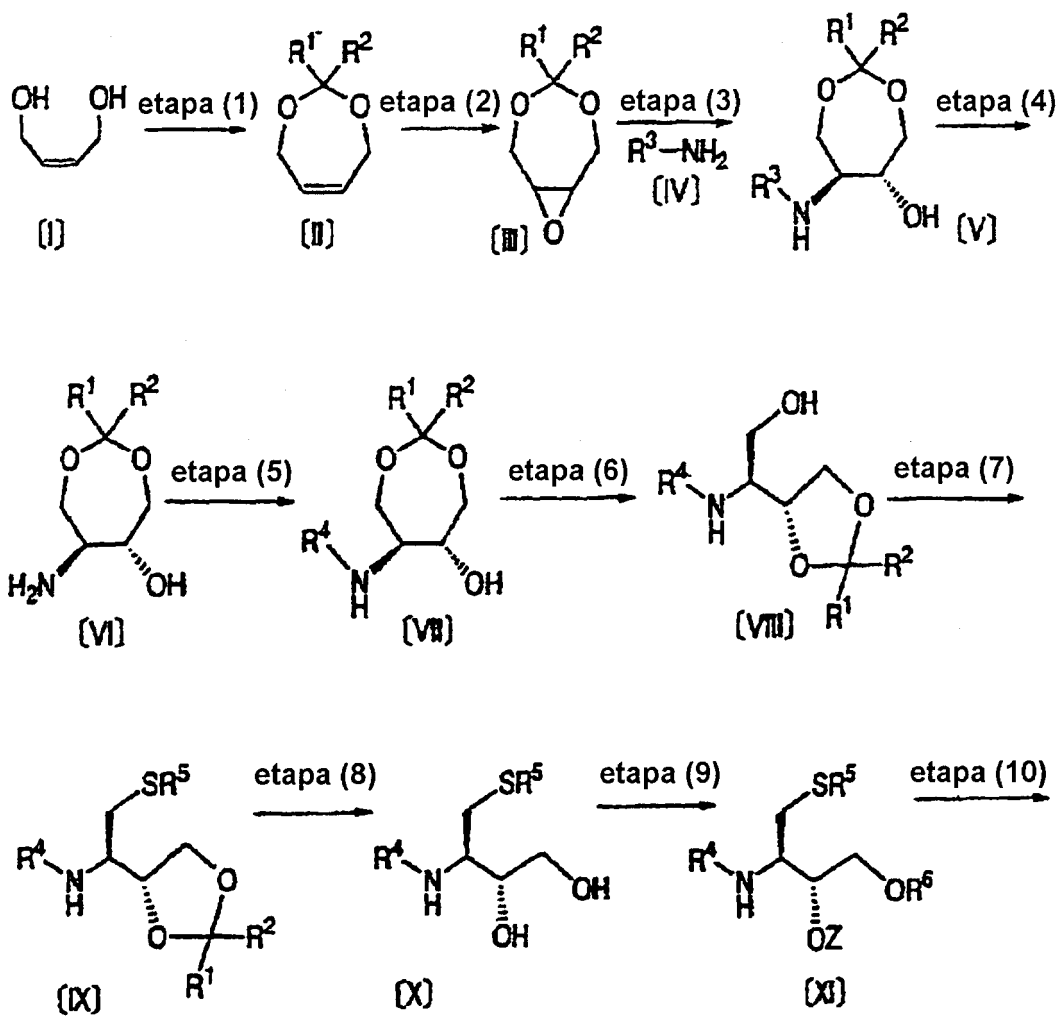
Los ejemplos de grupo protector de hidroxilo incluyen: grupos protectores de éter tales como metoximetilo, metoxietilo, tetrahidropiraniolo, bencilo y tritilo; grupos protectores de silil éter tal como trimetilsililo y t-butildimetilsililo; grupos protectores de éster tales como acetilo, pivaloilo, benzoilo, toluoilo, p-nitrobenzoilo y p-metoxibenzoilo; y similares. Preferido es el grupo protector de éster, con más preferencia dada al p-nitrobenzoilo.

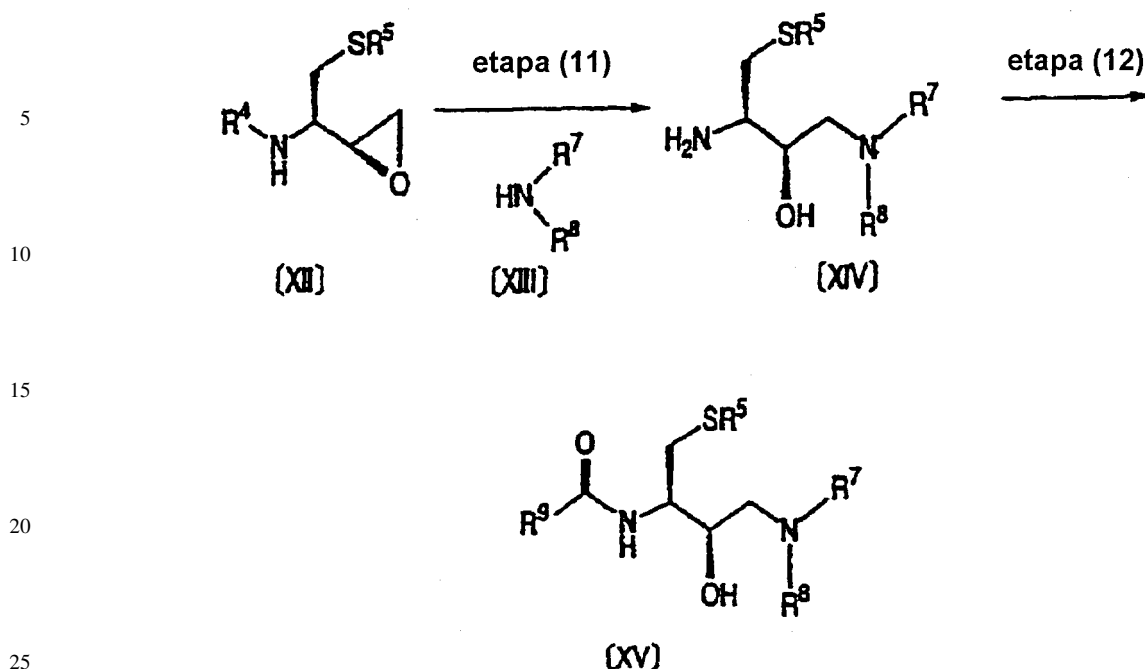
El sustituyente (grupo Z) que funciona como grupo saliente junto con el átomo de oxígeno incluye, por ejemplo, como grupo de unión con el átomo de oxígeno (grupo saliente: grupo OZ), derivados de ácido sulfónico tal como tosiloxi (p-toluensulfoniloxi), brosiloxi (p-bromobencensulfoniloxi), mesiloxi (metanosulfoniloxi), bencensulfoniloxi, camforsulfoniloxi y trifiloxi (trifluorometanosulfoniloxi), con preferencia dada a mesiloxi (metanosulfoniloxi).

Los ejemplos de sales incluyen, pero están limitados a: sales de metal alcalino tales como sal de sodio, sal de potasio y sal de cesio; sales de metal alcalinotérreo tales como sal de calcio y sal de magnesio; sales amino orgánicas tales como sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de dicitclohexilamina y sal de N,N'-dibenciletilendiamina; sales de ácido inorgánico tales como hidrocloreuro, hidrobromuro, sulfato y fosfato, sales de ácido orgánico tales como formato, acetato, trifluoroacetato, maleato y tartrato; sulfonatos tales como metanosulfonato, bencensulfonato y p-toluensulfonato; sales de aminoácidos tales como arginina, aspartato y glutamato; y similares.

La presente invención abarca diversos isómeros de los respectivos compuestos.

A continuación se describe al detalle el método de producción del compuesto [XV] a partir de (z)-2-buteno-1,4-diol que se usa como compuesto de partida, es decir, el método de producción de compuestos incluido el anteriormente mencionado compuesto objeto final [XVI] útil como inhibidor de la proteasa de VIH.





en el que R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y Z son tal como se han definido anteriormente y R³ es residuo de aralquilamina o residuo de derivado de aminoácidos.

Etapa (1)

Protección del diol

La reacción *per se* se conoce en donde se hace reaccionar (z)-2 buten-1,4-diol (I) con un agente de acetalación o un agente de quelación sin disolvente o en un disolvente adecuado, en presencia de un agente de deshidratación o un catalizador adecuado tal como un ácido, de ese modo proteger los grupos hidroxilo y producir el compuesto [II].

Los ejemplos del agente de acetalación y agente de quelación incluyen: compuestos carbonílicos tales como formaldehído, acetaldehído, benzaldehído, acetona, dietil cetona, metil etil cetona, acetofenona, ciclopentanona y ciclohexano; compuestos gem-dialcoxi tales como dimetoximetano, 1,1-dimetoxiacetaldehído, benzaldehidodimetilacetal, 2,2-dimetoxipropano y ciclohexano dimetilacetal; compuestos de vinil éter tales como metil vinil éter, etil vinil éter, 2-metoxipropeno, 2-etoxipropeno y 1-metoxiciclohexeno; y similares. Preferidos son los compuestos gem-dialcoxi, con más preferencia dada a 2,2-dimetoxipropano.

El catalizador se selecciona de manera apropiada de acuerdo con el tipo de agente de acetalación y agente de quelación. El catalizador adecuado incluye, por ejemplo: ácidos inorgánicos tales como ácido sulfúrico, ácido hidrocórico y ácido nítrico; y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido bencensulfónico y ácido camforsulfónico. Preferidos son los ácidos orgánicos, con más preferencia dada al ácido p-toluensulfónico.

Los ejemplos del agente de deshidratación incluyen: pentóxido de fósforo, filtros moleculares, pentacloruro de fósforo y similares. Preferidos son los filtros moleculares.

El disolvente se selecciona de manera apropiada de acuerdo con el tipo de agente de acetalación y quelación. El disolvente adecuado incluye, por ejemplo: disolventes de hidrocarburo tales como benceno, tolueno, hexano y xileno; disolventes de éter tales como dietil éter, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y diglyme; disolventes de halógeno tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; disolventes de éster tales como acetato de etilo, acetato de metilo y acetato de butilo; y disolventes polares tales como N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, acetonitrilo y acetona, con preferencia dada a disolventes de hidrocarburo y más preferencia dada a una reacción sin disolvente.

La temperatura de reacción (reflujo) es adecuadamente de 0 a 200°C, preferiblemente de 80 a 160°C.

El compuesto [II] se puede usar directamente en la próxima etapa sin aislamiento.

ES 2 318 852 T3

Etapa (2)

Epoxidación con agente de oxidación

5 Esta etapa comprende la epoxidación del compuesto [III] sin disolvente o en un disolvente adecuado usando un agente de oxidación para dar el compuesto [III]. Como en la Etapa (1), se conoce esta reacción *per se* (véase la Patente de EE.UU. N° 4439613).

10 Como agente de oxidación, se pueden usar agentes de oxidación inorgánicos tales como peróxido de hidrógeno, Oxon (marca registrada); y agentes de oxidación orgánicos tales como ácido m-cloroperbenzoico, ácido peracético y t-butilhidroperóxido. Preferidos son los agentes de oxidación inorgánicos y más preferido es el peróxido de hidrógeno. En este caso de manera conveniente se usa conjuntamente hidróxido de sodio, o hidróxido de sodio e hidrogenfosfato de disodio en combinación para un progreso suave de la reacción.

15 El disolvente se selecciona de manera apropiada de acuerdo con el tipo de agente de oxidación. Los disolventes adecuados incluyen, por ejemplo: disolventes de alcohol tales como metanol, etanol, alcohol de n-propilo, alcohol de isopropilo, alcohol de n-butilo y alcohol de t-butilo; disolventes de hidrocarburo tales como benceno, tolueno, hexano y xileno; disolventes de éter tales como dietil éter, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y diglyme; disolventes de halógeno tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; disolventes de éster tales como acetato de etilo, acetato de metilo y acetato de butilo; disolventes polares tales como N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, acetona, ácido fórmico, ácido acético y agua; y disolventes mezclados de los mismos. Preferidos son los disolventes de alcohol y más preferido es un disolvente mezclado de metanol, acetonitrilo y agua.

25 Si la temperatura de reacción varía dependiendo de las condiciones de oxidación, es adecuadamente de 0 a 150°C y preferiblemente de 50 a 100°C. El tiempo de reacción es preferiblemente de 3 a 8 horas.

El compuesto [III] se puede usar directamente en la próxima etapa sin aislamiento.

30 Etapa (3)

Reacción de apertura del anillo epoxi con amina quiral

35 Esta etapa comprende la apertura del anillo epoxi del compuesto [III] con amina quiral [IV] de fórmula: R³-NH₂ en la que R³ es tal como se ha definido anteriormente, en un disolvente adecuado o sin disolvente, y someter la mezcla de isómeros producida así a cristalización (por ejemplo, recristalización) para dar un compuesto [V] ópticamente puro o un enantiómero del mismo.

40 La amina quiral es una amina que tiene un átomo de carbono asimétrico contiguo al amino, es decir, una amina que tiene una configuración (R) o (S), que generalmente está ejemplificada por aralquilamina, derivados de aminoácidos y similares.

45 Los ejemplos de aralquilamina incluyen: (R)-1-feniletilamina, (S)-1-feniletilamina, (R)-1-(1-naftil)etilamina, (S)-1-(1-naftil)etilamina, (R)- α -fenilglicinol, (S)- α -fenilglicinol y similares. Preferido es (R)-1-feniletilamina.

Los ejemplos de derivado de aminoácidos incluyen: aminoácidos tales como (R)-serina, (S)-serina, (R)- α -fenilglicina y (S)- α -fenilglicina; derivados de aminoácidos tales como metil éster de (R)-serina, metil éster de (S)-serina, metil éster de (R)- α -fenilglicina y metil éster de (S)- α -fenilglicina y similares. Preferido es (R)- α -fenilglicina.

50 Residuo de aralquilamina y residuo de derivado de aminoácidos en R³ respectivamente significa un grupo que es algo más que un grupo amino y que se une al grupo amino en los anteriormente mencionados aralquilamina y derivado de aminoácidos.

55 Seleccionando de manera apropiada la amina quiral, se puede obtener un compuesto [V] o un enantiómero del compuesto [V].

60 Los disolventes adecuados a usar para la reacción incluyen, por ejemplo: disolventes de alcohol tales como metanol, etanol, alcohol de n-propilo, alcohol de isopropilo, alcohol de n-butilo y alcohol de t-butilo; disolventes de hidrocarburo tales como benceno, tolueno, hexano y xileno; disolventes de éter tales como dietil éter, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y diglyme; disolventes de halógeno tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; disolventes polares tales como N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, acetonitrilo, acetona y agua; y disolventes mezclados de los mismos. Preferidos son los disolventes de alcohol y más preferido es el alcohol de isopropilo.

65 La temperatura de reacción es adecuadamente de 0 a 150°C y preferiblemente de 50 a 100°C. El tiempo de reacción es preferiblemente de 20 a 30 horas.

ES 2 318 852 T3

Los disolventes adecuados a usar para la cristalización incluyen, por ejemplo: disolventes de alcohol tales como metanol, etanol, alcohol de n-propilo, alcohol de isopropilo, alcohol de n-butilo y alcohol de t-butilo; disolventes de hidrocarbano tales como benceno, tolueno, hexano, heptano, metilciclohexano y xileno; disolventes de éter tales como éter de dietilo, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y diglyme; disolventes de halógeno tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; disolventes de éster tales como acetato de etilo, acetato de metilo y acetato de butilo; disolventes polares tales como N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, acetonitrilo, acetona y agua; y disolventes mezclados de los mismos. Preferidos son los disolventes de hidrocarbano y disolvente mezclado de disolvente de hidrocarbano y un disolvente de alcohol y más preferido es un disolvente mezclado de hexano o heptano y alcohol de isopropilo.

Etapa (4)

Separación del elemento quiral

Esta etapa comprende la separación del elemento quiral (R^3) bajo condiciones adecuadas del compuesto [V] o un enantiómero del mismo obtenido en la Etapa (3) para dar un compuesto quiral [VI] o un enantiómero del mismo.

Las condiciones de separación se determinan de manera apropiada de acuerdo con el tipo de elemento quiral. Por ejemplo, si R^3 es 1-feniletilo, se puede separar el elemento quiral mediante reducción catalítica en un disolvente adecuado en presencia de un catalizador adecuado tal como hidróxido de paladio y una fuente de hidrógeno.

En este caso, el catalizador adecuado incluye, por ejemplo: catalizadores de paladio (por ejemplo, hidróxido de paladio-carbono, paladio-carbono y paladio-alumina), catalizadores de platino (por ejemplo, óxido de platino), catalizadores de rodio (por ejemplo, rodio-alumina) y catalizadores de rutenio (por ejemplo, rutenio-alumina). Preferidos son los catalizadores de paladio con más preferencia dada a carbono de hidróxido de paladio.

Los ejemplos de la fuente de hidrógeno incluyen: gas de hidrógeno, formato de amonio, ácido fórmico, ciclohexadieno y similares. Preferido es el gas de hidrógeno.

El disolvente adecuado incluye, por ejemplo: disolventes de alcohol tales como metanol, etanol, alcohol de n-propilo, alcohol de isopropilo, alcohol de n-butilo y alcohol de t-butilo; disolventes de hidrocarbano tales como benceno, tolueno, hexano y xileno; disolventes de éter tales como dietil éter, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y diglyme; disolventes de halógeno tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; disolventes de éster tales como acetato de etilo, acetato de metilo y acetato de butilo; disolventes polares tales como N,N-dimetilformamida, ácido fórmico, ácido acético y agua; y disolventes mezclados de los mismos. Preferidos son los disolventes de alcohol, disolventes polares y un disolvente mezclado de disolvente de alcohol y disolvente polar, y más preferido es un disolvente mezclado de alcohol de isopropilo, ácido acético y agua.

La temperatura de reacción es adecuadamente de 0 a 100°C y preferiblemente de 20 a 60°C. El tiempo de reacción es preferiblemente de 5 a 20 horas.

Etapa (5)

Protección de amino

Esta etapa comprende la reacción del compuesto [VI] o un enantiómero del mismo obtenido en la Etapa (4), con un haluro de ácido o anhídrido de ácido correspondiente a R^4 bajo condiciones apropiadas, de ese modo proteger su amino con un grupo protector (R^4) para obtener el compuesto [VII] o un enantiómero del mismo.

Los ejemplos del grupo protector de amino (R^4) incluye aquellos anteriormente mencionados.

El haluro de ácido correspondiente a R^4 no está especialmente limitado siempre que corresponda a R^4 y está ejemplificado por cloruro de benciloxicarbonilo, cloruro de etoxicarbonilo y similares. El anhídrido de ácido correspondiente a R^4 no está especialmente limitado siempre que corresponda a R^4 y está ejemplificado por di-t-butildicarbonato, di-(2,2,2-tricloro-t-butilo)dicarbonato y similares.

El disolvente adecuado incluye, por ejemplo: disolventes de alcohol tales como metanol, etanol, alcohol de n-propilo, alcohol de isopropilo, alcohol de n-butilo y alcohol de t-butilo; disolventes de hidrocarbano tales como benceno, tolueno, hexano y xileno; disolventes de éter tales como dietil éter, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y diglyme; disolventes de halógeno tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; disolventes de éster tales como acetato de etilo, acetato de metilo y acetato de butilo; disolventes polares tales como N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, acetonitrilo, acetona y agua; y disolventes mezclados de los mismos. Preferido es un disolvente de dos fases de disolvente de éster y agua y más preferido es un disolvente de dos fases de acetato de etilo y agua.

La temperatura de reacción es adecuadamente de 0 a 100°C y preferiblemente de 20 a 60°C. El tiempo de reacción es preferiblemente de 2 a 10 horas.

ES 2 318 852 T3

Etapa (6)

Isomerización del anillo de 7-miembros a anillo de 5-miembros

5 Esta etapa comprende la isomerización del resto de anillo de 7-miembros del compuesto [VII] o un enantiómero del mismo usando un ácido adecuado en un disolvente adecuado en una estructura de anillo de 5-miembros termodinámicamente ventajosa, de ese modo se obtiene el compuesto [VIII] o un enantiómero del mismo.

10 El ácido adecuado incluye, por ejemplo: ácidos inorgánicos tales como ácido sulfúrico, ácido hidrocórico y ácido nítrico; y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido p-toluensulfónico piridino, ácido bencensulfónico y ácido camforsulfónico, con preferencia dada a ácido orgánico y más preferencia dada a ácido p-toluensulfónico piridino.

15 El disolvente adecuado incluye, por ejemplo: disolventes de hidrocarbano tales como benceno, tolueno, hexano y xileno; disolventes de éter tales como dietil éter, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y diglyme; disolventes de halógeno tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; disolventes de éster tales como acetato de etilo, acetato de metilo y acetato de butilo; disolventes polares tales como N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, acetonitrilo y acetona; y disolventes mezclados de los mismos. Preferido es el disolvente polar y más preferido es acetona.

20 La temperatura de reacción es adecuadamente de 0 a 100°C y preferiblemente de 20 a 50°C. El tiempo de reacción es preferiblemente de 2 a 6 horas.

25 Etapa (7)

Tioeterificación de hidroxí

30 Esta etapa comprende la reacción del compuesto [VIII] o un enantiómero del mismo con un agente de halogenación o un agente de sulfonilación en un disolvente adecuado en presencia de una base adecuada para convertir su hidroxí en un grupo saliente adecuado y, con o sin aislamiento, la reacción del compuesto obtenido con un mercaptano deseado de fórmula: R^sSH en la que R^s es tal como se ha definido anteriormente, en presencia de una base adecuada para dar el compuesto [IX] o un enantiómero del mismo.

35 El grupo saliente adecuado incluye, por ejemplo: halógeno tal como cloro, bromo y yodo; y sulfonilo tal como metanosulfonilo, trifluorometanosulfonilo, bencensulfonilo y camforsulfonilo, con preferencia dada a sulfonilo y más preferencia dada a metanosulfonilo.

40 Como agente de halogenación, es útil, por ejemplo: cloruro de fósforo, oxiclورو de fósforo, bromuro de fósforo, cloruro de tionilo y pentacloruro de fósforo.

45 Los ejemplos de agente de sulfonilación incluyen: cloruro de sulfonilo tal como cloruro de metanosulfonilo, cloruro de bencensulfonilo, cloruro de toluensulfonilo y cloruro de camforsulfonilo; anhídrido sulfónico tal como anhídrido metanosulfónico y anhídrido trifluorometanosulfónico y similares. Preferido es el cloruro de sulfonilo y más preferido es el cloruro de metanosulfonilo.

Los ejemplos de base adecuada incluyen: base orgánica tal como piridina, lutidina, picolina, trietilamina, diisopropilamina, dimetilaminopiridina, DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]-undeceno), DBN (1,5-diazabicyclo[4.3.0]-5-noneno) y similares. Preferidos son piridina y trietilamina, especialmente trietilamina.

50 El disolvente adecuado incluye, por ejemplo: disolventes de hidrocarbano tales como benceno, tolueno, hexano y xileno; disolventes de éter tales como dietil éter, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y diglyme; disolventes de halógeno tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; disolventes de éster tales como acetato de etilo, acetato de metilo y acetato de butilo; disolventes polares tales como N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, acetonitrilo y acetona; y disolventes mezclados de los mismos. Preferido es el disolvente polar y más preferido es N,N-dimetilformamida.

55 El mercaptano deseado puede ser cualquiera siempre que tenga el grupo mercapto, e incluye, por ejemplo: arilmercaptanos opcionalmente sustituidos tales como tiofenol y toluentio; alquylmercaptanos opcionalmente sustituidos tales como metilmercaptano, etilmercaptano, propilmercaptano, isopropilmercaptano, butilmercaptano, isobutilmercaptano, s-butilmercaptano y t-butilmercaptano; aralquylmercaptanos opcionalmente sustituidos tales como bencilmercaptano, fenetilmercaptano y naftilmercaptano; y alquylmercaptanos opcionalmente sustituidos tales como vinilmercaptano y alilmercaptano. Preferidos son los arilmercaptanos y más preferido es tiofenol.

60 La base adecuada a usar para la reacción con los mercaptanos deseados incluye, por ejemplo: bases orgánicas tales como piridina, lutidina, picolina, trietilamina, diisopropilamina, dimetilaminopiridina, DBU y DBN; y bases inorgánicas tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de sodio y carbonato de potasio, con preferencia dada a bases inorgánicas, más preferiblemente carbonato de potasio.

ES 2 318 852 T3

La temperatura de reacción es adecuadamente de 0 a 100°C y preferiblemente de 0 a 50°C. El tiempo de reacción es preferiblemente de 5 a 20 horas.

5 Etapa (8)

Separación del grupo protector de diol

10 Esta etapa comprende la hidrolización del resto acetal o quetal del compuesto [IX] o un enantiómero del mismo en un disolvente adecuado en presencia de un ácido adecuado para dar un compuesto diol [X] o un enantiómero del mismo.

15 El ácido adecuado incluye, por ejemplo: ácidos inorgánicos tales como ácido hidroclórico, ácido sulfúrico y ácido nítrico; y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico y ácido camforsulfónico, con preferencia dada a ácido inorgánico y más preferencia dada a ácido hidroclórico.

20 El disolvente adecuado incluye, por ejemplo: disolventes de alcohol tales como metanol, etanol, alcohol de propilo, alcohol de isopropilo, alcohol de n-butilo, alcohol de isobutilo, alcohol de s-butilo y alcohol de t-butilo; disolventes de éter tales como dietil éter, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y diglyme; disolventes polares tales como N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, acetonitrilo, acetona, y agua; y disolventes mezclados de los mismos. Preferido es disolvente de alcohol y más preferido es metanol.

25 La temperatura de reacción es adecuadamente de 0 a 100°C y preferiblemente de 20 a 80°C. El tiempo de reacción es preferiblemente de 30 minutos a 2 horas.

Etapa (9)

Protección del hidroxilo primario y conversión del hidroxilo secundario en grupo saliente

30 Esta etapa comprende la reacción del compuesto [X] o un enantiómero del mismo con un haluro de ácido o anhídrido de ácido correspondiente a R⁶ en un disolvente adecuado en presencia de una base para proteger su hidroxilo primario con un grupo protector R⁶ y, con o sin aislamiento, la reacción del compuesto obtenido con un agente de sulfonilación para convertir el hidroxilo secundario en un grupo saliente (OZ), por lo cual se obtiene el compuesto [XI] o un enantiómero del mismo.

40 La base adecuada incluye, por ejemplo: base orgánica tal como piridina, lutidina, picolina, trietilamina, diisopropilamina, dimetilaminopiridina, DBU y DBN; y base inorgánica tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio y carbonato de potasio, con preferencia dada a la base orgánica, especialmente trietilamina.

45 El disolvente adecuado incluye, por ejemplo: disolventes de hidrocarburo tales como benceno, tolueno, hexano y xileno; disolventes de éter tales como dietil éter, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y diglyme; disolventes de halógeno tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; disolventes de éster tales como acetato de etilo, acetato de metilo y acetato de butilo; disolventes polares tales como N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, acetonitrilo y acetona; y disolventes mezclados de los mismos. Preferido es el disolvente de éter y más preferido es tetrahidrofurano.

50 El grupo protector de hidroxilo (R⁶) incluye aquellos anteriormente ejemplificados.

55 El agente para introducir el grupo protector es, por ejemplo, haluro de ácido o anhídrido de ácido correspondiente a R⁶, el cual se selecciona de manera apropiada de acuerdo con el tipo del grupo protector. Por ejemplo, se usa anhídrido o cloruro de ácido del correspondiente ácido carboxílico en el caso del grupo protector de éster, el cual preferiblemente está ejemplificado por cloruro de p-nitrobenzoilo.

60 Los ejemplos de grupo saliente (OZ) incluyen, tal como se ha mencionado anteriormente: derivados de ácido sulfónico tales como toxiloxi (p-toluensulfoniloxi), broxiloxi (p-bromobencensulfoniloxi), mesiloxi (metanosulfoniloxi), bencenosulfoniloxi, camforsulfoniloxi, trifiloxi (trifluorometanosulfoniloxi) y similares. Preferido es mesiloxi (metanosulfoniloxi).

65 Los ejemplos del agente adecuado de sulfonilación incluyen: cloruro de sulfonilo tal como cloruro de metanosulfonilo, cloruro de bencensulfonilo, cloruro de toluensulfonilo y cloruro de camforsulfonilo; anhídrido sulfónico tal como anhídrido metanosulfónico y anhídrido trifluorometanosulfónico y similares. Preferido es el cloruro de sulfonilo y más preferido es cloruro de metanosulfonilo.

La temperatura de reacción es adecuadamente de 0 a 20°C y preferiblemente de 0 a 10°C. El tiempo de reacción es preferiblemente de 1 a 5 horas.

ES 2 318 852 T3

Etapa (10)

Epoxidación

5 Esta etapa comprende el tratamiento del compuesto [XI] o un enantiómero del mismo con una base adecuada en un disolvente adecuado para llevar a cabo de manera simultánea la desprotección del hidróxi primario y la epoxidación, de ese modo introducir el compuesto [XII] o un enantiómero del mismo.

10 La base adecuada incluye, por ejemplo: bases inorgánicas tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de bario, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio y carbonato de calcio; y bases orgánicas tales como alcóxidos (por ejemplo, metóxido de sodio, etóxido de sodio y t-butóxido de potasio), con preferencia dada a la base inorgánica, especialmente hidróxido de potasio.

15 El disolvente adecuado se selecciona de manera apropiada de acuerdo con la base a usar. Los ejemplos del mismo incluyen: disolventes de alcohol tales como metanol, etanol, alcohol de n-propilo, alcohol de isopropilo, alcohol de n-butilo y alcohol de t-butilo; disolventes de éter tales como dietil éter, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano, diglyme y 1,4-dioxano; disolventes polares tales como N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, acetonitrilo, acetona y agua; disolventes mezclados de los mismos; y similares. Preferido es un disolvente mezclado de disolvente de éter y agua, y más preferido es un disolvente mezclado de 1,4-dioxano y agua.

20

Etapa (11)

Apertura del anillo epoxi con amina y separación del grupo protector de amina

25

Esta etapa comprende el tratamiento del compuesto [XII] o un enantiómero del mismo con amina [XIII] en un disolvente adecuado para abrir el anillo epoxi y, con o sin aislamiento, separar el grupo protector de amina (R⁴) para dar el compuesto [XIV] o un enantiómero del mismo.

30 La amina puede ser cualquiera siempre que tenga al menos un átomo de hidrógeno en el nitrógeno, y se ejemplifica por: amoníaco, metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, anilina, anisidina, dimetilamina, dietilamina, dipropilamina, diisopropilamina, metiletilamina, metilisopropilamina, metilanilina, pirrolidina, piperidina, decahidroisoquinolina, t-butilamida de ácido (3S,4aS,8aS)-decahidroisoquinolina-3-carboxílico, y similares.

35 El disolvente adecuado incluye, por ejemplo: disolventes de alcohol tales como metanol, etanol, alcohol de n-propilo, alcohol de isopropilo, alcohol de n-butilo y alcohol de t-butilo; disolventes de hidrocarburo tales como benceno, tolueno, hexano y xileno; disolventes de éter tales como dietil éter, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y diglyme; disolventes de halógeno tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; disolventes polares tales como N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, acetonitrilo, acetona y agua; y disolventes mezclados de los mismos. Preferido es el disolvente de alcohol y más preferido es alcohol de isopropilo.

40

La temperatura de reacción de la apertura del anillo con amina es adecuadamente de 0 a 100°C y preferiblemente de 50 a 80°C. El tiempo de reacción es preferiblemente de 1 a 10 horas.

45 El método para eliminar el grupo protector de amina (R⁴) se puede seleccionar de manera adecuada de acuerdo con el tipo del grupo protector. Si el grupo protector es un carbamato tal como t-butoxicarbonilo y benciloxicarbonilo, por ejemplo, el compuesto se trata con una base adecuada en un disolvente adecuado para la desprotección.

50 La base adecuada incluye, por ejemplo: bases inorgánicas tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de bario, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio y carbonato de calcio; y bases orgánicas tales como alcóxidos (por ejemplo, metóxido de sodio, etóxido de sodio y t-butóxido de potasio), amoníaco, metilamina, etilamina, dimetilamina y dietilamina, con preferencia dada a la base inorgánica, especialmente al hidróxido de potasio.

55 El disolvente adecuado incluye, por ejemplo: disolventes de alcohol tales como metanol, etanol, alcohol de n-propilo, alcohol de isopropilo, alcohol de n-butilo y alcohol de t-butilo; disolventes de hidrocarburo tales como benceno, tolueno, hexano y xileno; disolventes de éter tales como dietil éter, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y diglyme; disolventes polares tales como N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, acetonitrilo, acetona y agua; y disolventes mezclados de los mismos. Preferido es un disolvente mezclado de disolvente de alcohol y agua, y más preferido es un disolvente mezclado de alcohol de isopropilo y agua.

60

La temperatura de reacción es adecuadamente de 0 a 100°C y preferiblemente de 50 a 80°C. El tiempo de reacción es preferiblemente de 5 a 20 horas.

65

ES 2 318 852 T3

Etapa (12)

Modificación del amino

5 Esta etapa comprende la acilación el grupo amino del compuesto [XIV] o un enantiómero del mismo con un agente de acilación conveniente en un disolvente adecuado en presencia de una base y, si es necesario, la separación del grupo protector en R⁹ para dar el compuesto [XV] o un enantiómero del mismo.

10 La base adecuada incluye, por ejemplo, bases orgánicas tales como piridina, lutidina, picolina, trietilamina, diisopropiletilamina, dimetilaminopiridina, DBU y DBN; y bases inorgánicas tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio y carbonato de potasio, con preferencia dada a base inorgánica, especialmente hidrogenocarbonato de sodio.

15 El agente de acilación puede ser cualquiera siempre que reaccione con el amino primario, y está ejemplificado por anhídridos alquilcarboxílicos opcionalmente sustituidos tales como anhídrido acético y anhídrido pivalico; anhídridos arilcarboxílicos opcionalmente sustituidos tales como anhídrido benzóico y anhídrido toluico; cloruros de alquilcarbonilo opcionalmente sustituidos tales como cloruro de acetilo y cloruro de pivaloilo; cloruros de arilcarbonilo opcionalmente sustituidos tales como cloruro de benzoilo y cloruro de toluoilo; anhídridos heteroarilcarboxílicos opcionalmente sustituidos y cloruros de heteroarilcarbonilo opcionalmente sustituidos; anhídridos aralquilcarboxílicos
20 opcionalmente sustituidos y cloruros de aralquilcarbonilo opcionalmente sustituidos; anhídridos heteroarilalquilcarboxílicos opcionalmente sustituidos y cloruros de heteroarilalquilcarbonilo opcionalmente sustituidos; y similares. Además, se puede usar un cloruro de ácido que tenga un grupo protector, tal como el cloruro de 3-acetoxi-2-metilbenzoilo.

25 El disolvente adecuado se selecciona de manera apropiada de acuerdo con el tipo de la base a usar. Los ejemplos del mismo incluyen: disolventes de alcohol tales como metanol, etanol, alcohol de n-propilo, alcohol de isopropilo, alcohol de n-butilo y alcohol de t-butilo; disolventes de hidrocarburo tales como benceno, tolueno, hexano y xileno; disolventes de éter tales como dimetil éter, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y diglyme; disolventes de halógeno tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; disolventes de éster tales como acetato de etilo, acetato de metilo y acetato de butilo; disolventes polares tales como N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, acetonitrilo, acetona y agua; disolventes mezclados de los mismos; y similares. Preferido es un disolvente de dos fases del disolvente de éster y agua y más preferido es un disolvente de dos fases de acetato de etilo y agua.

30 La temperatura de reacción es adecuadamente de 0 a 20°C y preferiblemente de 0 a 10°C. El tiempo de reacción es preferiblemente de 30 minutos a 3 horas.

Si el agente de acilación anteriormente mencionado tiene un grupo protector, dicho grupo protector se puede eliminar.

40 El método para la desprotección se selecciona de manera apropiada de acuerdo con el tipo del grupo protector. Por ejemplo, si se usa cloruro de 3-acetoxi-2-metilbenzoilo como agente de acilación, se puede separar el grupo acetilo como grupo protector mediante el tratamiento del compuesto con una base adecuada en un disolvente adecuado.

Los ejemplos de grupo protector incluye acetilo, pivaloilo, benzoilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo y similares.

45 La base adecuada incluye, por ejemplo: bases orgánicas tales como aminas (por ejemplo, amoníaco, metilamina, etilamina, dimetilamina y dietilamina); y bases inorgánicas tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio y carbonato de potasio, con preferencia dada a aminas, especialmente amoníaco.

50 El disolvente adecuado incluye, por ejemplo: disolventes de alcohol tales como metanol, etanol, alcohol de n-propilo, alcohol de isopropilo, alcohol de n-butilo y alcohol de t-butilo; disolventes de hidrocarburo tales como benceno, tolueno, hexano y xileno; disolventes de éter tales como dietil éter, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y diglyme; y disolventes de halógeno tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; disolventes de éster tales como acetato de etilo, acetato de metilo y acetato de butilo; disolventes polares tales como N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, acetonitrilo, acetona y agua; y disolventes mezclados de los mismos. Preferido es el disolvente de alcohol y más preferido es metanol.

55 La temperatura de reacción es adecuadamente de 0 a 100°C y preferiblemente de 20 a 50°C. El tiempo de reacción es preferiblemente de 1 a 50 horas.

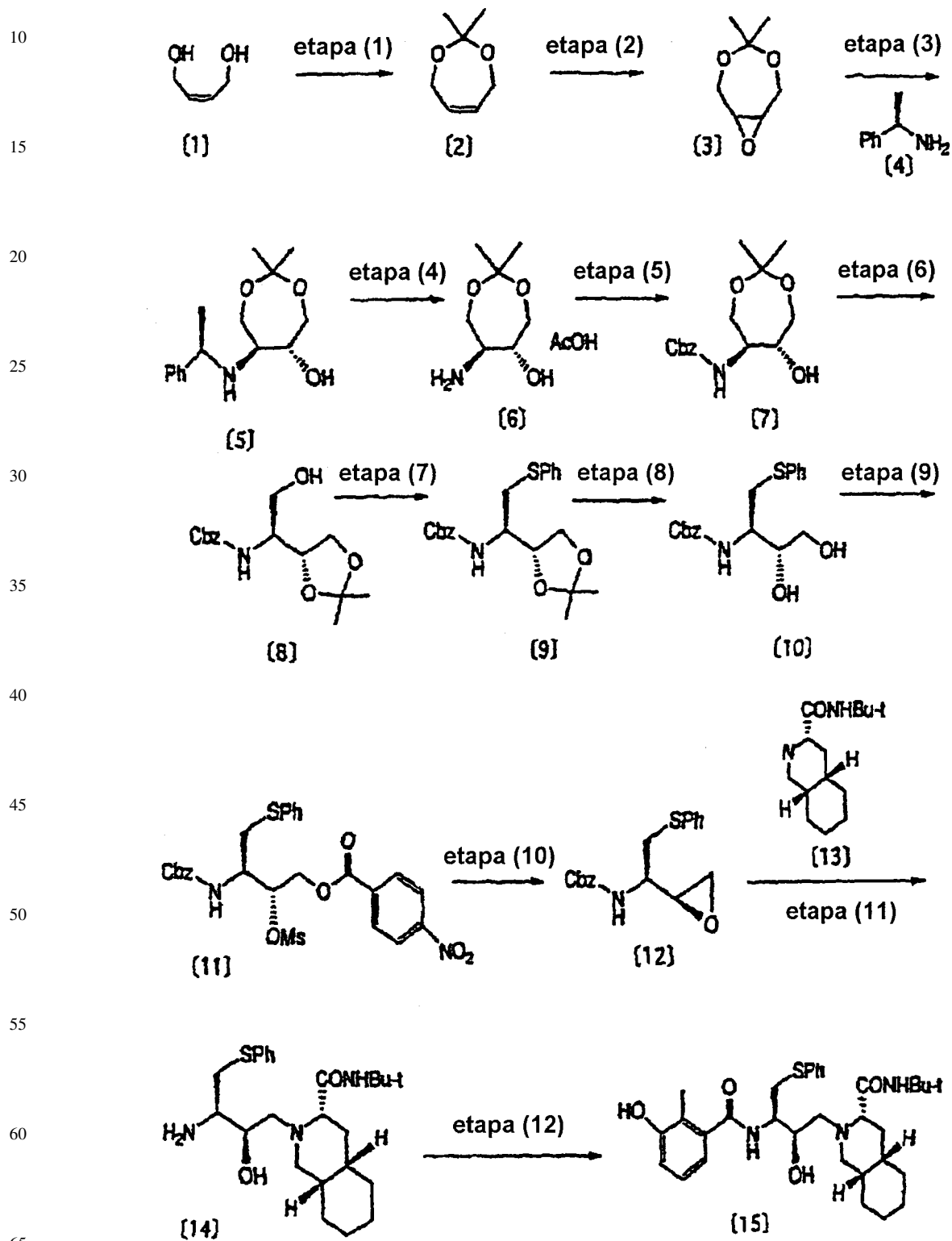
Los enantiómeros del anteriormente mencionado compuesto [XV] y diversos intermediarios se pueden obtener mediante las mismas reacciones que anteriormente usando un enantiómero del compuesto [V] obtenido en la Etapa (3).

60 El compuesto [XV], diversos intermediarios y enantiómeros del mismo se pueden obtener en pureza opcional mediante la aplicación de manera apropiada de métodos conocidos por separación y purificación, tal como concentración, extracción, cromatografía, reprecipitación y recristalización.

Las sales del anteriormente mencionado compuesto [XV], diversos intermediarios y diversos isómeros del mismo se pueden producir mediante un método conocido.

A continuación, la presente invención se describe al detalle a través de Ejemplos ilustrativos, a los cuales no está limitada la invención.

A continuación, se muestran los Ejemplos en un diagrama de flujo



en el que Ph es fenilo, Ac es acetilo, Cbz es benciloxycarbonilo, Ms es metanosulfonilo y Bu-t es t-butilo.

ES 2 318 852 T3

Ejemplo de Referencia 1

Producción del compuesto [2] (Etapa 1)

- 5 Se añadió monohidrato de ácido p-toluensulfónico (30 mg) a una mezcla de (z)-2-buten-1,4-diol (compuesto [1], 211,4 g, 2,4 mol) y 2,2-dimetoxipropano (590,2 ml, 4,8 mol). La disolución así obtenida se sometió a evaporación bajo presión atmosférica para dar un líquido transparente incoloro de 2,2-dimetil-4,7-dihidro-1,3-dioxepina (compuesto [2], 245 g, rendimiento al 80%), punto de fusión 140-145°C/760 mmHg.
- 10 ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 5,67 (s difuso, 2H), 4,26 (s difuso, 4H), 1,44 (s, 6H).

Ejemplo de Referencia 2

- 15 *Producción del compuesto [3] (Etapa 2)*

- Se mezclaron 2,2-dimetil-4,7-dihidro-1,3-dioxepina (compuesto [2], 94,0 g, 0,734 mol), metanol (220 ml) y acetonitrilo (116 ml, 2,20 mol) y se calentó la mezcla a 60°C. Se añadió gota a gota una disolución acuosa de peróxido de hidrógeno al 30% (208 ml, 1,84 mol) durante 1,5 horas a 60-70°C. Simultáneamente, se añadió gota a gota una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M para ajustar el sistema de reacción a un pH de 9,1-9,6. Incluso después de la adición gota a gota de la disolución acuosa del peróxido de hidrógeno, se continuó la adición gota a gota de la disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M, durante dicho tiempo el pH se mantuvo a 9,1-9,6 y la temperatura a 50-70°C, y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se diluyó con disolución salina saturada (220 ml) y se sometió a extracción con cloroformo (180 ml x 1,90 ml x 2). Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con una disolución acuosa de hidrosulfato de sodio (300 ml, 15 g) y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó y el residuo se destiló para dar un líquido transparente incoloro de 4,4-dimetil-3,5,8-trioxabicyclo[5.1.0]octano (compuesto [3], 86,7 g, rendimiento al 82%), punto de fusión 70-74°C/17 mmHg.
- 20
- 25
- 30 ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 4,08-3,97 (m, 4H), 3,22-3,18 (m, 2H), 1,37 (s, 3H), 1,32 (s, 3H).

Ejemplo de Referencia 3

- 35 *Producción del compuesto [5] (Etapa 3)*

- Se disolvieron 4,4-dimetil-3,5,8-trioxabicyclo[5.1.0]octano (compuesto [3], 142 g, 0,988 mol) anteriormente obtenido y (R)-1-feniletilamina (compuesto [4], 120 g, 0,988 mol) en alcohol de isopropilo (400 ml). La mezcla se sometió a reflujo bajo calentamiento durante 24 horas y se concentró a 366 g. Se añadió hexano (400 ml) al residuo y se agitó la mezcla a 5°C durante una hora. Se recogieron los cristales precipitados mediante filtración, se lavaron con hexano y se secaron para dar cristales incoloros de (5R,6S)-2,2-dimetil-6-[(R)-1-feniletilamino]-1,3-dioxepan-5-ol (compuesto [5], 94,0 g, rendimiento al 36%), punto de fusión 108-108,5°C.
- 40

- ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,33-7,22 (m, 5H), 3,95 (q, 1H, J = 6,5 Hz), 3,75 (dd, 1H, J = 1,8, 12,1 Hz), 3,74 (dd, 1H, J = 2,0, 12,5 Hz), 3,52 (dd, 1H, J = 5,5, 12,5 Hz), 3,48 (ddd, 1H, J = 0,5, 5,9, 12,1 Hz), 3,37 (dt, 1H, J = 1,4, 5,6 Hz), 2,44 (s ancho, 1H), 2,34 (dt, 1H, J = 1,7, 5,5 Hz), 1,34 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 1,34 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).

IR (KBr): 3406, 2590, 1452, 1374, 1219, 1072, 1052, 841, 758, 696 cm⁻¹.

- 50 $[\alpha]_D^{25}$: +91,0° (c1,00, MeOH).

Análisis elemental (C₁₅H₂₃NO₃):

Calculado: C,67,90; H,8,74; N,5,28. Encontrado: C,67,90; H,9,01; N,5,31.

55

Ejemplo de Referencia 4

Producción del compuesto [6] (Etapa 4)

- 60 Se puso en suspensión en alcohol de isopropilo (500 ml) hidróxido de paladio-carbono al 20% (tipo húmedo al 50%, 9,20 g), y se añadieron (5R,6S)-2,2-dimetil-6-[(R)-1-feniletilamino]-1,3-dioxepan-5-ol (compuesto [5], 92,0 g, 37,7 mmol) y ácido acético (20,8 ml, 37,7 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno (3,0 atm) durante 8 horas. Se separó el catalizador mediante filtración con Celite y se concentró el filtrado a 105 g. Se añadió hexano (400 ml) al residuo y se agitó la suspensión obtenida para permitir la precipitación de cristales finos. Los cristales se recogieron mediante filtración y se secaron para dar cristales incoloros de acetato de (5R,6S)-6-amino-2,2-dimetil-1,3-dioxepan-5-ol (compuesto [6], 76,6 g, rendimiento al 100%), punto de fusión 133-134°C.
- 65

ES 2 318 852 T3

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 3,84 (dd, 1H, J = 2,5, 12,7 Hz), 3,74 (dd, 1H, J = 2,5, 12,5 Hz), 3,67-3,53 (m, 3H), 2,98 (dt, J = 2,4, 6,5 Hz), 1,91 (s, 3H), 1,33 (s, 6H).

IR (KBr): 3178, 2993, 1617, 1561, 1525, 1409, 1385, 1223, 1087, 1031, 846 cm⁻¹.

[α]_D²⁵: +29,6° (c1,05, MeOH).

Análisis elemental (C₉H₁₉NO₅):

Calculado: C,48,86; H,8,66; N,6,33. Encontrado: C,48,98; H,8,70; N,6,36.

Ejemplo 1

15 Producción del compuesto [7] (Etapa 5)

Se añadieron acetato de (5R,6S)-6-amino-2,2-dimetil-1,3-dioxepan-5-ol (compuesto [6], 29,0 g, 0,131 mol) e hidrogencarbonato de sodio (33,0 g, 0,393 mol) con agitación a una suspensión de agua (150 ml) y acetato de etilo (50 ml). Se añadió gota a gota una disolución de clorofornato de bencilo (18,7 ml, 0,131 mol) en acetato de etilo (50 ml) a la mezcla con agitación, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 6 horas. Se separó la capa orgánica y se lavó a su vez con una disolución acuosa de ácido cítrico 0,5 M (30 ml), una disolución acuosa saturada de hidrogencarbonato de sodio (30 ml) y disolución salina saturada (30 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio. La disolución se sometió a extracción por destilación bajo presión reducida para dar (5R,6S)-6-benciloxicarbonilamino-2,2-dimetil-5-hidroxi-1,3-dioxepano (compuesto [7], 38,5 g, rendimiento al 99,5%) como un aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,4-7,3 (m, 5H), 5,39 (d ancho, 1H), 5,13 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 5,07 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,79 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,8-3,6 (m, 2H), 3,57 (m, 1H), 3,49 (ddd, J = 12,8, 2,8, 1,8 Hz, 1H), 2,73 (s ancho, 1H), 1,34 (s, 3H), 1,32 (s, 3H).

IR (puro): 3334, 2942, 1703, 1508, 1454, 1376, 1288, 1218, 1157, 1049, 854 cm⁻¹.

[α]_D²⁵: +38,8° (c1,45, MeOH).

MS (FAB): m/z 296 [M+H]⁺, Calculado: 296, 1501. Encontrado: 296, 1498 fórmula racional: C₁₅H₂₂NO₅.

Ejemplo 2

40 Producción del compuesto [8] (Etapa 6)

Se disolvió un producto bruto de (5R,6S)-6-benciloxicarbonilamino-2,2-dimetil-5-hidroxi-1,3-dioxepano (compuesto [7], 38,5 g) en acetona (200 ml) y se añadió piridino de ácido p-toluensulfónico (1,31 g, 5,2 mmol). Se calentó la mezcla a 50-55°C durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron tolueno (400 ml) y una disolución acuosa saturada de hidrogencarbonato de sodio (100 ml). Se separó la capa orgánica y se lavó a su vez con una disolución acuosa saturada de hidrogencarbonato de sodio (100 ml) y agua (100 ml). Después del secado sobre sulfato de magnesio, se concentró el residuo bajo presión reducida para dar (2S)-2-benciloxicarbonilamino-2-[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etanol (compuesto [8], 36,0 g, rendimiento al 94%).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,5-7,2 (m, 5H), 5,32 (d ancho, 1H), 5,15 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 5,09 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,4-4,3 (m, 1H), 4,05 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 3,9-3,6 (m, 4H), 2,54 (s ancho, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,35 (s, 3H).

IR (puro): 3440, 2985, 2938, 2885, 1703, 1530, 1454, 1372, 1250, 1216, 1156, 1069, 856 cm⁻¹.

[α]_D²⁵: -23,5° (c1,02, MeOH).

MS (FAB): m/z 296 [M+H]⁺, Encontrado: 296, 1491. Calculado: 296, 1498 fórmula racional: C₁₅H₂₂NO₅.

Ejemplo 3

60 Producción del compuesto [9] (Etapa 7)

Se disolvieron un producto bruto de (2S)-2-benciloxicarbonilamino-2-[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etanol (compuesto [8], 36,0 g) y trietilamina (17,0 ml, 0,122 mol) en N,N-dimetilformamida (360 ml), y la mezcla se enfrió a 4°C. Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (9,40 ml, 0,122 mol) a 4-12°C, y después de la adición gota a gota, se agitó la mezcla a 4°C durante 30 minutos. A continuación, se añadieron a su vez carbonato de potasio (33,7 g, 0,244 mol) y tiofenol (12,5 ml, 0,122 mol) bajo una atmósfera de nitrógeno, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de la finalización de la reacción, se añadió tolueno (500 ml) a la mezcla. La

ES 2 318 852 T3

mezcla se lavó a su vez con agua (200 ml), una disolución acuosa de carbonato de potasio al 10% (150 ml), disolución salina saturada (150 ml), una disolución acuosa de ácido cítrico 0,5 M (150 ml), una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (150 ml) y disolución salina saturada (150 ml). Después del secado sobre sulfato de magnesio, se extrajo por destilación el disolvente bajo presión reducida para dar (1R)-1-benciloxicarbonilamino-1-[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-2-feniltioetano (compuesto [9], 45,0 g, rendimiento al 98%) como un aceite.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,5-7,0 (m, 10H), 5,2-5,0 (m, 3H), 4,50 (td, J = 6,9, 1,8 Hz, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,66 (dd, J = 8,1, 7,0 Hz, 1H), 3,24 (dd, J = 13,8, 5,9 Hz, 1H), 3,04 (dd, J = 13,8, 8,6 Hz, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,30 (s, 3H).

MS (FAB): m/z 388 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Encontrado: 388, 1588. Calculado: 388, 1583 fórmula racional: $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_4\text{S}$.

Ejemplo 4

Producción del compuesto [10] (Etapa 8)

Se disolvió un producto bruto (1R)-1-benciloxicarbonilamino-1-[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-2-feniltioetano (45,0 g) en metanol (360 ml) y se añadió ácido hidroclicórico 0,1 N (90 ml), a lo cual le siguió el calentamiento durante una hora a 80°C. Después la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se añadieron una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (100 ml) y agua (50 ml) y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (400 ml x 2). Las capas orgánicas obtenidas se combinaron, se lavaron con disolución salina saturada (100 ml) y se secaron bajo sulfato de magnesio. El disolvente se extrajo por destilación bajo presión reducida para dar (2R,3R)-3-benciloxicarbonilamino-4-feniltio-1,2-butanodiol (compuesto [10]; 39,0 g, rendimiento al 94%) como un aceite.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,5-7,0 (m, 10H), 5,27 (d ancho, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,01 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,6-3,4 (m, 2H), 3,21 (dd, J = 13,7, 6,7 Hz, 1H), 3,12 (dd, J = 13,7, 7,5 Hz, 1H), 2,62 (d ancho, 1H), 2,52 (m, 1H).

Ejemplo 5

Producción del compuesto [11] (Etapa 9)

Se disolvieron (2R,3R)-3-benciloxicarbonilamino-4-feniltio-1,2-butanodiol (compuesto [10], 39,0 g) y trietilamina (39,1 ml, 0,280 mol) en tetrahidrofurano (300 ml) y la mezcla se enfrió a no más de 5°C, se añadió cloruro de p-nitrobenzoilo (20,8 g, 0,112 mol) a la mezcla a 3-10°C, y la mezcla se agitó durante una hora bajo enfriamiento con hielo. A continuación, se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (10,4 ml, 0,135 mol) a 2-12°C y se agitó la mezcla bajo enfriamiento con hielo durante una hora. Después de la finalización de la reacción, se extrajo por filtración el material insoluble y se lavó con acetato de etilo. Se combinaron el filtrado y el lavado y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se disolvió de nuevo en acetato de etilo (300 ml). Se lavó esta disolución a su vez con agua (50 ml), una disolución acuosa de ácido cítrico 0,5M (50 ml), una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (50 ml) y disolución salina saturada (50 ml). Después del secado sobre sulfato de magnesio, se extrajo por destilación el disolvente bajo presión reducida. El residuo obtenido se recrystalizó a partir de tolueno (400 ml)/diisopropil éter (300 ml) para dar (2R,3R)-3-benciloxicarbonilamino-4-feniltio-2-mentanosulfonilo-1-(4-nitrobenzoilo)butano (compuesto [11], 38,6 g, rendimiento al 51%, a partir de (5R,6S)-6-amino-2,2-dimetil-5-hidroxi-1,3-dioxepano) como cristales incoloros.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8,5-8,0 (m, 4H), 7,5-7,2 (m, 10H), 5,44 (ddd, J = 6,9, 5,1, 2,3 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 5,09 (d ancho, 1H), 4,57 (dd, J = 12,0, 6,9 Hz, 1H), 4,50 (dd, J = 12,0, 5,1 Hz, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,25 (dd, J = 14,0, 6,2 Hz, 1H), 3,05 (s, 3H), 3,05 (dd, J = 14,0, 8,2 Hz, 1H).

IR (KBr): 3347, 1725, 1699, 1531, 1514, 1349, 1283, 1172, 1109, 1028, 925 cm^{-1} .

$[\alpha]_D^{25}$: -14,0° (c1,01, CHCl_3).

Análisis elemental ($\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_9\text{S}_2$):

Calculado: C,54,35; H,4,56; N,4,88. Encontrado: C,54,49; H,4,19; N,4,75.

Ejemplo 6

Producción del compuesto [12] (Etapa 10)

Se disolvió (2R,3R)-3-benciloxicarbonilamino-4-feniltio-2-mentanosulfonilo-1-(4-nitrobenzoilo)butano (compuesto [11], 15,0 g, 26,1 mol) en 1,4-dioxano (120 ml) y se añadió una disolución acuosa de hidróxido de potasio 2 N (28,7 ml, 57,4 mmol). Se agitó la mezcla durante una hora a temperatura ambiente y se añadió tolueno (200 ml). Se lavó a su vez la mezcla con agua (200 ml), una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (200

ES 2 318 852 T3

ml) y disolución salina saturada (100 ml). Después del secado sobre sulfato de magnesio, se extrajo por destilación el disolvente bajo presión reducida para dar (2S,3R)-3-benciloxicarbonilamino-4-feniltio-1-butenóxido (compuesto [12], 8,43 g, rendimiento al 98%) como un aceite incoloro.

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,5-7,1 (m, 10H), 5,2-5,0 (m, 3H), 3,70 (m, 1H), 3,22 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,99 (m, 1H), 2,9-2,6 (m, 2H).

IR (KBr): 3302, 1694, 1538, 1323, 1256, 1100, 1028, 1006, 882 cm^{-1} .

10 $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: -26,2° (c1,01, CHCl_3).

Análisis elemental ($\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$):

Calculado: C,65,63; H,5,81; N,4,25. Encontrado: C,65,36; H,5,85; N,4,33.

15

Ejemplo 7

Producción del compuesto [14] (Etapa 11)

20

Se disolvieron un producto bruto de (2S,3R)-3-benciloxicarbonilamino-4-feniltio-1-butenóxido (compuesto [12], 8,43 g) y t-butilamida de ácido (3S,4aS,8aS)-decahidroisoquinolina-3-carboxílico (compuesto [13], 4,98 g, 20,9 mmol) en alcohol de isopropilo (70 ml) y se calentó la mezcla a 70-75°C durante 5 horas. A continuación, se añadió una disolución acuosa de hidróxido de potasio (52,3 ml, 104,5 mmol) y se calentó más la mezcla a 70-75°C durante 25 15 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió tolueno (120 ml) y se lavó la mezcla con agua (120 ml). Se extrajo la capa orgánica con ácido hidrocórico 1 N (80 ml x 1,40 ml x 1) y se combinaron las disoluciones acuosas obtenidas y se lavó con tolueno (100 ml x 3). Esta disolución acuosa se ajustó a pH 12 con una disolución acuosa de hidróxido de potasio 5 N y se extrajo con tolueno (120 ml). La capa orgánica se lavó con disolución salina saturada. Después del secado sobre sulfato de magnesio, se extrajo por destilación el disolvente bajo presión reducida para dar t-butilamida de ácido (3S,4aS,8aS)-2-((2R,3R)-3-amino-2-hidroxi-4-feniltiobutil)decahidroisoquinolina-3-carboxílico (compuesto [14], 9,39 g, rendimiento al 85%) como un aceite incoloro.

30

35 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,5-7,1 (m, 5H), 6,05 (s ancho, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,37 (dd, $J = 13,0$, 2,8 Hz, 1H), 3,02-2,88 (m, 2H), 2,83 (dd, $J = 13,0$, 9,8 Hz, 1H), 2,64 (dd, $J = 13,2$, 5,1 Hz, 1H), 2,60 (dd, $J = 8,0$, 3,7 Hz, 1H), 2,30 (dd, $J = 13,2$, 6,6 Hz, 1H), 2,27 (dd, $J = 11,8$, 3,3 Hz, 1H), 1,32 (s, 9H), 2,0-1,0 (m, 12H).

35

Ejemplo 8

Producción del compuesto [15] (Etapa 12)

40

Se añadieron t-butilamida de ácido (3S,4aS,8aS)-2-((2R,3R)-3-amino-2-hidroxi-4-feniltiobutil)decahidroisoquinolina-3-carboxílico (compuesto [14], 9,39 g) e hidrogenocarbonato de sodio (4,55 g, 54,2 mmol) a una suspensión de agua (40 ml) y acetato de etilo (40 ml). Se añadió gota a gota una disolución de cloruro de 3-acetoxi-2-metilbenzoilo (4,37 g, 20,6 mmol) en acetato de etilo (40 ml) a la suspensión con agitación bajo enfriamiento con hielo. Se agitó la mezcla más durante una hora bajo enfriamiento con hielo y se añadió agua (20 ml). Se separó la capa orgánica y se lavó con una disolución acuosa saturada (20 ml) de hidrogenocarbonato de sodio. Después del secado sobre sulfato de magnesio, se extrajo por destilación el disolvente bajo presión reducida para dar t-butilamida de ácido (3S,4aS,8aS)-2-[(2R,3R)-3-(3-acetoxi-2-metilbenzoilamino)-2-hidroxi-4-feniltiobutil]decahidroisoquinolina-3-carboxílico (12,7 g, rendimiento al 96%) como un compuesto amorfo incoloro.

50

55 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,5-7,1 (m, 8H), 7,1-7,0 (m, 1H), 5,51 (s ancho, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,81 (dd, $J = 13,7$, 9,2 Hz, 1H), 3,41 (dd, $J = 13,7$, 4,7 Hz, 1H), 2,91 (dd, $J = 11,7$, 2,0 Hz, 1H), 2,56 (dd, $J = 12,9$, 9,1 Hz, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,3-2,1 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 1,9-1,1 (m, 11H), 1,07 (s, 9H).

55

Se disolvió en metanol (96 ml) la t-butilamida de ácido (3S,4aS,8aS)-2-[(2R,3R)-3-(3-acetoxi-2-metilbenzoilamino)-2-hidroxi-4-feniltiobutil]decahidroisoquinolina-3-carboxílico (12,7 g) obtenido y se añadió amoníaco acuoso al 28% (24 ml), a lo cual le siguió agitación durante 1,5 horas. Se recogió el precipitado resultante mediante filtración y se lavó con una disolución mezclada de metanol (75 ml)/agua (25 ml). Se secó el residuo a 50°C bajo presión reducida para dar t-butilamida de ácido de (3S,4aS,8aS)-2-((2R,3R)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2-metilbenzoilamino)-4-feniltiobutil)decahidroisoquinolina-3-carboxílico (compuesto [15], 8,00 g, rendimiento al 54%) a partir de (2R,3R)-benciloxicarbonilamino-4-feniltio-2-metanosulfonilo-1-(4-nitrobenzoilo)butano) como cristales incoloros.

60

65 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ : 7,49 (m, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,54 (dd, $J = 10,1$, 3,5 Hz, 1H), 3,37 (m, 1H), 3,04 (dd, $J = 8,7$, 1,7 Hz, 1H), 2,60 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,17 (m, 2H), 2,01 (m, 1H), 1,9-1,1 (m, 11H), 1,17 (s, 9H).

ES 2 318 852 T3

Ejemplo 9

Producción de metanosulfonato del compuesto [15]

5 Se suspendió t-butilamida de ácido (3S,4aS,8aS)-2-[(2R,3R)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2-metilbenzoilamino)-4-feniltiobutil]decahidroisoquinolina-3-carboxílico (compuesto [15], 7,80 g, 13,7 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) y se añadió ácido metanosulfónico (0,918 ml, 14,1 mmol), lo cual se agitó hasta que el sólido se disolvió completamente. La mezcla se añadió gota a gota a metil-t-butil éter (470 ml) (después del aclarado con 5 ml de tetrahidrofurano). El precipitado se produjo instantáneamente con la adición gota a gota. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante
10 2 horas después de la adición gota a gota. Se recogió el precipitado por filtración, se lavó con metil-t-butil éter (27 ml) y se secó a 65°C durante un día bajo presión reducida para dar metanosulfonato de t-butilamida de ácido (3S,4aS,8aS)-2-[(2R,3R)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2-metilbenzoilamino)-4-feniltiobutil]decahidroisoquinolina-3-carboxílico (8,68 g, rendimiento al 95%) como un sólido incoloro.

15 ¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ: 7,93 (s ancho, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,03 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 6,86 (m, 2H), 4,19 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,61 (dd, J = 9,7, 1,3 Hz, 1H), 3,45 (dd, J = 10,4, 2,6 Hz, 1H), 3,38 (dd, J = 9,8, 2,9 Hz, 1H), 3,28 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 3,05 (dd, J = 10,4, 7,7 Hz, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,2-2,1 (m, 12H), 1,30 (s, 9H).

20 El método de producción de la presente invención es extremadamente fácil y sencillo en comparación con los métodos convencionales, y capaz de la producción eficaz del compuesto [XV] a altos rendimientos, lo cual incluye el compuesto [XVI] que tiene una acción inhibidora de la proteasa de VIH. Además, los novedosos intermediarios de la presente invención son extremadamente útiles como intermediarios para la producción no solamente del anteriormente mencionado compuesto [XVI] sino también los compuestos útiles como medios de contraste de rayos X tales como
25 los compuestos para el desarrollo de imágenes a través de rayos X tal como se describe en la Patente de EE.UU. N° 4439613.

30

35

40

45

50

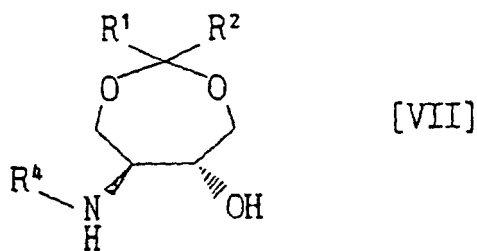
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un derivado (5R,6S)-6-sustituido amino-1,3-dioxepan-5-ol de fórmula [VII]



15 en la que R¹ y R² son los mismos o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un alquilo o un arilo, o R¹ y R² de manera combinada forman un anillo cicloalquilo junto con el átomo de carbono contiguo y R⁴ es un grupo protector de amino seleccionado entre el grupo que consiste en:

20 un aralquilideno opcionalmente sustituido,

un aralquilo opcionalmente sustituido,

un acilo opcionalmente sustituido,

25 un alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido,

un alqueniloxycarbonilo opcionalmente sustituido,

30 un feniloxycarbonilo,

un aralquiloxyoxycarbonilo opcionalmente sustituido,

un alquilsililo inferior opcionalmente sustituido,

35 un alquiltiocarbonilo opcionalmente sustituido,

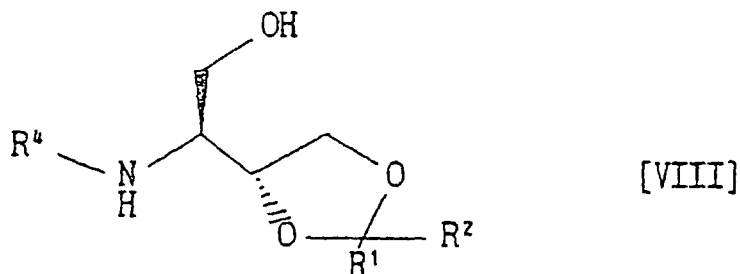
un aralquiltiocarbonilo opcionalmente sustituido,

40 un fosforilo opcionalmente sustituido y

un fosfinilo opcionalmente sustituido,

un enantiómero del mismo o una sal del mismo.

2. Un derivado 1,3-dioxolan-4-iletanol de fórmula [VIII]



60 en la que R¹ y R² son los mismos o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un alquilo o un arilo, o R¹ y R² de manera combinada forman un anillo cicloalquilo junto con el átomo de carbono contiguo, y R⁴ es un grupo protector de amino seleccionado entre el grupo que consiste en:

65 un aralquilideno opcionalmente sustituido,

un acilo opcionalmente sustituido,

un alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido,

ES 2 318 852 T3

un alqueniloxicarbonilo opcionalmente sustituido,

un feniloxicarbonilo,

5 un aralquiloxicarbonilo opcionalmente sustituido,

un alquilsililo inferior opcionalmente sustituido,

10 un alquiltiocarbonilo opcionalmente sustituido,

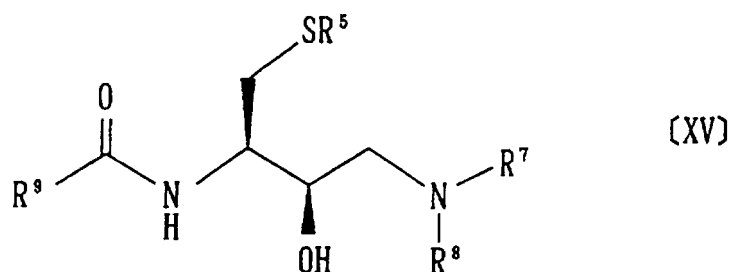
un aralquiltiocarbonilo opcionalmente sustituido,

un fosforilo opcionalmente sustituido y

15 un fosfinilo opcionalmente sustituido,

un enantiómero del mismo o una sal del mismo.

20 3. Un método de producción de un derivado amida de fórmula [XV]

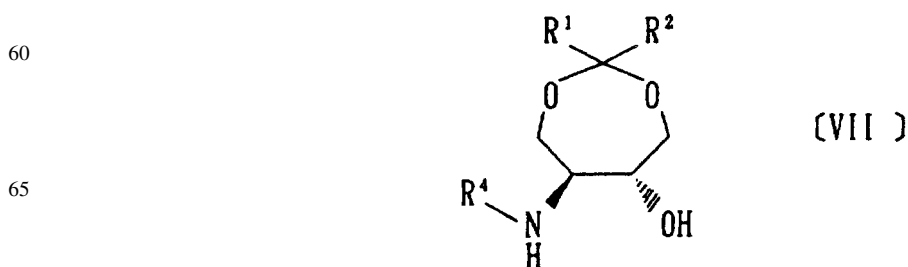


35 en la que R^5 es un átomo de hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un aralquilo opcionalmente sustituido, R^7 y R^8 son los mismos o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido o un aralquilo opcionalmente sustituido, o R^7 y R^8 forman de manera combinada un anillo hetero junto con el átomo de nitrógeno contiguo, estando dicho anillo hetero opcionalmente sustituido con átomo de halógeno, alquilo, alquenilo, alcoxi, amino, alcóxicarbonilo, carboxamida o carbamoilo sustituido con alquilo, y R^9 es un alquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido o un heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o un enantiómero del mismo, que comprende la protección de un grupo amino de un derivado (5R,6S)-6-amino-1,3-dioxepan-5-ol de fórmula [VI]

40

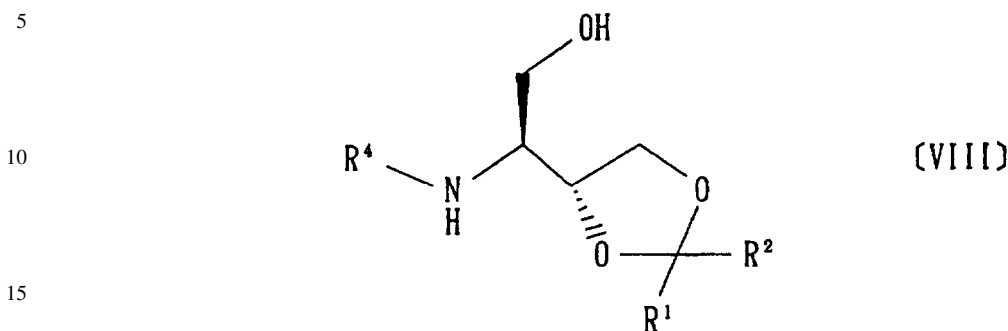


55 en la que R^1 y R^2 son los mismos o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un alquilo o un arilo, o R^1 y R^2 forman de manera combinada un anillo cicloalquilo junto con el átomo de carbono contiguo, o un enantiómero del mismo, para dar un derivado (5R,6S)-6-sustituido amino-1,3-dioxepan-5-ol de fórmula [VII]



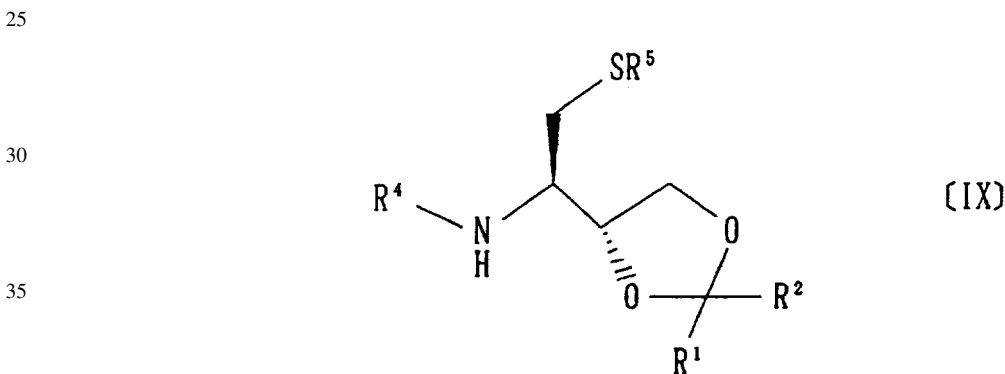
ES 2 318 852 T3

en la que R^1 y R^2 son tal como se han definido anteriormente, y R^4 es un grupo protector de amino, un enantiómero del mismo o una sal del mismo, la isomerización del compuesto obtenido en un anillo de 5 miembros en presencia de un ácido para dar un derivado 1,3-dioxolan-4-il-etanol de fórmula [VIII]



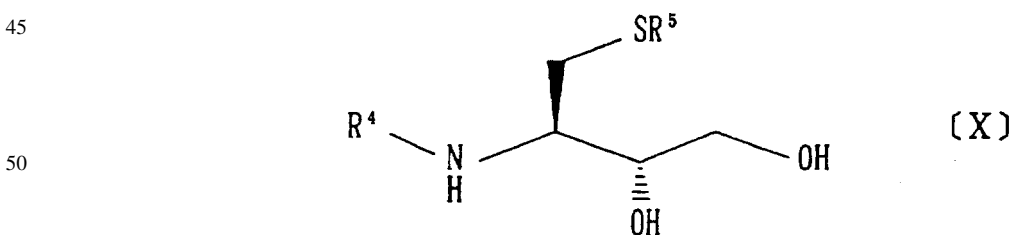
en la que R^1 , R^2 y R^4 son tal como se han definido anteriormente, o un enantiómero del mismo,

20 la reacción del compuesto obtenido con un agente de halogenación o un agente de sulfonilación, y la reacción del compuesto obtenido con un mercaptano de fórmula R^5SH en la que R^5 es un átomo de hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un alqueno opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un aralquilo opcionalmente sustituido, para tioeterificación para dar un derivado 1,3-dioxolan-5-il-etiltio de fórmula [IX]

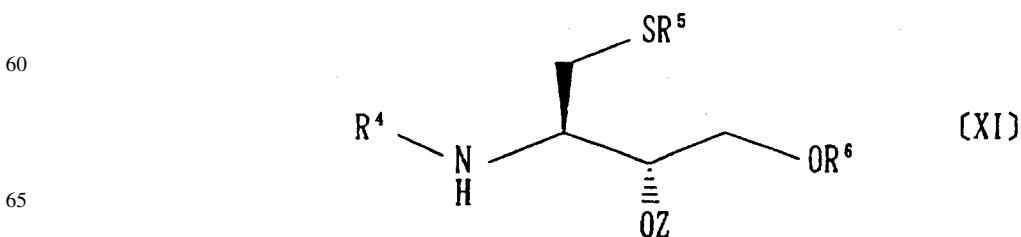


40 en la que R^1 , R^2 , R^4 y R^5 son tal como se han definido anteriormente, o un enantiómero del mismo,

la hidrolización del compuesto obtenido en presencia de un ácido para dar un derivado aminobutano 1,2-diol 3-sustituido de fórmula [X]



55 en la que R^4 y R^5 son tal como se han definido anteriormente, o un enantiómero del mismo, la protección de un hidroxilo primario del compuesto obtenido y, con o sin aislamiento del compuesto obtenido, la conversión de un hidroxilo secundario en un grupo saliente para dar un derivado aminobutano 3-sustituido de fórmula [XI]



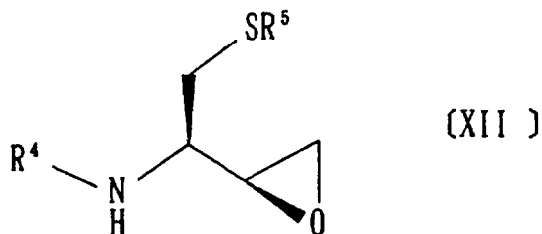
ES 2 318 852 T3

en la que R^4 y R^5 son tal como se han definido anteriormente, R^6 es un grupo protector de hidroxilo y Z es un sustituyente que funciona como grupo saliente con un átomo de oxígeno, o un enantiómero del mismo, el tratamiento del compuesto obtenido en presencia de una base, y simultáneamente la conducción a epoxidación y desprotección del hidroxilo primario, para dar un derivado de óxido de 1-buteno sustituido de fórmula [XII]

5

10

15

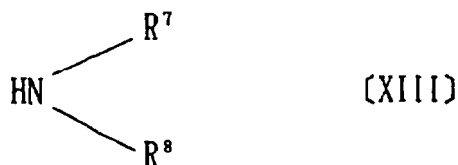


20

en la que R^4 y R^5 son tal como se han definido anteriormente, o un enantiómero del mismo, la reacción del compuesto obtenido con una amina de fórmula [XIII]

25

30

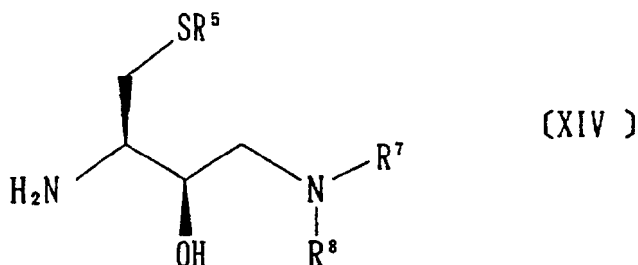


35

en la que R^7 y R^8 son tal como se han definido anteriormente, la separación del grupo protector de amino para dar un derivado 1,3-diamino-2-hidroxibutano de fórmula [XIV]

40

45



50

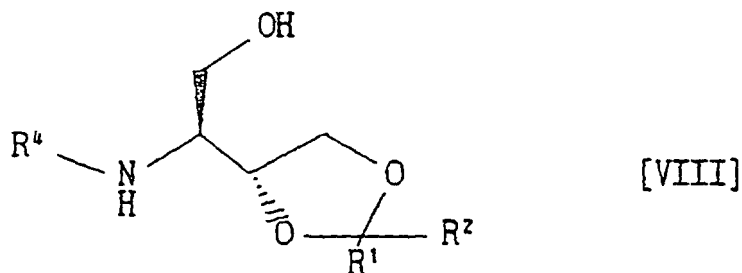
en la que R^5 , R^7 y R^8 son tal como se han definido anteriormente, o un enantiómero del mismo, y la reacción del compuesto obtenido con un agente de acilación, seguido de la desprotección del grupo protector en R^9 si es necesario.

55

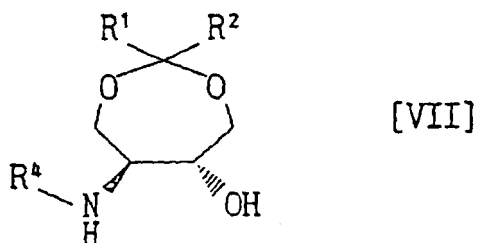
4. Un método de producción de un derivado 1,3-dioxolan-4-iletanol de fórmula [VIII]

60

65

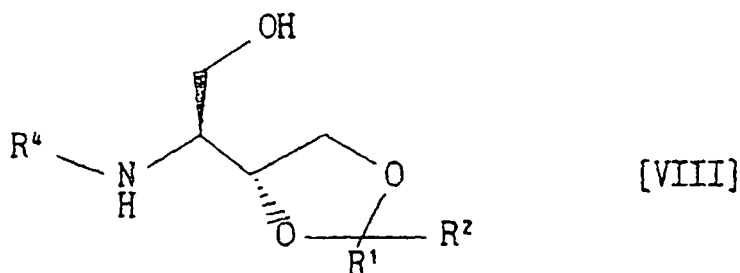


en la que R^1 y R^2 son los mismos o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un alquilo o un arilo, o R^1 y R^2 forman de manera combinada un anillo cicloalquilo junto con el átomo de carbono contiguo, y R^4 es un grupo protector de amino, o un enantiómero del mismo, que comprende la isomerización de un derivado (5R,6S)-6-sustituido amino-1,3-dioxepan-5-ol de fórmula [VII]

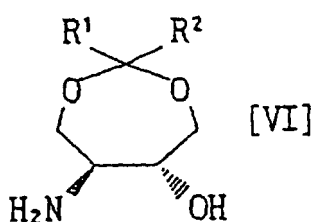


en la que R^1 , R^2 y R^4 son tal como se han definido anteriormente, o un enantiómero del mismo, en un anillo de 5 miembros en presencia de un ácido.

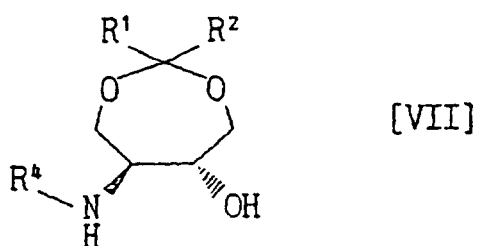
5. Un método de producción de un derivado 1,3-dioxolan-4-iletanol de fórmula [VIII]



en la que R^1 y R^2 son los mismos o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un alquilo o un arilo, o R^1 y R^2 forman de manera combinada un anillo cicloalquilo junto con el átomo de carbono contiguo, y R^4 es un grupo protector de amino, o un enantiómero del mismo, que comprende la protección de un grupo amino de un derivado (5R,6S)-6-amino-1,3-dioxepan-5-ol de fórmula [VI]

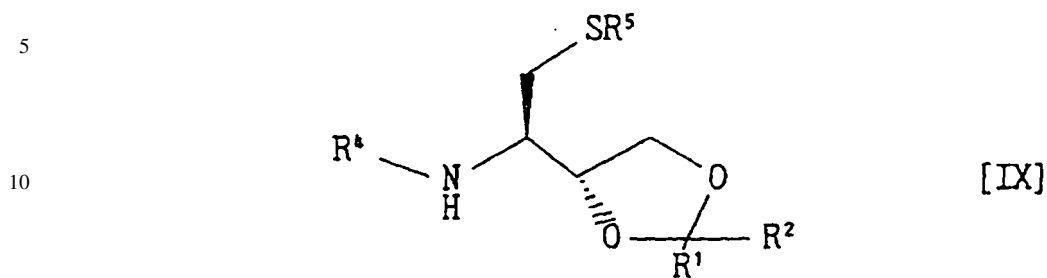


en la que R^1 y R^2 son tal como se han definido anteriormente, o un enantiómero del mismo, para dar un derivado (5R,6S)-6-sustituido amino-1,3-dioxepan-5-ol de fórmula [VII]



en la que R^1 , R^2 , y R^4 son tal como se han definido anteriormente, un enantiómero del mismo o una sal del mismo, y la isomerización del compuesto obtenido en un anillo de 5 miembros en presencia de un ácido.

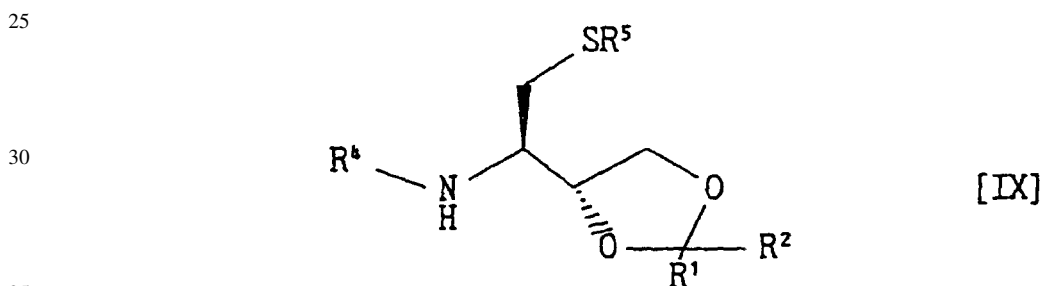
6. Un derivado 1,3-dioxolan-4-iletitio de fórmula [IX]



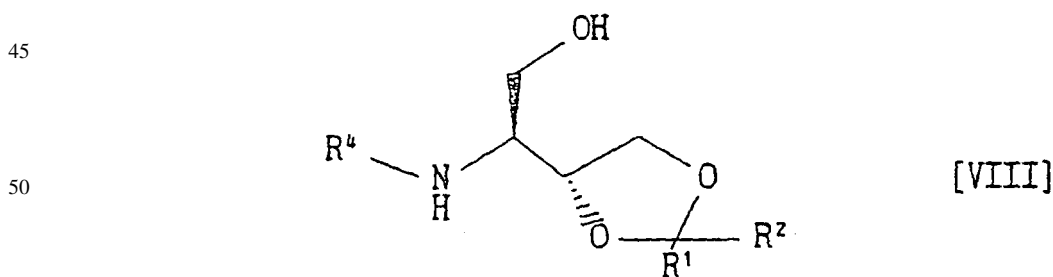
15 en la que R^1 y R^2 son los mismos o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un alquilo o un arilo, o R^1 y R^2 forman de manera combinada un anillo cicloalquilo junto con el átomo de carbono contiguo, R^4 es un grupo protector de amino y R^5 es un átomo de hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un aralquilo opcionalmente sustituido, un enantiómero del mismo o una sal del mismo.

20

7. Un método de producción de un derivado 1,3-dioxolan-4-iletitio de fórmula [IX]



40 en la que R^1 y R^2 son los mismos o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un alquilo o un arilo, o R^1 y R^2 forman de manera combinada un anillo cicloalquilo junto con el átomo de carbono contiguo, R^4 es un grupo protector de amino y R^5 es un átomo de hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, o un aralquilo opcionalmente sustituido o un enantiómero del mismo, que comprende la reacción de un derivado 1,3-dioxolan-4-iletanol de fórmula [VIII]



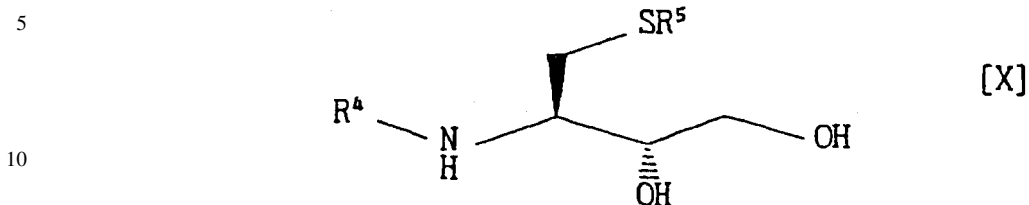
55 en la que R^1 , R^2 y R^4 son tal como se han definido anteriormente, o un enantiómero del mismo, con un agente de halogenación o un agente de sulfonilación, y la reacción del compuesto obtenido con un mercaptano de fórmula



en la que R^5 es tal como se ha definido anteriormente, para tioeterificación.

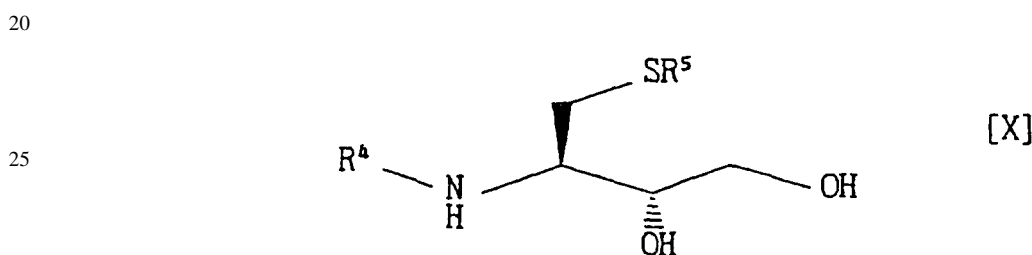
65

8. Un derivado aminobutano-1,2-diol 3-sustituido de fórmula [X]

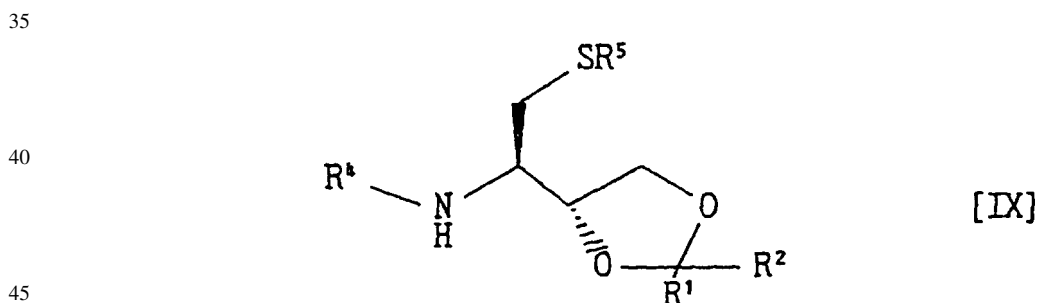


15 en la que R^4 es un grupo protector de amino y R^5 es un átomo de hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un aralquilo opcionalmente sustituido, un enantiómero del mismo o una sal del mismo.

9. Un método de producción de un derivado aminobutano-1,2-diol 3-sustituido de fórmula [X]

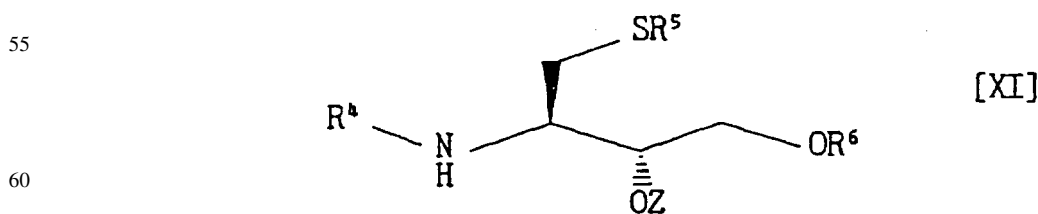


30 en la que R^4 es un grupo protector de amino y R^5 es un átomo de hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un aralquilo opcionalmente sustituido, o un enantiómero del mismo, que comprende la hidrolización de un derivado 1,3-dioxolan-4-iletitio de fórmula [IX]



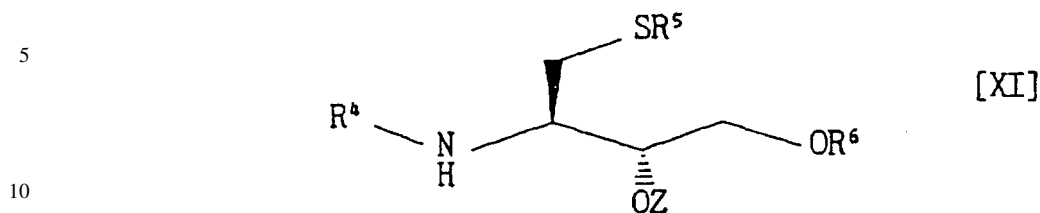
50 en la que R^1 y R^2 son los mismos o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un alquilo o un arilo, o R^1 y R^2 forman de manera combinada un anillo cicloalquilo junto con el átomo de carbono contiguo, y R^4 y R^5 son tal como se han definido anteriormente, o un enantiómero del mismo en presencia de un ácido.

10. Un derivado aminobutano 3-sustituido de fórmula [XI]

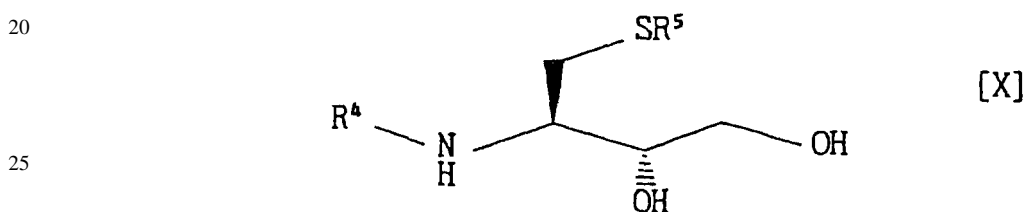


65 en la que R^4 es un grupo protector de amino, R^5 es un átomo de hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un aralquilo opcionalmente sustituido, R^6 es un grupo protector de hidroxilo y Z es un sustituyente que funciona como grupo saliente con un átomo de oxígeno, un enantiómero del mismo o una sal del mismo.

11. Un método de producción de un derivado aminobutano 3-sustituido de fórmula [XI]

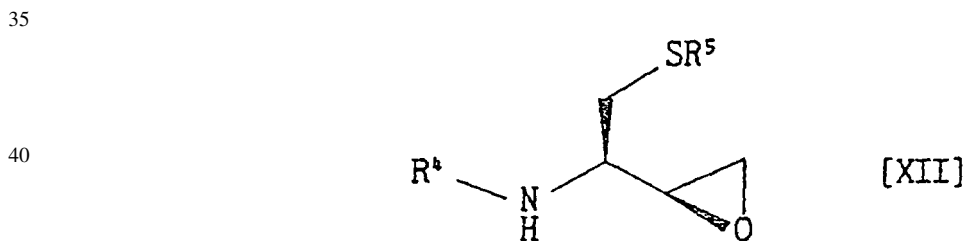


15 en la que R⁴ es un grupo protector de amino, R⁵ es un átomo de hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un alqueno opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un aralquilo opcionalmente sustituido, R⁶ es un grupo protector de hidroxilo y Z es un sustituyente que funciona como grupo saliente con un átomo de oxígeno, o un enantiómero del mismo, que comprende la protección de un hidroxilo primario de un derivado aminobutano-1,2-diol 3-sustituido de fórmula [X]

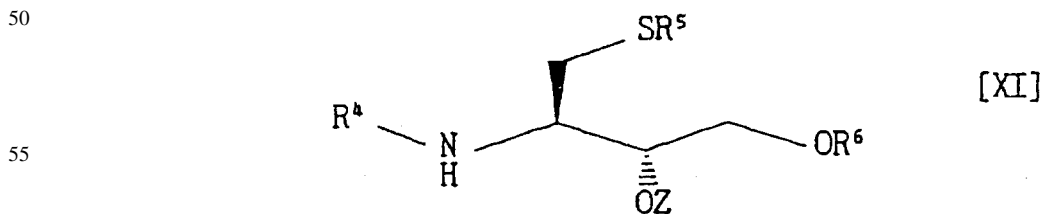


30 en la que R⁴ y R⁵ son tal como se han definido anteriormente, o un enantiómero del mismo, y, con o sin aislamiento del compuesto obtenido, la conversión de un hidroxilo secundario en un grupo saliente.

12. Un método de producción de un derivado de óxido de 1-buteno sustituido de fórmula [XII]



45 en la que R⁴ es un grupo protector de amino, y R⁵ es un átomo de hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un alqueno opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un aralquilo opcionalmente sustituido, o un enantiómero del mismo, que comprende el tratamiento de un derivado aminobutano 3-sustituido de fórmula [XI]

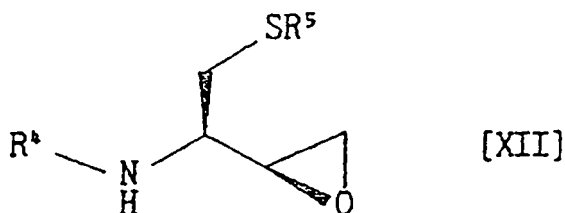


60 en la que R⁴ y R⁵ son tal como se han definido anteriormente, R⁶ es un grupo protector de hidroxilo y Z es un sustituyente que funciona como grupo saliente con un átomo de oxígeno, o un enantiómero del mismo, en presencia de una base, y simultáneamente la conducción a epoxidación y desprotección del hidroxilo primario.

65

13. Un método de protección de un derivado de óxido de 1-buteno sustituido de fórmula [XII]

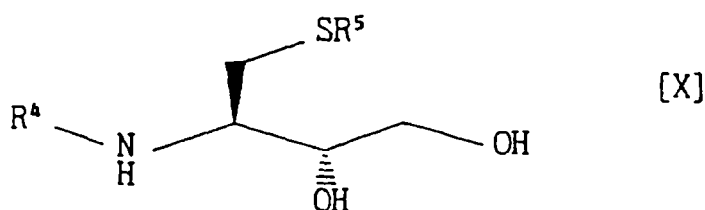
5



10

15 en la que R^4 es un grupo protector de amino y R^5 es un átomo de hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un aralquilo opcionalmente sustituido, o un enantiómero del mismo, que comprende la protección de un hidroxilo primario de un derivado aminobutano-1,2-diol 3-sustituido de fórmula [X]

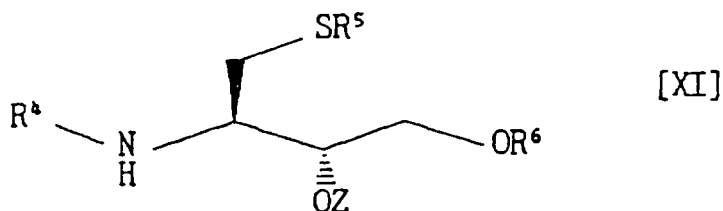
20



25

30 en la que R^4 y R^5 son tal como se han definido anteriormente, o un enantiómero del mismo, la conversión, con o sin aislamiento, del compuesto obtenido, un hidroxilo secundario en un grupo saliente para dar un derivado aminobutano 3-sustituido de fórmula [XI]

35



40

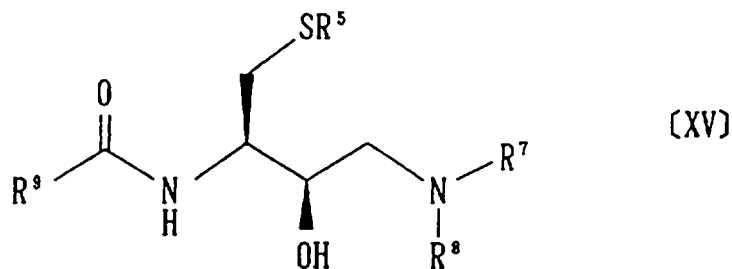
45 en la que R^4 y R^5 son tal como se han definido anteriormente, R^6 es un grupo protector de hidroxilo y Z es un sustituyente que funciona como grupo saliente con un átomo de oxígeno, o un enantiómero del mismo, y el tratamiento del compuesto obtenido en presencia de una base para conducir de manera simultánea a epoxidación y desprotección del hidroxilo primario.

45

50 14. Un método de producción de un derivado amida de fórmula [XV]

50

55



60

65 en la que R^5 es un átomo de hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un aralquilo opcionalmente sustituido, R^7 y R^8 son los mismos o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido o un aralquilo opcionalmente sustituido, o R^7 y R^8 forman de manera combinada un anillo hetero junto con el átomo de nitrógeno contiguo, estando dicho anillo hetero opcionalmente sustituido con átomo de

65

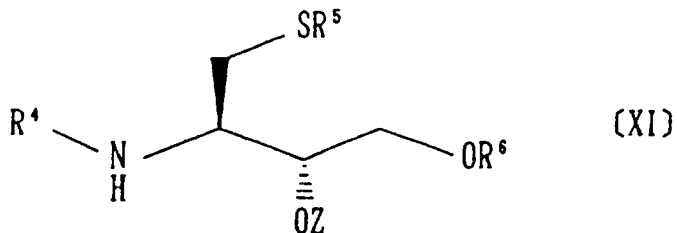
ES 2 318 852 T3

halógeno, alquilo, alqueno, alcoxi, amino, alcóxicarbonilo, carboxamida o carbamoilo sustituido con alquilo, y R⁹ es un alquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroalquilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido o un heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o un enantiómero del mismo, que comprende el tratamiento de un derivado de aminobutano 3-sustituido de fórmula [XI]

5

10

15

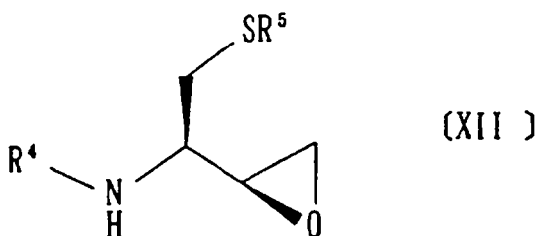


20

en la que R⁴ es un grupo protector de amino, R⁵ es tal como se ha definido anteriormente, R⁶ es un grupo protector de hidroxí y Z es un sustituyente que funciona como grupo saliente con un átomo de oxígeno, o un enantiómero del mismo, en presencia de una base, y simultáneamente la conducción a epoxidación y desprotección de hidroxí primario, para dar un derivado de óxido de 1-buteno sustituido de fórmula [XII]

25

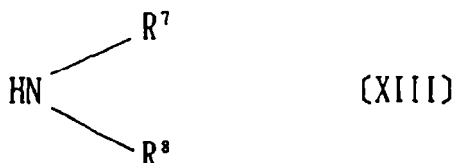
30



35

en la que R⁴ y R⁵ son tal como se han definido anteriormente, o un enantiómero del mismo, la reacción del compuesto obtenido con una amina de fórmula [XIII]

40

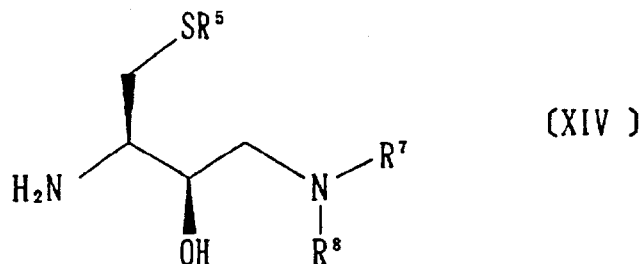


45

en la que R⁷ y R⁸ son tal como se han definido anteriormente, la separación del grupo protector de amino para dar un derivado 1,3-diamino-2-hidroxibutano de fórmula [XIV]

50

55



60

en la que R⁵, R⁷ y R⁸ son tal como se han definido anteriormente, o un enantiómero del mismo, y la reacción del compuesto obtenido con un agente de acilación, seguido de la desprotección del grupo protector en R⁹ si es necesario.

65