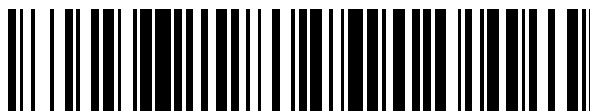


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 738 211**

51 Int. Cl.:

C07D 209/60

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.06.2014** **PCT/EP2014/061701**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.12.2015** **WO15185142**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.06.2014** **E 14728565 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2019** **EP 3152191**

54 Título: **Procedimiento mejorado de preparación de profármacos a base de duocarmicina**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
20.01.2020

73 Titular/es:

SYNTHON BIOPHARMACEUTICALS B.V. (100.0%)
Microweg 22
6545 CM Nijmegen, NL

72 Inventor/es:

HUIJBRGTS, TIJL;
ELGERSMA, RONALD CHRISTIAAN;
BEUSKER, PATRICK HENRY;
JOOSTEN, JOHANNES ALBERTUS
FREDERIKUS;
COUMANS, RUDY GERARDUS ELISABETH;
SPIJKER, HENRI JOHANNES;
MENGE, WIRO y
DE GROOT, FRANCISCUS MARIUNS HENDRIKUS

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes

ES 2 738 211 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 mejorado de preparación de profármacos a base de duocarmicina

5 Antecedentes de la invención

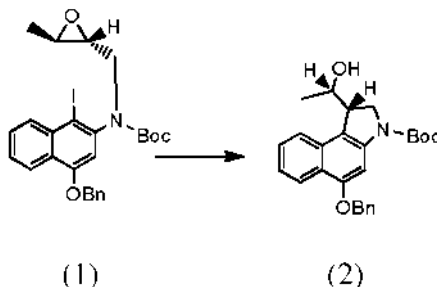
La presente invención se refiere a una mejora en el procedimiento de preparación de profármacos a base de duocarmicina antibióticos antitumorales. Dichos profármacos pueden utilizarse para un tratamiento selectivo del cáncer mediante terapia de enzima-profármaco dirigida por anticuerpos (TEPDA). Los compuestos se basan en los antibióticos citotóxicos (+)-CC-1065, (+)-duocarmicina A and (+)-duocarmicina SA.

CC-1065 y análogos de duocarmicina, que consisten normalmente en una parte de ADN-alquilante y una parte de unión al ADN, son conocidos por sus potentes propiedades antitumorales, pero habitualmente no se utilizan por su cuenta debido a su toxicidad extremadamente alta. Hoy en día se están investigando como fármacos citotóxicos en los conjugados anticuerpo-fármaco (CAF).

Los CAF parecen tener el potencial para hacer frente a la gran necesidad insatisfecha de nuevos tratamientos eficaces en el cáncer, que sigue siendo una causa importante de muerte, al dirigir el fármaco citotóxico muy potente específicamente a las células cancerígenas. Por lo tanto, una síntesis a escala industrial de profármacos a base de duocarmicina es uno de los aspectos clave para el futuro éxito comercial de CAF que comprenden análogos de duocarmicina.

Varios procedimientos de preparación de análogos de duocarmicina y sus productos intermedios, en particular, para la preparación de una parte de ADN-alquilante de tales análogos, son conocidos en la técnica anterior.

L.F. Tietze *et al.* en Chem. Eur. J. 2008, 14, 895-901 describen la síntesis enantio- y diastereoselectiva de profármacos a base de duocarmicina por apertura de epóxidos. Para la ciclación mediada por metales del compuesto (1) para dar el compuesto (2) han de examinarse diversas condiciones de reacción diferentes para dar resultados razonables.



Para lograr una reacción estereoselectiva, los autores se centraron en el uso de cupratos que contienen litio conocido ya que el litio tiende a coordinar al oxígeno del epóxido para permitir la formación de un estado de transición estéricamente fijo, que se muestra en el Esquema 5 de dicha referencia. Los mejores resultados para la reacción de ciclación fueron logrados utilizando el organilo de cobre $\text{Li}_2\text{Cu}(\text{CN})\text{Me}_2$ (rendimiento del 78 %) y el organilo de zinc $\text{Li}_2\text{Zn}(\text{SCN})\text{Me}_3$ (rendimiento del 72 %), mientras que el empleo de *n*-BuLi proporcionó casi exclusivamente (rendimiento del 47 %) el producto deshalogenado con solo un 7 % del producto de anillo de cinco miembros deseado (2). Véase la Tabla 2 en dicha referencia.

L.F. Tietze *et al.* describen en los Esquemas 6 y 7 de Eur. J. Org. Chem. 2010, 6909-6921 un cierre de anillo inducido por metales del epóxido *tert*-butil (8-ciano-4-(benciloxi)-1-bromo-naftalen-2-il)(oxiran-2-il)carbamato al producto de anillo de cinco miembros enantiopuro deseado utilizando *n*-butil-litio, pero en un rendimiento de solo un 12 %. Se menciona además que todos los demás intentos de iniciar la ciclación a través de un zincato o cuprato fracasaron.

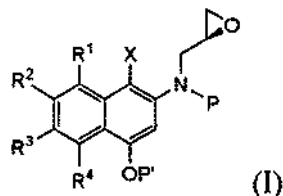
Por ende, mientras que los análogos de duocarmicina y procedimientos de preparación de productos intermedios clave de los mismos sean conocidos en la técnica anterior, aún existe la necesidad de una mejora. En particular, sería deseable tener un procedimiento enantioselectivo que proporcione productos intermedios de análogos de duocarmicina con un rendimiento aceptable, buena pureza y en una forma que resulte idónea para las siguientes etapas de conversión en análogos de duocarmicina que tienen una parte de ADN-alquilante así como una parte de unión al ADN y conjugados anticuerpo-fármaco correspondientes, cuyo procedimiento no requiere el uso de reactivos intermetálicos como los cupratos y zincatos de litio de difícil manejo y no fácilmente disponibles, caros mencionados anteriormente.

Sumario de la invención

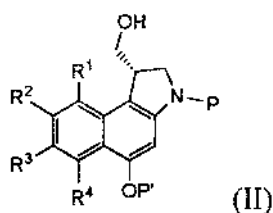
La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado de preparación de análogos de duocarmicina, que es

sencillo con respecto a las condiciones del procedimiento y proporciona el producto de anillo cerrado de 5 miembros deseado con un rendimiento aceptable.

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento que comprende la conversión de un compuesto de fórmula (I)



en un compuesto de fórmula (II)



por reacción con un reactivo de organolitio monometálico en un disolvente adecuado,

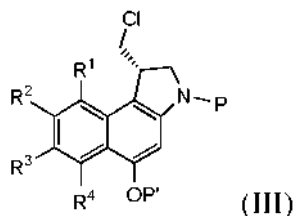
en la que P y P' son independientemente grupos protectores,
R¹ es CH₃, CH₂CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, CF₃, OCF₃, Cl o F,
R², R³, R⁴ son independientemente H o alquilo C₁₋₆ o
R¹ y R² en conjunto forman un grupo (hetero)cicloalquilo de 5 o 6 miembros y
X es halógeno.

En una realización preferida del procedimiento de la invención, el reactivo de organolitio monometálico se selecciona entre el grupo que consiste en *n*-butil-litio, *tert*-butil-litio y metil litio.

En una realización de la presente invención, R¹ es CH₃, CH₂CH₃, OCH₃ u OCH₂CH₃; R², R³, R⁴ son independientemente H o alquilo C₁₋₆; o R¹ y R² en conjunto forman un grupo (hetero)cicloalquilo de 5 miembros. De manera ventajosa, R², R³, R⁴ son independientemente H o CH₃.

X es ventajosamente bromo o yodo.

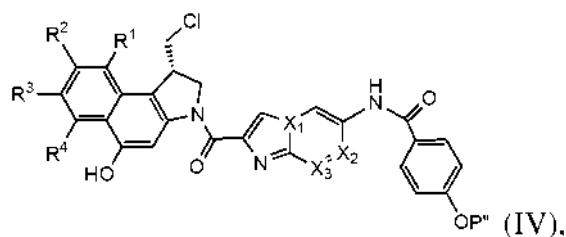
En un segundo aspecto, la invención proporciona un procedimiento que comprende además la conversión del compuesto de fórmula (II) en un compuesto de fórmula (III)



ya sea por una reacción de una etapa o de dos etapas con un reactivo de cloración, en la que R¹, R², R³, R⁴, P y P' tienen el mismo significado que el definido anteriormente.

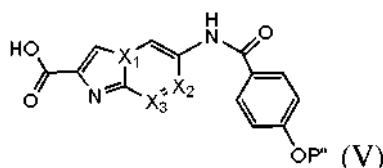
En una realización preferida del procedimiento de la invención, el reactivo de cloración es LiCl o PPh₃/CCl₄.

En un tercer aspecto, la invención proporciona un procedimiento que comprende además la conversión del compuesto de fórmula (III) en un compuesto de fórmula (VI)



mediante

- 5 a) eliminación del grupo protector P; y
b) reacción con un compuesto de fórmula (V)



- 10 en presencia de un reactivo de acoplamiento seguido por
c) eliminación del grupo protector P',

en la que R¹, R², R³, R⁴, P y P' tienen el mismo significado que el definido anteriormente, P'' es independientemente un grupo protector y X₁, X₂, X₃ son independientemente C o N.

- 15 En una realización preferida del procedimiento de la invención, el reactivo de acoplamiento es BOP, EDC, HATU o TBTU.

- 20 En una realización de la presente invención, X₁ es N y X₂ y X₃ son C.

En un cuarto aspecto, la invención proporciona la preparación de conjugados anticuerpo-fármaco (CAF) correspondientes a partir de un compuesto de fórmula (IV).

Descripción detallada de la invención

- 25 La siguiente descripción detallada se proporciona para que la invención objeto pueda ser comprendida más completamente por los expertos en la materia en la técnica de los profármacos a base de duocarmicina.

Definiciones

- 30 Salvo que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente memoria tienen el mismo significado que el comúnmente entendido por una persona normalmente versada en la materia.

- 35 La expresión "reactivo de organolitio" como se utiliza a lo largo de la presente memoria descriptiva es cualquier compuesto químico que contiene un enlace entre carbono y litio. Esta definición no incluye reactivos intermetálicos tales como cupratos y zincatos de litio utilizados en las referencias de la técnica anterior citadas anteriormente. De acuerdo con la presente invención, el reactivo de organolitio es un reactivo de organolitio monometálico. De manera ventajosa, el reactivo de organolitio monometálico se selecciona entre el grupo que consiste en *n*-butil-litio, *tert*-butil-litio y metil litio. V-butil-litio es un reactivo de organolitio monometálico preferido.

- 40 La expresión "grupo protector", como se utiliza a lo largo de la presente memoria descriptiva, es sin limitación cualquier grupo que se introduce en la molécula por modificación química de un grupo funcional con el fin de obtener quimioselectividad en una reacción química posterior. De acuerdo con la presente invención, se utilizan un grupo protector de alcoholes (es decir, P' y P'') y un grupo protector de aminas (es decir, P). Los grupos protectores de alcohol preferidos son el grupo bencilo y el grupo éter metoximetílico. Un grupo protector de amina preferido es el grupo *tert*-butiloxycarbonil. Sin embargo, muchos otros grupos protectores de alcohol y amina adecuados son conocidos por el experto en la materia como se ilustra por Peter G.M. Wuts y Theodora W. Greene in Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, cuarta edición, 2006 (ISBN: 978-0-471-69754-1) y muchos de estos pueden ser utilizados en el procedimiento de acuerdo con la presente invención. El experto en la materia tendrá la capacidad de seleccionar dichos grupos protectores adecuados de referencia a utilizar de acuerdo con el procedimiento de la presente invención.

La expresión "grupo (hetero)cicloalquilo de 5 o 6 miembros", como se utiliza a lo largo de la presente memoria descriptiva, es un anillo de ciclopentano o ciclohexano que está formado por R y R y los átomos de carbono a los que están unidos estos sustituyentes, en los que opcionalmente uno o más átomos de carbono son heteroátomos, preferentemente O.

5

La expresión "reactivo de cloración", como se utiliza a lo largo de la presente memoria descriptiva, es sin limitación cualquier reactivo capaz de sustituir ya sea en una sola etapa o en dos etapas el grupo hidroxilo con un átomo de cloro. Ejemplos de reactivos de cloración adecuados se pueden encontrar en Comprehensive Organic Transformations, A Guide to Functional Group Preparations, segunda edición, 1999, páginas 690-693 (ISBN 0-471-19031-4), escrito por Richard C. Larock. De manera ventajosa, en el caso de que la sustitución se lleve a cabo después de la transformación del grupo hidroxilo en un grupo saliente L (véase el Esquema 1 a continuación, ruta A), dicho reactivo de cloración se selecciona entre el grupo que consiste en LiCl, KCl, NaCl, NH₄Cl, HCl, y AlCl₃ en HCl concentrado. Un reactivo de cloración preferido es LiCl. Alternativamente, en el caso de que la sustitución se lleve a cabo directamente en el grupo hidroxilo (véase el Esquema 1 a continuación, ruta B), dicho reactivo de cloración se selecciona ventajosamente entre el grupo que consiste en PPh₃/CCl₄, PPh₃/NCS, SOCl₂, y PCl₃/PCl₅. Un reactivo de cloración preferido es PPh₃/CCl₄.

10

15

La expresión "reactivo de cloración", como se utiliza a lo largo de la presente memoria descriptiva, es sin limitación cualquier reactivo de acoplamiento de péptidos conocido por el experto en la materia. Ejemplos adecuados son descritos por Ayman El-Faham y Fernando Albericio en Peptide Coupling Reagents, more than a Letter Soup in Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602. De manera ventajosa, dicho reactivo de acoplamiento se selecciona entre el grupo que consiste en BOP, DCC, DIC, EDC, HATU, TBTU y T3P. En una realización preferida del procedimiento de la invención, el reactivo de acoplamiento es BOP, EDC, HATU o TBTU. Un reactivo de acoplamiento de péptidos preferido es EDC.

20

Las siguientes abreviaturas se utilizan en la presente memoria y tienen las definiciones indicadas: Bn: bencilo; DCM: diclorometano; DIPEA: *N,N*-diisopropiletilamina; DMA: *N,N*-dimetil-acetamida; DMF: *N,N*-dimetilformamida; DMSO: dimetilsulfóxido; NMP: 1-metil-2-pirrolidinona; HMPA: hexametilfosforamida; NCS: *N*-clorosuccinimida; BOP: hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio; DIC: *N,N'*-diisopropilcarbodiimida; DCC: *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida; EDC: clorhidrato de 1-[(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida]; EtOAc: acetato de etilo; HATU: hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio; TBTU: tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio; T3P: solución de anhídrido 1-propanofosfónico; solución de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatritofosforinano-2,4,6-trióxido; Ms: metanosulfonilo; TA: temperatura ambiente; TFA: ácido trifluoroacético; THF: tetrahidrofurano; p-TsOH: ácido p-toluensulfónico; NH₄HCO₂: formiato de amonio.

25

30

De acuerdo con la presente invención, se descubrió con asombro que el compuesto de fórmula (II) se puede preparar ventajosamente a partir de un compuesto de fórmula (I) por reacción con un reactivo de organolitio monometálico en un disolvente adecuado con un rendimiento aceptable a pesar de las enseñanzas en la técnica anterior. En una realización preferida de la presente invención, una base fuerte como metóxido de sodio o borohidruro de sodio se añade al disolvente adecuado.

35

Un disolvente adecuado para el cierre de anillo enantioselectivo de un compuesto de fórmula (I) en un compuesto de fórmula (II) es sin limitación un disolvente orgánico, preferentemente un disolvente aprótico. Un disolvente preferido es un disolvente de éter, y un disolvente particularmente preferido es THF.

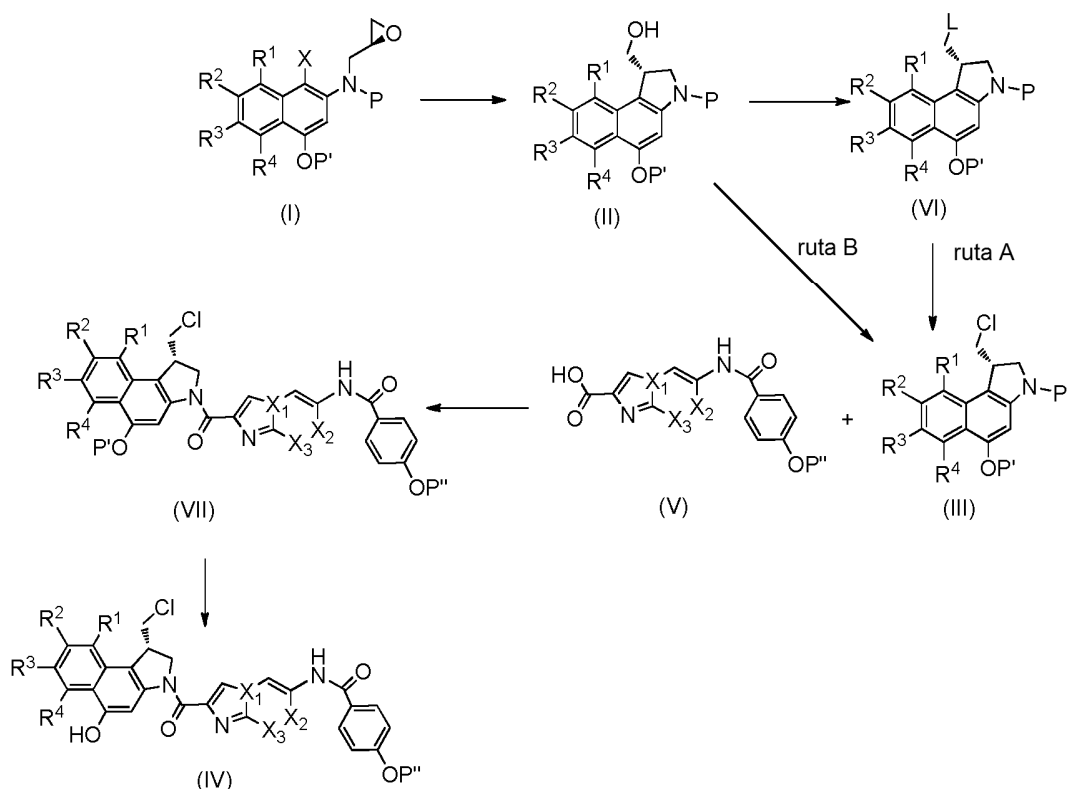
40

El procedimiento de acuerdo con los diversos aspectos de la presente invención se muestra en el Esquema 1 a continuación, en el que P y P' son independientemente grupos protectores; R¹ es CH₃, CH₂CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, CF₃, OCF₃, Cl o F; R², R³, R⁴ son independientemente H o alquilo C₁₋₆; o R¹ y R en conjunto forman un grupo (hetero)cicloalquilo de 5 o 6 miembros; y X es halógeno.

45

En una realización preferida de la presente invención, R¹ es CH₃, CH₂CH₃, OCH₃ u OCH₂CH₃; R², R³, R⁴ son independientemente H o alquilo C₁₋₆; o R¹ y R² en conjunto forman un grupo (hetero)cicloalquilo de 5 miembros. X es ventajosamente bromo o yodo.

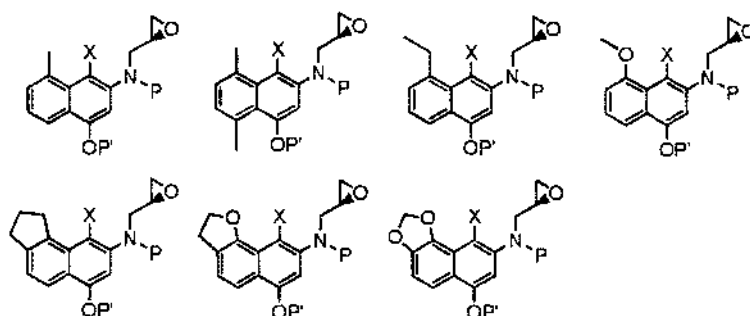
50



Esquema 1

El material de partida de la presente invención, es decir, un compuesto de fórmula (I) puede ser producido por o análogo a cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica anterior, p. ej., el descrito por L.F. Tietze *et al.* en Eur. J. Org. Chem. 2010, 6909-6921 en los Esquemas 3-6.

Los compuestos del material de partida preferidos de fórmula (I) son los siguientes compuestos:



en la que P es *terc*-butiloxycarbonilo, P' es bencilo, y X es bromo o yodo.

Si bien los compuestos de fórmula (I), (II), (III) y (IV) representados anteriormente corresponden a un único enantiómero (es decir, que tiene una pureza óptica del 100 %), queda entendido que la presente invención abarca también compuestos con una pureza óptica inferior al 100 %, siempre que sea pertinente. Se prefiere, sin embargo, que el compuesto de fórmula (I), (II), (III) y (IV) sea de una pureza óptica de al menos 95 % o superior, preferentemente 98 % o superior, lo más preferentemente 99 % o superior.

Si se desea o es ventajoso, el compuesto de fórmula (II) puede ser aislado de la mezcla de reacción como un único enantiómero, y opcionalmente puede ser purificado.

En una realización específica de la presente invención, el compuesto de fórmula (II) no está purificado después de la reacción de un compuesto de fórmula (I) con un reactivo de organolitio monometálico, sino que se convierte directamente de manera adicional en un compuesto de fórmula (VI) en la que el grupo OH se transforma

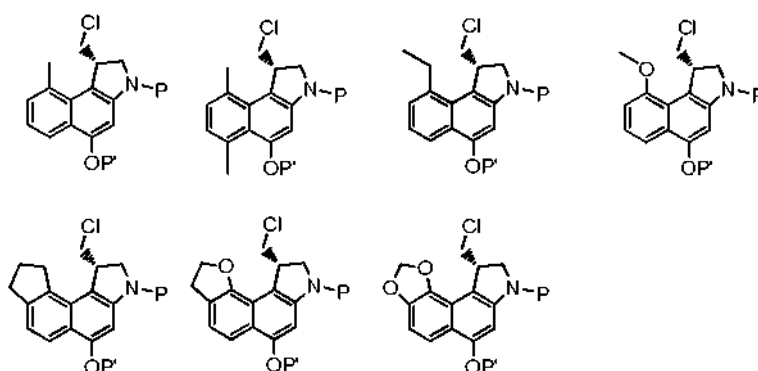
ventajosamente en un grupo saliente L (véase el Esquema 1). L es cualquier grupo saliente adecuado conocido por el experto en la materia. De manera ventajosa, L es un grupo sulfonato, tal como mesilato, tosilato o besilato. Preferentemente, L es mesilato.

- 5 Posteriormente, el compuesto de fórmula (VI) se convierte en un compuesto de fórmula (III) por reacción con un reactivo de cloración en un disolvente adecuado.

De manera ventajosa, dicho reactivo de cloración se selecciona entre el grupo que consiste en LiCl, KCl, NaCl, NH₄Cl, HCl, y AlCl₃ en HCl concentrado. Un reactivo de cloración preferido para la conversión de dos etapas preferida de un
10 compuesto de fórmula (II) en un compuesto de fórmula (III) es LiCl.

Un disolvente adecuado para la reacción de cloración es un disolvente orgánico, preferentemente un disolvente aprótico polar. Un disolvente preferido es DMF.

- 15 Los compuestos preferidos de fórmula (III) son los siguientes compuestos:



Alternativamente, el compuesto de fórmula (II) se puede convertir directamente a un compuesto de fórmula (III) por
20 reacción con un reactivo de cloración seleccionado entre el grupo que consiste en PPh₃/CCl₄, PPh₃/NCS, SOCl₂, y PCl₃/PCl₅. Un reactivo de cloración preferido para la conversión de una etapa de un compuesto de fórmula (II) en un compuesto de fórmula (III) es PPh₃/CCl₄.

En una realización específica adicional de la presente invención, en un modo ventajoso de preparación del compuesto de fórmula (VII) de acuerdo con la presente invención, como se representa en el Esquema 1, el compuesto de fórmula (III) se trata primero con ácido para eliminar el grupo protector P, y acto seguido, el producto se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (V) en un disolvente adecuado en presencia de un reactivo de acoplamiento proporcionando un compuesto de fórmula (VII). En una realización, una base es añadida al disolvente adecuado. Las bases adecuadas son aminas terciarias. Una base particularmente adecuada es DIPEA.

De manera ventajosa, el ácido es un ácido mineral inorgánico, por ejemplo HCl.

Un disolvente adecuado para su uso en la reacción de acoplamiento de péptidos es un disolvente orgánico, preferentemente un disolvente aprótico polar. De manera ventajosa, dicho disolvente adecuado se selecciona entre el
35 grupo que consiste en DMA, DMF, DMSO, NMP, HMPA, metiletilcetona, acetonitrilo, THF, DCM, acetona, EtOAc, y 2-butanona. Un disolvente preferido es DMA.

De manera ventajosa, el reactivo de acoplamiento es un reactivo de acoplamiento utilizado convencionalmente en el acoplamiento de péptidos. Preferentemente, dicho reactivo de acoplamiento se selecciona entre el grupo que consiste en BOP, DCC, DIC, EDC, HATU, TBTU y T3P, más preferentemente BOP, EDC, HATU o TBTU. Un reactivo de acoplamiento particularmente preferido es EDC.

Posteriormente, el compuesto de fórmula (VII) se convierte en un compuesto de fórmula (IV) por eliminación del grupo protector P' en un disolvente adecuado, preferentemente por hidrogenolisis en caso de que P' sea un grupo bencilo.

De manera ventajosa, la hidrogenolisis se efectúa catalíticamente en presencia de un catalizador de metal de hidrogenación, preferentemente paladio o carbono y una fuente de hidrógeno. De manera ventajosa, la fuente de hidrógeno es hidrógeno o formiato de amonio. La fuente preferida de hidrógeno para la hidrogenolisis es formiato de amonio.

El compuesto de fórmula (IV) es normalmente un producto sólido y el producto aislado es un material estable, que pueden almacenarse en condiciones ordinarias de almacenamiento y ventajosamente se utilizan en la síntesis de

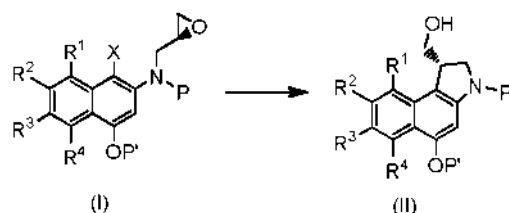
conjugados anticuerpo-fármaco (CAF) utilizando procedimientos y equipos bien conocidos por un experto en la materia y como se describe p. ej., en los documentos W02010/062171A y WO2011/133039A.

Los siguientes ejemplos tienen por objeto ilustrar el alcance de la presente invención pero en forma alguna pretenden limitar el mismo.

Ejemplos

Ejemplo 1

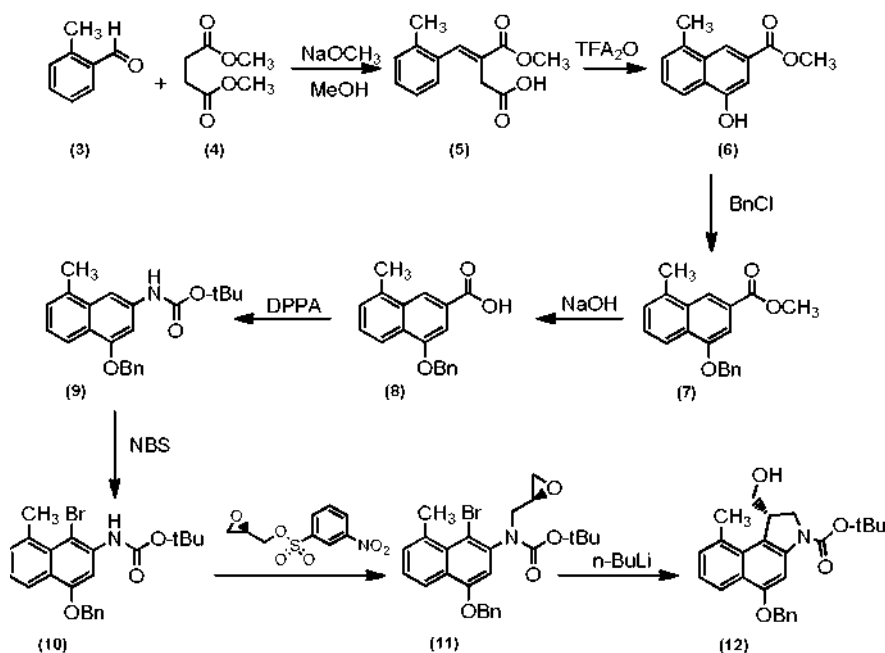
Procedimiento general para la preparación de compuestos de fórmula (II)



Un compuesto de fórmula (I) se disuelve en THF seco y se enfría a -20°C bajo una atmósfera de argón. A continuación, se añade *n*-butil-litio (1,1 equivalentes) gota a gota a -20°C y se agita hasta su compleción. La reacción se inactiva utilizando una solución saturada acuosa de cloruro de amonio. La mezcla de reacción obtenida se extrae dos veces con EtOAc y las capas orgánicas se combinan. Luego, opción 1, la capa orgánica se seca utilizando un agente de secado y se concentra, opcionalmente seguido de purificación utilizando, por ejemplo, cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del producto de fórmula (II). U, opción 2, se añade a la capa orgánica una cantidad (por ejemplo 0,15 equivalentes) de *p*-TsOH y agua y la mezcla se agita durante 60 minutos. El subproducto se degrada y se separa con más facilidad del compuesto deseado de fórmula (II). A esto le sigue una extracción con una solución de Na_2CO_3 acuoso 1 M, una solución de NaCl saturado y secado de la capa orgánica, seguido por una concentración para obtener el producto bruto de fórmula (II). El producto bruto se puede purificar opcionalmente, por ejemplo, mediante cromatografía en gel de sílice.

Ejemplo 2a

Preparación del compuesto (12), un compuesto de acuerdo con la fórmula (II), a partir de los compuestos (3) y (4) de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



2-metilbenzaldehído (3) (1,5 kg) y dimetilsuccinato (4) (1,75 equivalentes) se hicieron reaccionar en presencia de metóxido de sodio metanólico (1,3 equivalentes) en metanol (aprox. 4 l) a $65\text{--}80^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora. Luego, la mezcla

se enfrió a 20 °C, el exceso de base se neutralizó con HCl, se diluyó con agua, y se eliminó dimetilsuccinato sin reaccionar por extracción con DCM. La mezcla se acidificó con exceso de HCl y el producto se extrajo en DCM. Este extracto se secó sobre MgSO₄. El disolvente se cambió de DCM a THF en un evaporador rotatorio al vacío (80 mbar, baño de 40-60 °C) proporcionando una solución de ácido (E)-3-(metoxicarbonil)-4-(o-tolil) but-3-enoico crudo (**5**) en THF (10 l).

Esta solución del compuesto (**5**) se hizo reaccionar luego con anhídrido trifluoroacético (2,49 kg) a temperatura de reflujo hasta una conversión completa en metil 4-hidroxi-8-metil-2-naftoato (**6**). La mezcla de reacción se neutralizó con una solución de K₂CO₃ acuoso. El producto se extrajo con EtOAc, se secó sobre MgSO₄, se concentró y se cristalizó por enfriamiento a -5 °C. Los cristales (blanco/amarillo) se filtraron, se lavaron con acetonitrilo y se secaron a 48-53 °C durante 16 h proporcionando el compuesto (**6**) en una cantidad de 1119 g (rendimiento del 41,4 %, 99,8 % de pureza).

Metil 4-hidroxi-8-metil-2-naftoato (**6**) (0,83 kg) fue tratado con cloruro de bencilo (1,05 equiv.) en DMF (3,3 l) a 50-80 °C en presencia de K₂CO₃ (1,4 equiv.).

Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió a 50 °C, se diluyó con DCM, se enfrió a 20 °C y se añadió agua. La capa orgánica se separó y el extracto en húmedo se concentró por destilación a presión atmosférica y luego al vacío para eliminar DMF. El residuo que comprende el producto intermedio metil 4-(benciloxi)-8-metil-2-naftoato (**7**) se diluyó con tolueno (5 l) y MeOH (6,6 l) y se trató con una solución de NaOH acuoso (1,24 kg (aprox. 8 equiv.) en 7,6 l de agua) a reflujo durante 2 horas. Se añadió gradualmente agua (29 l) en varias porciones y metanol y tolueno se eliminaron por destilación. El volumen de la solución fue de aproximadamente 32-33 l tras el cambio de disolvente a agua. El ácido 4-(benciloxi)-8-metil-2-naftoico bruto (**8**) se precipitó por adición de exceso de HCl 4 M (3,32 l), la suspensión se enfrió a 10 °C y el precipitado se filtró, se lavó con agua (30 l de 10 °C) y se secó a 70 °C durante 16 horas. Se obtuvo ácido 4-(benciloxi)-8-metil-2-naftoico (**8**) por cristalización a partir de tolueno (29,4 l) como cristales de color blanquecino. Los cristales precipitados se filtraron, se lavaron con tolueno y se secaron a 103-108 °C durante 16 h (956 g, rendimiento del 92,5 %, 99,9 % de pureza).

Ácido 4-(benciloxi)-8-metil-2-naftoico (**8**) (1 kg) se hizo reaccionar con azida de difenil-fosforilo (1,16 equivalentes) en tolueno (5 l) que contiene el exceso de *tert*-butanol (2,6 equivalentes) en presencia de Et₃N (1,1 equivalentes) a 82-88 °C durante ~ 3 horas. Después de enfriar a 30 °C, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con una solución de Na₂CO₃ acuoso, salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. EtOAc se destiló y el producto bruto se trituró con isopropanol. Los cristales triturados se filtraron, se lavaron con isopropanol y se secaron a 62-68 °C durante 16 horas proporcionando *tert*-butil (4-(benciloxi)-8-metilnaftalen-2-il) carbamato puro (**9**) en una cantidad de 1096 g (rendimiento del 92,8 %, 99,6 % de pureza).

Tert-butil (4-(benciloxi)-8-metilnaftalen-2-il) carbamato (**9**) (1,05 kg) fue tratado con 1,05 equivalentes de N-bromosuccinimida en THF (17,6 l) a -10 °C. La reacción se inactivó por adición de una solución de Na₂SO₃ acuoso seguido de una solución de hidróxido de sodio 1 M. Se añadió acetato de etilo y el producto (**10**) se extrajo en una capa orgánica. El extracto se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se evaporó hasta sequedad en un evaporador rotatorio al vacío. El producto intermedio bruto *tert*-butil (4-(benciloxi)-1-bromo-8-metilnaftalen-2-il)carbamato (**10**) se disolvió en THF (3,3 l), se desprotonó con potasio *tert*-butoxido (1,3 equivalentes) a aprox. 10 °C y se alquiló con (S)-glicidil nosilato (1,2 equivalentes) a aprox. 25 °C durante 3 horas. La reacción se inactivó por adición de una solución de NH₄Cl acuoso y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La capa de EtOAc se lavó con agua y salmuera. (S)-*tert*-butil (4-(benciloxi)-1-bromo-8-metilnaftalen-2-il)(oxiran-2-ilmetil)carbamato bruto (**11**) se obtuvo después de la evaporación de disolventes. La cristalización de heptano dio 1185 g de (S)-*tert*-butil (4-(benciloxi)-1-bromo-8-metilnaftalen-2-il) (oxiran-2-ilmetil)carbamato puro (**11**) como cristales de color beige con un rendimiento del 82,3 % (96,09 % de pureza).

(S)-*tert*-butil (4-(benciloxi)-1-bromo-8-metilnaftalen-2-il) (oxiran-2-ilmetil)-carbamato (**11**) (1034 g) se disolvió en THF (10,4 l). La solución se enfrió a -25 °C bajo una atmósfera de nitrógeno seco. Luego, se añadió *n*-butil-litio (11; 2,5 M en hexanos) manteniendo gradualmente la temperatura a -25 hasta -20 °C y se agitó durante 10 minutos adicionales. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (366 g en 1,1 l) y la capa de agua se extrajo con acetato de etilo (2 x 4,8 l). Las capas orgánicas combinadas se agitaron al vacío durante 20 minutos. Posteriormente, una solución acuosa de p-TsOH (121 g monohidrato de PTSA en 520 ml de agua) se añadió y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La reacción se inactivó mediante la adición de una solución de carbonato sódico 1 M. La capa de agua se descartó. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó hasta sequedad.

Una mitad del (S)-*tert*-butil 5-(benciloxi)-1-(hidroximetil)-9-metil-1H-benzo[e]indol-3(2H)-carboxilato bruto (**12**) se disolvió en 2,13 l de DCM y se filtró sobre 2,4 kg de gel de sílice 60A, tamaño de partículas 0,063-0,1 mm. Los (sub)productos se eluyeron con DCM (11 l) seguido de DCM/acetato de etilo (9:1; 13,4 l) y DCM/acetato de etilo (8:2; 12 l). Este procedimiento se repitió con la mitad restante del compuesto bruto y las fracciones que contenían el compuesto (**12**) se combinaron, se concentraron, se secaron al vacío y se cristalizaron en DCM/pentano (4 ml/60 ml por g de residuo) y se secaron al vacío a 35-40 °C durante 12-16 horas para dar (S)-*tert*-butil 5-(benciloxi)-1-(hidroximetil)-9-metil-1H-benzo[e]indol-3(2H)-carboxilato (**12**) como un color beige a sólido blanco (347 g, rendimiento

del 39,9 %, 96,3 % de pureza), (R-*tert*-butil 5-(benciloxi)-1-(hidroximetil)-9-metil-1H-benzo[e]indol-3(2H)-carboxilato, rendimiento del 5,14 %).

Ejemplo 2b

Preparación del compuesto **(12)**, un compuesto de acuerdo con la fórmula (II), a partir del compuesto **(9)** de acuerdo con el esquema del Ejemplo 2a:

Terc-butil (4-(benciloxi)-8-metilnaftalen-2-il)carbamato **(9)** (10,5 g) fue tratado con 1,01 equivalentes de N-bromosuccinimida (5,20 g) en THF (31,5 g) a -10 °C. La reacción se inactivó por adición de una solución de hidróxido de sodio acuoso (0,75 g de NaOH y 7,5 g de agua). El extracto se lavó con una solución de NaCl acuoso saturado (15 g) y la capa de agua se extrajo con acetato de etilo (11,25 g). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución de NaCl acuoso saturado (15 g) y se concentraron al vacío para proporcionar *tert*-butil (4-(benciloxi)-1-bromo-8-metilnaftalen-2-il) carbamato **(10)** (14,36 g, rendimiento del 112,36 %).

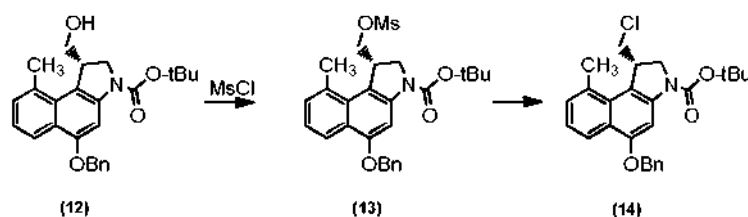
El producto intermedio bruto **(10)** (14,36 g) se disolvió en THF (15 g) y tolueno (10 g), se desprotonó con potasio *tert*-butóxido que se añadió en dos porciones (1x 4,30 y 1x 0,20 g, 1,39 equivalentes en total) a aproximadamente 10 °C y se alquiló con (S)-glicidil nosilato (8,80 g, 1,19 equivalentes) a aproximadamente 25 °C durante 2 horas. La reacción se diluyó con tolueno (37,5 g) y se filtró con carbón activo (0,75 g) sobre Kieselguhr™. El residuo sólido se lavó con tolueno (30 g) y el filtrado se lavó con una solución de NaCl acuoso saturado (2x15 g) y se concentró al vacío para proporcionar **(11)** como un aceite (13,75 g, rendimiento del 95,49 %).

El aceite **(11)** (13,75 g) se disolvió en THF (135 g). La solución se enfrió a -10 °C bajo una atmósfera de nitrógeno seco. Luego, metóxido de sodio (1,50 g, 1,06 M) y *n*-butil litio (8,40 g, 1,16 M, 2,5 M en hexanos) se añadieron gradualmente a -10 °C con agitación. Después de 80 minutos adicionales de agitación, la mezcla de reacción se inactivó con una solución de NaCl acuoso saturado (15 g) y agua (9,75). La capa orgánica se sometió en primer lugar a un lavado ácido hecho utilizando una mezcla de ácido acético acuoso (0,30 g de ácido acético y 2,70 g de agua) y una solución de NaCl saturado (15 g de solución). Esto fue seguido por un lavado alcalino con una mezcla de una solución de NaHCO₃ acuoso saturado (11,25 g de solución) y una solución de NaCl acuoso saturado (11,25 g de solución).

Después de la filtración de carbono, el carbón activo (1,12 g) en el filtro se lavó con EtAc (15 g). El filtrado se evaporó hasta sequedad (11,20 g) y se disolvió en metil *tert*-butiléter (33,75 g) caliente (55 °C). La solución se enfrió a aproximadamente 45 °C. La suspensión se diluyó con metil *tert*-butiléter (22,5 g) y se enfrió gradualmente hasta -15 °C, se filtró, se lavó con metil *tert*-butiléter (2x 5 g) y se secó al vacío dando **(12)** (5,40 g, rendimiento del 49,35 % del compuesto **(11)**, 99,56 % de pureza).

Ejemplo 3a

Preparación del compuesto **(14)** a partir del compuesto **(12)** de acuerdo con el siguiente esquema



(S)-*tert*-butil 5-(benciloxi)-1-(hidroximetil)-9-metil-1 H-benzo[e] indol-3 (2H)-carboxilato **(12)** (170 g; 405 mmol) fue tratado con cloruro de metanosulfonilo (1,3 equivalentes) en DCM (1,4 l) en presencia de Et₃N (2,6 equivalentes) durante 90 minutos a 0-5 °C. La mezcla de reacción se lavó con ácido clorhídrico, agua y salmuera. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó hasta sequedad. Tras la evaporación del disolvente, el residuo que comprende el producto intermedio (S)-*tert*-butil 5-(benciloxi)-9-metil-1-(((metil-sulfonil)oxi)metil)-1H-benzo[e]indol-3(2H)-carboxilato **(13)** se disolvió en DMF (1,2 l) y se trató con cloruro de litio (5 equivalentes) a aprox. 80 °C durante 90 min. Tras la evaporación de DMF (8-4 mbar) se repartió el residuo entre DCM y agua. La capa inferior se separó, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Acto seguido DMC se evaporó y el residuo se disolvió en heptano caliente (3,5 l), se trató con carbón activado y se filtró en un reactor encamisado de 4 l. El carbono activado en el filtro se lavó con otra porción de heptano. La solución de producto bruto se enfrió hasta aprox. 50 °C, se sembró y se mantuvo a esta temperatura durante 1 h. La suspensión se enfrió a 7 °C durante 2 horas, se agitó durante otra hora a esta temperatura, se filtró, se lavó con heptano y se secó al vacío. Los cristales secados (135 g; 76 %) se recrystalizaron a partir de heptano usando el procedimiento descrito anteriormente dando (S)-*tert*-butil 5-(benciloxi)-1-(clorometil)-9-metil-1H-benzo[e]indol-3(2H)-carboxilato **(14)** (111 g; 82 %, 99,99 % de pureza óptica; (rendimiento

general de 63,0 %)).

Ejemplo 3b

- 5 Preparación del compuesto **(14)** a partir del compuesto **(12)** de acuerdo con el esquema del Ejemplo 3a:

El compuesto **(12)** (10 g) fue tratado con cloruro de metanosulfonilo (3,0 g, 1,1 equivalentes) en THF (50 g) en presencia de Et₃N (3,3 g, 1,37 equivalentes) durante 90 minutos a 0-5 °C. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso (1,70 g de HCl al 36 % y 10 g de agua). La capa orgánica se lavó con una solución de NaHCO₃ acuoso saturado (5 g) y con una solución de NaCl acuoso saturado (5 g). La capa de agua se extrajo con acetato de etilo (13,3 g). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con una solución de NaCl acuoso saturado (10 g) y luego se concentraron al vacío para proporcionar **(13)** (13,10 g).

El residuo que comprende el producto intermedio **(13)** se disolvió en DMF (20 g) y se trató con cloruro de litio (2,40 g, 2,38 equivalentes) a aproximadamente 80 °C durante 180 min. Tras el enfriamiento a 40 °C, la mezcla de reacción se diluyó con tolueno (30 g) y agua (50 g). La capa orgánica se separó, se añadió agua (50 g) a la capa orgánica y esta mezcla se extrajo con tolueno (2x15 g). La capa orgánica combinada se lavó con una solución de NaCl acuoso saturado (25 g) y después con agua (25 g).

Después de la filtración de carbono, el carbón activo (0,83 g) en el filtro se lavó con tolueno (11,7 g). El filtrado se evaporó hasta sequedad (8,3 g) y se disolvió en una mezcla caliente (60 °C) de heptano (33,3 g) y etanol (33,3 g). La solución se enfrió gradualmente a -15 °C, se filtró, se lavó con heptano (2x8 g) y se secó al vacío a 60 °C (1 h) dando **(14)** (7,60 g, 72,80 % en relación con el compuesto **(12)**, 99,36 % de pureza, 99,99 % de pureza óptica).

Ejemplo 4

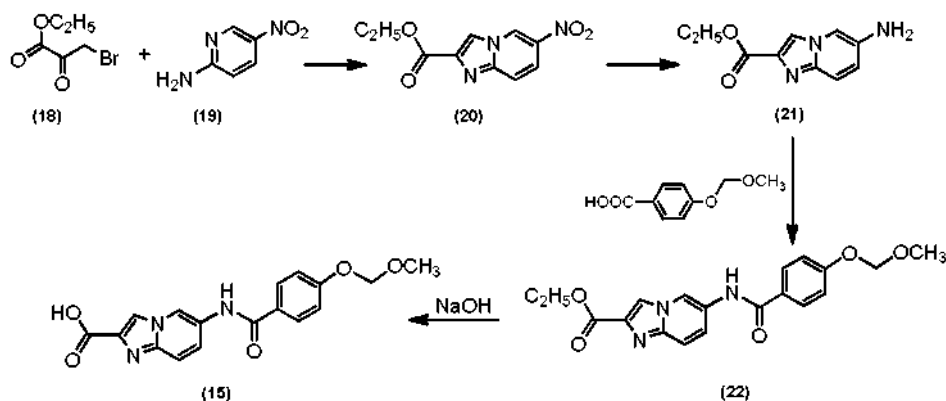
Preparación de ácido 4-(metoximetoxi) benzoico para su uso en el Ejemplo 5

1 g (6,6 mmol) de metil-4-hidroxibenzoato se disolvió en 25 ml de DCM bajo una atmósfera de nitrógeno. A continuación, la solución se enfrió a 0 °C seguido por la adición de 600 µl (7,9 mmol) de clorometil metil éter y 3,25 ml (19,7 mmol) de DIPEA. La mezcla se agitó y se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. Al día siguiente, se añadió agua (100 ml) y la mezcla se extrajo dos veces con DCM (100 ml). Las capas de DCM combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para dar éster metílico del ácido 4-(metoximetoxi)benzoico.

El éster metílico del ácido 4-(metoximetoxi) bruto se disolvió en 10 ml de MeOH seguido de la adición de una solución de 4 ml de NaOH 4M. La mezcla resultante se calentó a 70 °C durante 4 h. La TLC indicó conversión completa. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió 100 ml de una solución de KHSO₄ 0,5 M (pH=3) y se extrajo con EtOAc (2 x 75 ml). Las capas de EtOAc combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para dar 1 g (84 %) de ácido 4-(metoximetoxi) benzoico como un sólido blanco.

Ejemplo 5

- Preparación del compuesto **(15)** a partir del compuesto **(18)** y **(19)** de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



Se suspendió 5-nitropiridin-2-amina (**(19)**, 50 g, 359 mmol) en etanol (700 ml, 99+%) y se burbujó con argón. A continuación, 1,1 equivalentes de bromopiruvato de etilo (**(18)**, 79 ml, 503 mmol) se añadieron y se agitaron durante 45 min. Acto seguido, la mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 6 h, otros 0,3 equivalentes de bromopiruvato de etilo (79 ml, 503 mmol) se añadieron y se calentaron a 85 °C durante 16 h.

A continuación, la mezcla de reacción se concentró, se añadió agua (300 l) y la suspensión resultante se filtró. El residuo sólido se lavó con Et₂O (600 ml) y se secó para proporcionar etil 6-nitroimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxilato (**20**) (75 g, 319 mmol, rendimiento del 89 %) como un sólido de color arena. UPLC-MS confirmó que se obtuvo el producto deseado.

Una suspensión de etil 6-nitroimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxilato (**20**) (20 g, 85 mmol) en MeOH (200 ml) se enfrió hasta 0 °C, se añadió gota a gota cloruro de hidrógeno 12 M (70 ml, 850 mmol) seguido por la adición en porciones de zinc (22,3 g, 340 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos.

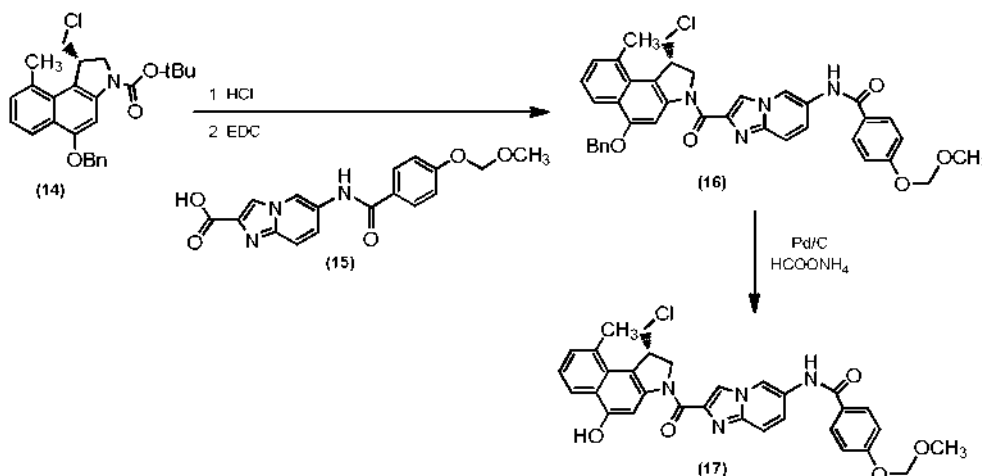
A continuación, MeOH (140 ml) se añadió y la reacción se inactivó con NH₃ concentrado (15 equiv.) y se filtró. El residuo sólido se lavó con MeOH (2 x 25 ml). El filtrado se concentró y se volvió a suspender en CHCl₃ (700 ml), H₂O (300 ml) y NH₃ concentrado (300 ml, solución al 35 %). Esta mezcla se agitó hasta disolver todo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo una vez con CHCl₃. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución de NaCl acuoso saturado (50 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar etil 6-aminoimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxilato (**21**) (11,8 g, 68 %) como un sólido de color gris/verde. UPLC-MS confirmó que se obtuvo el producto deseado.

A una solución de etil 6-aminoimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxilato (**21**) (13,29 g, 64,8 mmol) en DMA (200 ml) se le añadió ácido 4-(metoximetoxi) benzoico (11,8 g, 64,8 mmol) y EDC (14,90 g, 78 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se concentró, seguido de la adición de agua (250 ml) y DCM (250 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (100 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El material sólido resultante se transfirió a un filtro y se enjuagó con EtOAc (200 ml). El producto etil 6-(4-(metoximetoxi) benzamido) imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxilato (**22**) se secó al vacío. El compuesto (**22**) (22,16 g, 60 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (50 ml) y agua (50 ml) seguido de la adición de una solución de NaOH acuoso 2 M (100 ml, 200 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 30 min.

A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y, tras la adición de agua (50 ml) se añadió, acidificada (usando una solución de HCl 4 M). La suspensión resultante se filtró y el material sólido se secó para dar ácido 6-(4-(metoximetoxi) benzamido)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico (**15**) (12,1 g, 35,5 mmol, rendimiento del 59,1 %) como un sólido de color amarillo/marrón. UPLC-MS confirmó que se formó el producto apropiado.

Ejemplo 6a

Preparación del compuesto (**17**) a partir de (**14**) y (**15**) de acuerdo con el siguiente esquema:



(S)-*tert*-butil 5-(benciloxi)-1-(clorometil)-9-metil-1 H-benzo[e]indol-3(2H)-carboxilato (**14**) (4,5 g, 10,27 mmol) se disolvió en HCl/dioxano (4 M, 30 ml) y se agitó durante 4 horas a 20 °C. La suspensión resultante se concentró y se secó al vacío para dar un sólido blanco/gris.

La sal de HCl obtenida se disolvió luego en DMA (80 ml), se enfrió a 0 °C, ácido 6-(4-(metoximetoxi)benzamido)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico (**15**) (3,86 g, 11,30 mmol) y EDC (5,91 g, 30,8 mmol) se añadieron y agitaron durante 18 h permitiendo que la mezcla se calentase a 20 °C.

Luego, la mezcla de reacción se concentró al vacío, el producto bruto se disolvió en DCM/agua (1200 ml, 1:1, v/v) y las capas se separaron. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente DCM con un gradiente de MeOH de 0 a 2,5 %). Las fracciones con el producto se combinaron y se concentraron para proporcionar (S)-N-(2-(5-(benciloxi)-1-(clorometil)-9-metil-2,3-dihidro-

1H-benzo[e]indol-3-carbonil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4-(metoxi-metoxi)benzamida (**16**), (6,3 g, 9,53 mmol, rendimiento del 93 %) como un sólido de color blanco/gris. UPLC-MS indicó que se obtuvo el producto deseado.

Una suspensión de Pd/C (0,507 g, 0,476 mmol) en MeOH (20 ml) con 10 equivalentes de formiato de amonio se calentó a 95 °C durante 5 min. Después, la mezcla se dejó enfriar a TA (20 °C). A continuación, se añadieron 10 equivalentes de formiato de amonio, seguido de una suspensión de (S)-N-(2-(5-(benciloxi)-1-(clorometil)-9-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[e]indol-3-carbonil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4-(metoximetoxi)benzamida (**16**) (6,3 g, 9,53 mmol) en THF (100 ml). La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a 20 °C. Después de transcurrir 100 minutos se añadió 200 mg adicionales de Pd/C.

Cuando la mezcla de reacción se completó, se filtró sobre un auxiliar de filtro Hyflo y se enjuagó con THF (50 ml) seguido de concentración. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (sílice pre-ensugada), eluyéndolo con DCM con un gradiente de MeOH (2,5 a 10 %). Las fracciones del producto combinadas se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar (S)-N-(2-(1-(clorometil)-5-hidroxi-9-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[e]indol-3-carbonil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4-(metoximetoxi)benzamida (**17**) (4,9 g, 8,58 mmol, rendimiento del 90 %) como un sólido de color amarillo oscuro. UPLC-MS indicó que se obtuvo el producto deseado.

Ejemplo 6b

Preparación del compuesto (**17**) a partir de (**14**) y (**15**) de acuerdo con el esquema del Ejemplo 6a:

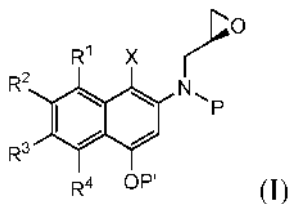
En un reactor encamisado, el compuesto (**14**) (183 g, 0,418 mol) se suspendió en una solución de HCl/dioxano (4 M, 2,08 l) y se agitó a 28-32 °C durante 3 horas. La suspensión formada se enfrió a 18-22 °C y en la cual luego se añadió metil-t-butiléter (0,76 l). El sólido formado se filtró, se lavó con metil-t-butiléter (0,64 l) y se secó a 40 °C en un evaporador rotatorio proporcionando una sal de HCl [clorhidrato de (S)-5-(benciloxi)-1-(clorometil)-9-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[e]indol] en 152,3 g (rendimiento del 97,4 %) (HPLC 98,08 % de pureza).

La sal de HCl obtenida (76,1 g, 0,203 mol) se suspendió en DMA (1,25 l) en un reactor encamisado y se añadió el compuesto (**15**) (74,3 g, 0,218 mol). La temperatura de la mezcla de reacción se ajustó a 18-22 °C y se añadió EDC (58,5 g, 0,305 mol) seguido de DMA (0,2 l). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 18-22 °C. La temperatura en la camisa se cambió a 10 °C y se añadió hidróxido de amonio (6,8 ml) a la mezcla de reacción. Se añadió gradualmente agua (200 ml) a la mezcla de reacción y el producto comenzó a cristalizarse. El producto sólido se filtró y se lavó con metanol (2 x 0,6 l). El producto se volvió a suspender en metanol (1,2 l) y la suspensión se agitó durante 2 horas. El producto se filtró y se lavó con metanol (0,2 l) y se secó a 45-50 °C proporcionando el compuesto (**16**) (122 g, rendimiento del 89 %).

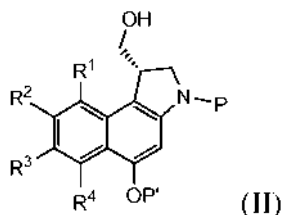
El compuesto **16** (240 g, 0,363 mol) se suspendió en THF (3,9 l) en un reactor de hidrogenación. Mientras tanto, el catalizador de Pd/C se activó mediante la suspensión del catalizador de Pd/C al 5 % (86,5 g, pasta húmeda de aprox. al 50 %) en metanol y formiato de amonio (257,5 g). La mezcla se calentó a 35 °C y se agitó a esta temperatura durante 15 minutos. La mezcla se enfrió a 20 °C. La suspensión del catalizador se añadió al reactor de hidrogenación. El reactor se limpió con un chorro de agua con nitrógeno y se activó la agitación. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2,5 h. El catalizador se filtró bajo nitrógeno y se lavó con THF (2 x 1 l). El filtrado se evaporó en un evaporador rotatorio a presión reducida dando un residuo sólido. Se añadió diclorometano (1,15 l) al residuo sólido y la mezcla se agitó hasta formar una suspensión cristalina. El producto se filtró y se lavó con diclorometano (0,5 l) y metanol (0,2 l). El producto se volvió a suspender en metanol (1 l), se añadió DMA (50 ml) y la suspensión se agitó a -20 °C durante 2 horas. El producto se filtró, se lavó con metanol (250 ml) y se secó. Se obtuvo el compuesto **17**, 167 g (rendimiento del 80,6 %).

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento que comprende la conversión de un compuesto de fórmula (I)



en un compuesto de fórmula (II)



por reacción con un reactivo de organolitio monometálico en un disolvente adecuado, en la que P y P' son independientemente grupos protectores, R¹ es CH₃, CH₂CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, CF₃, OCF₃, Cl o F, R², R³, R⁴ son independientemente H o alquilo C₁₋₆ o R¹ y R² en conjunto forman un grupo (hetero)cicloalquilo de 5 o 6 miembros y X es halógeno.

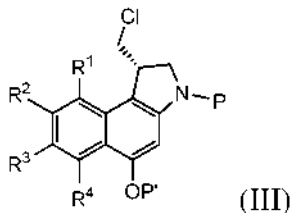
2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es CH₃, CH₂CH₃, OCH₃ u OCH₂CH₃, R², R³, R⁴ son independientemente H o alquilo C₁₋₆ o R¹ y R² en conjunto forman un grupo (hetero)cicloalquilo de 5 miembros.

3. El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que el reactivo de organolitio monometálico se selecciona entre el grupo que consiste en n-butil-litio, *tert*-butil-litio y metil litio.

4. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el halógeno es bromo o yodo.

5. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que se añade una base fuerte.

6. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 que comprende además la conversión del compuesto de fórmula (II) en un compuesto de fórmula (III)

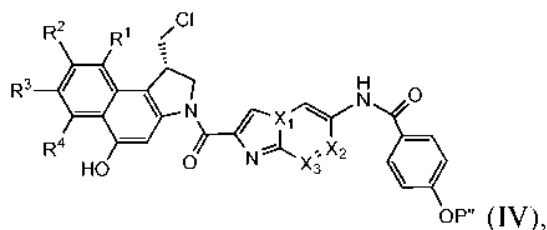


ya sea por una reacción de una etapa o de dos etapas con un reactivo de cloración, en la que R¹, R², R³, R⁴, P y P' tienen el mismo significado que el definido en la reivindicación 1.

7. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el reactivo de cloración se selecciona entre el grupo que consiste en LiCl, KCl, NaCl, NH₄Cl, HCl, AlCl₃ en HCl concentrado, PPh₃/CCl₄, PPh₃/NCS, SOCl₂ y PCl₃/PCl₅.

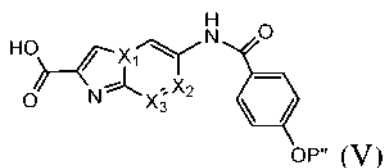
8. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el reactivo de cloración es LiCl o PPh₃/CCl₄.

9. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 que comprende además la conversión del compuesto de fórmula (III) en un compuesto de fórmula (IV)



mediante

- 5 a) eliminación del grupo protector P y
b) reacción con un compuesto de fórmula (V)

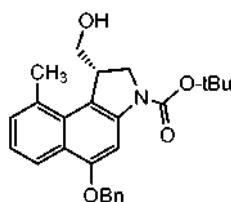


- 10 en presencia de un reactivo de acoplamiento seguido por
c) eliminación del grupo protector P',
en donde R¹, R², R³, R⁴, P y P' tienen el mismo significado que el definido en la reivindicación 1,
P'' es independientemente un grupo protector y
X₁, X₂, X₃ son independientemente C o N.

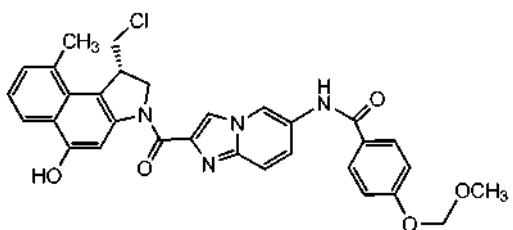
10. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el reactivo de acoplamiento se selecciona entre el grupo que consiste en BOP, DCC, DIC, EDC, HATU, TBTU y T3P.

11. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el reactivo de acoplamiento es EDC.

12. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que el compuesto de fórmula (II) es



13. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9-12, en el que el compuesto de fórmula (IV) es



14. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9-13 que comprende además el uso de un compuesto de fórmula (IV) en la síntesis de conjugados de anticuerpo-fármaco que comprenden análogos de duocarmicina.