



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 290 769**

51 Int. Cl.:
C07D 303/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04789408 .4**

86 Fecha de presentación : **30.09.2004**

87 Número de publicación de la solicitud: **1675839**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **05.07.2006**

54 Título: **Síntesis estereoselectiva de ciertos alcoholes sustituidos con trifluormetil.**

30 Prioridad: **16.10.2003 US 511744 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.02.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.02.2008

73 Titular/es:
Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc.
900 Ridgebury Road, P.O. Box 368
Ridgefield, Connecticut 06877-0368, US

72 Inventor/es: **Song, Jinhua J.;**
Tan, Zhulin;
Xu, Jinghua;
Yee, Nathan K. y
Senanayake, Chris H.

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 290 769 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

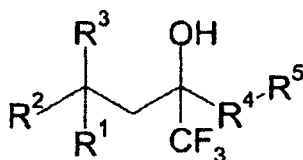
Síntesis estereoselectiva de ciertos alcoholes sustituidos con trifluorometilo.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a la síntesis estereoselectiva de determinados alcoholes sustituidos con trifluorometilo.

10 **Antecedentes de la invención**

Los alcoholes sustituidos con trifluorometilo de fórmula (I) han sido descritos como ligandos que se unen a un glucocorticoide receptor. Estos compuestos son efectivos como terapéuticos para tratar un cierto número de enfermedades moduladas por la función receptora del glucocorticoide, entre las cuales se incluyen los trastornos inflamatorios, autoinmunológicos y alérgicos. Ejemplos de estos compuestos están descritos en la solicitud de patente U.S. Pub. n^{os} 2003/0232823 (correspondiente a la Publicación Internacional PCT n^o WO 03/059899), 2004/0029932 (correspondiente a la Publicación Internacional PCT n^o WO 03/082787), y 2004/0023999 (correspondiente a la Publicación Internacional PCT n^o WO 03/082280), las cuales a partir de aquí, serán llamadas "Solicitudes de patente de alcoholes sustituidos con trifluorometilo".



(I)

Es bien conocido en la técnica que los enantiómeros de un compuesto particular pueden tener diferentes propiedades biológicas como la eficacia, toxicidad y propiedades farmacocinéticas. Así, a menudo es deseable administrar un enantiómero de un compuesto racémico terapéutico.

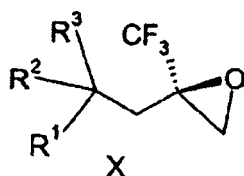
Los métodos sintéticos descritos en las solicitudes de patente anteriores, describen la síntesis de productos racémicos. La separación de los enantiómeros se ha efectuado mediante HPLC quiral y puede efectuarse por otras rutas convencionales de separación de enantiómeros. La HPLC quiral y otro método de separación de enantiómeros, sin embargo, son generalmente inadecuados para la preparación a gran escala de un enantiómero individual. Así por lo tanto, sería deseable poder disponer de una síntesis estereoselectiva para la preparación de estos compuestos.

La presente invención describe una síntesis estereoselectiva de ciertos compuestos de fórmula (I). El paso clave implica una novedosa adición quiral auxiliar controlada, de ión trifluorometuro, generado a partir de trifluorometil-trimetilsilano (TMS-CF₃) y ión fluoruro, para dar una cetona-éster. No existe en la literatura química ningún ejemplo de una adición quiral de CF₃ auxiliar controlada para obtener grupos carbonilo. Un informe describe la adición estereoselectiva del ión trifluorometuro para obtener *N-terc*-butansulfonimidinas α,β -insaturadas para preparar aminas alílicas trifluor-metiladas (G.K. Surya Prakash *et al.*, *Org. Lett.*, **2001**, 3, 2847).

P. Ramaiah y G.K. Surya Prakash (*Synlett*, **1991**, 9, 643) describen la preparación de ésteres 2-hidroxi-2-(trifluorometil)alcanoicos racémicos mediante la adición de ión trifluorometuro generado a partir del TMS-CF₃ y ión fluoruro para obtener α -cetoésteres. K. Iseki *et al.*, (*Tetrahedron Lett*, **1994**, 35, 3137) describe la trifluorometilación asimétrica de aldehidos y cetonas con TMS-CF₃ en presencia de fluoruros de amonio cuaternario quirales catalíticos. Se informó de rendimientos enantioméricos entre el 15% y el 51%. Este método se encontró que era inadecuado para nuestro sustrato, que era muy lento y que daba menos del 1% de conversión. T. Hagiwara *et al.*, (*Main Group Chem.*, **1997**, 2, 13) demostró la adición de CF₃ a los aldehidos con el 9% de rendimiento enantiomérico mediante la reacción con TMS-CF₃ en presencia de un catalizador de base Lewis quiral (quinina). Sin embargo, cuando este sistema se aplicó a nuestro sustrato, no se observó ninguna reacción de interés.

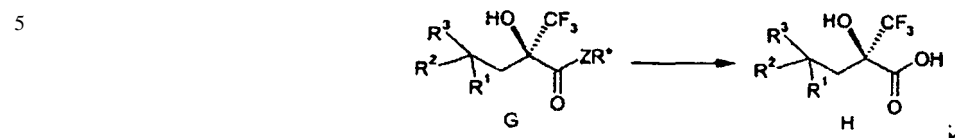
Resumen de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento para la síntesis estereoselectiva de un compuesto de fórmula X

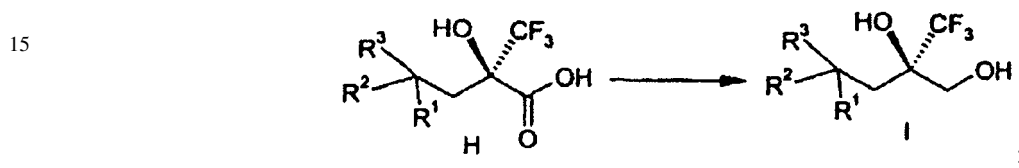


ES 2 290 769 T3

(f) hidrólisis del compuesto de fórmula G para eliminar el grupo quiral auxiliar R*ZH y obtener el compuesto de fórmula H

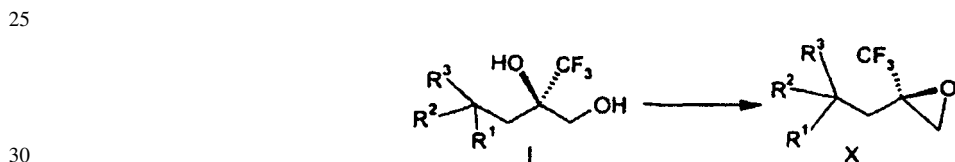


(g) reducción del compuesto de fórmula H para obtener el compuesto I



y

(h) ciclación del compuesto de fórmula I para obtener el compuesto epóxido de fórmula X



35 En un aspecto de la invención, el disolvente adecuado del paso (a) se selecciona entre dimetiléter, dietiléter, dipropiléter, diisopropiléter, dibutiléter, tetrahydrofurano (THF), etilenglicol dimetiléter (DME), *tert*-butilmetiléter (MTBE) ó una mezcla de los mismos, de preferencia dietiléter o tetrahydrofurano.

40 En otro aspecto de la invención, se selecciona el disolvente adecuado del paso (b) entre el dietiléter, dipropiléter, diisopropiléter, dibutiléter, tetrahydrofurano (THF), etilenglicoldimetiléter (DME), *tert*-butilmetiléter (MTBE) ó una mezcla de los mismos, de preferencia dietiléter o tetrahydrofurano.

45 Todavía en otro aspecto de la invención, la hidrólisis del paso (c) se efectúa con un hidróxido de metal alcalino, hidrólisis de transferencia de fase, o hidrólisis ácida en un disolvente adecuado seleccionado del tetrahydrofurano (THF), metanol, etanol, agua, DME, MTBE, IPA, dimetiléter, dipropiléter, diisopropiléter o una mezcla de estos disolventes, de preferencia dimetiléter, dietiléter, tetrahydrofurano (THF), ó una mezcla de los mismos.

En otro aspecto de la invención, el disolvente adecuado del paso (d) se selecciona entre tolueno, benceno, xileno, hexano, pentano, heptano, acetonitrilo, cloruro de metileno, acetato de etilo o una mezcla de los mismos.

50 Todavía en otro aspecto de la invención, la reacción del paso (d) se efectúa empleando un agente de condensación, de preferencia 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC) ó hidrocloreto de 1-(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC), ó un agente de condensación Larock como se define en la presente.

55 Todavía en otro aspecto de la invención, R*ZH es un auxiliar quiral Seyden-Penne como se define en la presente o es mentol, 8-fenilmentol, *trans*-2-fenil-1-ciclohexanol, un alcohol quiral derivado de la norefedrina, o un alcohol quiral derivado del *cis*-aminoindinol.

En otro aspecto de la invención se selecciona el disolvente adecuado del paso (e) entre: dietiléter, cloruro de metilo, tolueno, benceno, acetonitrilo, *N,N*-dimetil-formamida (DMF), tetrahydrofurano (THF), *tert*-butilmetiléter (MTBE) ó una mezcla de los mismos.

60 Todavía en otro aspecto de la invención, el grupo auxiliar quiral R*ZH se recupera en forma de un compuesto durante o después del paso (f).

En otro aspecto de la invención, la fuente de ión trifluorometuro YCF₃ se selecciona entre TMS-CF₃ y TES-CF₃.

65 En otro aspecto de la invención se emplea un iniciador en el paso (e), de preferencia fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF), trifenildifluorsilicato de tetrabutilamonio (TBAT), una trialquilamina, un trialquilfosfino, un fluoruro de cesio, fluoruro de potasio, DMAP o piridina.

ES 2 290 769 T3

Todavía en otro aspecto de la invención, la hidrólisis del paso (f) se efectúa empleando un agente hidrolizante, de preferencia KOH/ROH, en donde R es un grupo alquilo inferior.

5 Todavía en otro aspecto de la invención, la reducción del paso (g) se efectúa empleando un agente reductor seleccionado entre el hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL), solución al 65% en peso de hidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)aluminio en tolueno (Red-Al[®], complejo borano-yoduro, complejo borano-ácido sulfúrico, hidruro de litio y aluminio (LAH) ó 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (9-BBN).

10 En otro aspecto de la invención, el disolvente adecuado del paso (g) se selecciona entre el dietiléter, tolueno, tetrahidrofurano (THF), *tert*-butilmetiléter (MTBE), hexanos, o una mezcla de los mismos.

Todavía en otro aspecto de la invención, el paso de ciclación (h) se efectúa empleando un haluro de sulfínico, de preferencia cloruro de mesitilensulfonilo (MsCl) ó cloruro de *p*-toluensulfonilo (TsCl).

15 Todavía en otro aspecto de la invención, el paso de ciclación (h) se efectúa con una base adecuada orgánica o inorgánica, de preferencia trietilamina (TEA), diisopropiltilamina (DIEA), piridina, lutidina o carbonato de potasio.

20 Debe tomarse nota de que la invención debe entenderse como que no incluye ninguno, alguno o todos estos diferentes aspectos en combinaciones varias.

Descripción detallada de la invención

Definición de términos y convenciones empleadas

25 A los términos no específicamente definidos en la presente, se dan los significados que serían dados a los mismos por los expertos en la técnica a la luz de la descripción y el contexto. Como se emplean en la especificación y reivindicaciones del apéndice, sin embargo, a no ser que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado que se indica y las siguientes convenciones van unidas a los mismos.

30 A. Nomenclatura química, términos y convenciones

En los grupos, radicales o agrupaciones que se definen más abajo, el número de átomos de carbono se especifica a menudo precediendo al grupo por ejemplo, C₁-C₁₀ alquilo, significa un grupo o radical alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. El término "inferior" aplicado a cualquier grupo conteniendo carbonos significa un grupo que
35 contiene de 1 a 8 átomos de carbono, como apropiado al grupo (es decir, un grupo cíclico debe tener por lo menos 3 átomos para constituir un anillo). En general, para los grupos que contienen dos o más subgrupos, el grupo nombrado en último lugar es el punto de unión al radical, por ejemplo, "alquilarilo" significa un radical monovalente de fórmula Alq-Ar-, mientras que "arilalquilo" significa un radical monovalente de fórmula Ar-Alq (en donde Alq es un grupo alquilo y Ar es un grupo arilo). Además, el empleo de un término que designa un radical monovalente en donde un
40 radical divalente es apropiado, se construirá para designar el respectivo radical divalente y *viceversa*. A no ser que se especifique otra cosa, se aceptan las definiciones convencionales de control de términos y valencias convencionales del átomo estable y se efectúan en todas las fórmulas y grupos.

Los términos "alquilo" o "grupo alquilo" significan un radical monovalente de hidrocarburo alifático saturado de
45 cadena ramificada o lineal. Ejemplos de estos términos son grupos tales como el metilo, etilo, *n*-propilo, 1-metiletilo (isopropilo), *n*-butilo, *n*-pentilo, 1,1-dimetiletilo (*tert*-butilo), y similares. Pueden abreviarse mediante "alq".

Los términos "alqueno" o "grupo alqueno" significan un radical monovalente de hidrocarburo alifático de ca-
50 dena ramificada o lineal, que contiene por lo menos un doble enlace carbono-carbono. Ejemplo de estos términos son grupos tales como el etenilo, propenilo, *n*-butenilo, isobutenilo, 3-metilbut-2-enilo, *n*-pentenilo, heptenilo, octenilo, decenilo y similares.

Los términos "alquino" o "grupo alquino" significan un radical monovalente de hidrocarburo alifático de cadena
55 ramificada o cadena lineal que contienen por lo menos un triple enlace carbono-carbono. Ejemplos de estos términos son los grupos tales como etinilo, propinilo, *n*-butinilo, 2-butinilo, 3-metilbutinilo, *n*-pentinilo, heptinilo, octinilo, decinilo y similares.

Los términos "alquileo" y "grupo alquileo" significan un radical divalente de hidrocarburo alifático saturado de
60 cadena ramificada o cadena lineal que tiene el número especificado de átomos de carbono. Ejemplos de estos términos son grupos tales como el metileno, etileno, propileno *n*-butileno, y similares y pueden alternativa y equivalentemente ser llamados en la presente, como -(alquilo)-.

Los términos "alquilenilo" o "grupo alquilenilo" significan un radical divalente de hidrocarburo alifático de
65 cadena ramificada o cadena lineal que tiene el número especificado de átomos de carbono y por lo menos un doble enlace carbono-carbono. Ejemplos de estos grupos son tales como el etenileno, propenileno, *n*-butenileno, y similares, y pueden alternativa y equivalentemente ser llamados en la presente como -(alquilenilo)-.

ES 2 290 769 T3

Los términos “alquinileno” o “grupo alquinileno” significan un radical divalente de hidrocarburo alifático de cadena ramificada o cadena lineal que contiene por lo menos un triple enlace carbono-carbono. Ejemplos de estos términos son grupos tales como el etinileno, propinileno, *n*-butinileno, 2-butinileno, 3-metilbutinileno, *n*-pentinileno, heptinileno, octinileno, decinileno y similares, y pueden alternativa y equivalentemente ser llamados en la presente como
5 -(alquinilo)-.

Los términos “alcoxilo” o “grupo alcoxilo” significan un radical monovalente de fórmula AlqO-, en donde Alq es un grupo alquilo. Ejemplos de estos términos son los grupos tales como metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, *sec*-butoxilo, *terc*-butoxilo, pentoxilo, y similares.
10

Los términos “ariloxilo” o “grupo ariloxilo” significan un radical monovalente de fórmula ArO-, en donde Ar es arilo. Ejemplos de estos términos son grupos tales como fenoxilo, naftoxilo, y similares.

Los términos “alquilcarbonilo”, “grupo alquilcarbonilo”, “alcanoilo” ó grupo alcanoilo significan un radical monovalente de fórmula AlqC(O)-, en donde Alq es alquilo o hidrógeno.
15

Los términos “arilcarbonilo”, “grupo arilcarbonilo”, “arilo” o “grupo arilo”, significan un radical monovalente de fórmula ArC(O)-, en donde Ar es arilo.

Los términos “acilo” o grupo “acilo” significan un radical monovalente de fórmula RC(O)-, en donde R es un sustituyente seleccionado entre hidrógeno o un sustituyente orgánico. Ejemplos de sustituyentes incluyen alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y similares. Como tales, los términos comprenden grupos alquilcarbonilo y grupos arilcarbonilo.
20

Los términos “acilamino” o “grupo acilamino” significan un radical monovalente de fórmula RC(O)N(R)-, en donde cada R es un sustituyente seleccionado de hidrógeno o un grupo sustituyente.

Los términos “alcoxycarbonilo” o “grupo alcoxycarbonilo” significan un radical monovalente de fórmula AlcO-C(O)-, en donde Alc es alquilo. Ejemplos de grupos alcoxycarbonilo incluyen metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *terc*-butiloxycarbonilo, y similares.
30

Los términos “alquilaminocarboniloxilo” ó “grupo alquilaminocarboniloxilo”, significan un radical monovalente de fórmula R₂NC(O)O-, en donde cada R es independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo inferior.

El término “alcoxycarbonilamino” ó “grupo alcoxycarbonilamino”, significa un radical monovalente de fórmula ROC(O)NH-, en donde R es alquilo inferior.
35

Los términos “alquilcarbonilamino” ó “grupo alquilcarbonilamino”, ó “alcanoilamino” ó “grupos alcanoilamino”, significan un radical monovalente de fórmula AlqC(O)NH-, en donde Alq es alquilo. Ejemplos de grupos alquilcarbonilamino incluyen acetamido (CH₃C(O)NH-).
40

Los términos “alquilaminocarboniloxilo” o grupo “alquilaminocarboniloxilo” significan un radical monovalente de fórmula AlqNHC(O)O-, en donde Alq es alquilo.

Los términos “amino” o “grupo amino” significan un grupo -NH₂.
45

Los términos “alquilamino” o “grupo alquilamino” significan un radical monovalente de fórmula (Alq)NH-, en donde Alq es alquilo. Ejemplos de grupos alquilamino incluyen metilamino, etilamino, propilamino, butilamino, *terc*-butilamino y similares.
50

Los términos “dialquilamino” o “grupo dialquilamino” significa un radical monovalente de fórmula (Alq)(Alq)N-, en donde cada Alq es independientemente entre sí, alquilo. Ejemplos de grupos dialquilamino incluyen dimetilamino, metiletilamino, dietilamino, dipropilamino, etilpropilamino, y similares.

Los términos “amino sustituido” ó “grupo amino sustituido” significan un radical monovalente de fórmula -NR₂, en donde cada R es independientemente un sustituyente seleccionado de hidrógeno o los sustituyentes especificados (pero donde ambos R no pueden ser hidrógeno). Ejemplos de sustituyentes incluyen alquilo, alcanoilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, y similares.
55

Los términos “alcoxycarbonilamino” ó “grupo alcoxycarbonilamino” significan un radical monovalente de fórmula AlqOC(O)NH-, en donde Alq es alquilo.
60

Los términos “ureido” ó grupo “ureido” significan un radical monovalente de fórmula R₂NC(O)NH-, en donde cada R es independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo.
65

Los términos “halógeno” o “grupo halógeno” significan un grupo flúor, cloro, bromo o yodo.

El término “halo” significa que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por grupos halógeno.

ES 2 290 769 T3

Los términos “alquiltio” ó “grupo alquiltio” significan un radical monovalente de fórmula $AlqS-$, en donde Alq es alquilo. Ejemplos de grupos incluyen metiltio, etiltio, *n*-propiltio, isopropiltio, *n*-butiltio, y similares.

Los términos “sulfonilo” ó “grupo sulfonilo” significan un radical divalente de fórmula $-SO_2-$.

Los términos “carbociclo” ó “grupo carbocíclico” significan un radical monovalente o divalente, monocíclico o policíclico, alifático de 3 a 15 miembros, estable, que consta únicamente de átomos de carbono e hidrógeno, el cual puede comprender uno o más anillo(s) condensado(s) o puentado(s), de preferencia un anillo monocíclico de 5 a 7 miembros o un anillo bicíclico de 7 a 10 miembros. A no ser que se especifique otra cosa, el carbociclo puede estar unido a cualquier átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable y, si está substituido, puede estar substituido en cualquier átomo de carbono adecuado que dé como resultado una estructura estable. El término comprende cicloalquilo (incluyendo espiro cicloalquilo), cicloalquilenilo, cicloalquilenilo, cicloalquilenilo, cicloalquilenilo y cicloalquilenilo, y similares.

Los términos “cicloalquilo” o “grupo cicloalquilo” significan un radical monovalente monocíclico o policíclico de 3 a 15 miembros alifático saturado, estable, que consta únicamente de átomos de carbono e hidrógeno los cuales pueden comprender uno o más anillo(s) condensado(s) o puentado(s), de preferencia un anillo monocíclico de preferencia, un anillo monocíclico de 5 a 7 miembros o un anillo bicíclico de 7 a 10 miembros. A no ser que se especifique otra cosa, el anillo cicloalquilo puede estar unido a cualquier átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable y, si está substituido, puede estar substituido en cualquier átomo de carbono adecuado que dé como resultado una estructura estable. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, norbornanilo, adamantilo, tetrahidronaftilo (tetralina), 1-decalinilo, biciclo[2.2.2] octanilo, 1-metilciclopropilo, 2-metilciclohexilo, 2-metilciclooctilo, y similares.

Los términos “arilo” o “grupo arilo” significan un radical monovalente o divalente carbocíclico aromático de 6 a 14 átomos de carbono que tienen un anillo único (p. ej., fenilo o fenileno) o anillos múltiples condensados (p. ej., naftilo o antrano). A no ser que se especifique otra cosa, el anillo arilo puede estar unido a cualquier átomo de carbono adecuado que dé como resultado una estructura estable y, si está substituido, puede estar substituido en cualquier átomo de carbono adecuado que dé como resultado una estructura estable. Ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo, indanilo, indenilo, bifenilo y similares. Puede abreviarse como “Ar”.

Los términos “heteroarilo” o “grupo heteroarilo” significan un radical monovalente o divalente monocíclico o policíclico de 5 a 14 miembros, aromático, estable, el cual puede comprender uno o más anillo(s) condensado(s) o puentado(s), de preferencia un radical monocíclico de 5 a 7 miembros, o bicíclico de 7 a 10 miembros, que tiene de uno a cuatro heteroátomos en el (los) anillo(s) independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde cualquier heteroátomo de azufre puede opcionalmente ser oxidado y cualquier heteroátomo de nitrógeno puede opcionalmente ser oxidado o ser cuaternizado. A no ser que se especifique otra cosa, el anillo heteroarilo puede unirse a cualquier heteroátomo adecuado o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable y, si se substituye, puede estar substituido en cualquier heteroátomo adecuado o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. Ejemplos de heteroarilos preferidos incluyen furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, indolizínilo, azaindolizínilo, indolilo, azaindolilo, diazaindolilo, dihidroindolilo, dihidroazaindolilo, isoindolilo, azaisoindolilo, benzofuranilo, furanopiridinilo, furanopirimidinilo, furanopirazinilo, furanopiridazinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrofuranopiridinilo, dihidrofuranopirimidinilo, benzodioxolanilo, benzotienilo, tienopiridinilo, tienopirimidinilo, tienopirazinilo, tienopiridazinilo, dihidrobenzotienilo, dihidrotienopiridinilo, dihidrotienopirimidinilo, indazolilo, azaindazolilo, diazaindazolilo, benzimidazolilo, imidazopiridinilo, benzotiazolilo, tiazolpiridinilo, tiazolpirimidinilo, benzoxazolilo, oxazolpiridinilo, oxazolpirimidinilo, benzisoxazolilo, purinilo, cromanilo, azacromanilo, quinolizínilo, quinolinilo, dihidroquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, cinnolinilo, azacinnolinilo, ftalazinilo, azaftalazinilo, quinazolinilo, azaquinazolinilo, quinoxalinilo, azaquinoxalinilo, naftiridinilo, dihidronaftiridinilo, tetrahidronaftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, y fenoxazinilo, y similares.

Los términos “heterociclo”, “grupo heterociclo”, “heterociclilo” ó grupo “heterociclilo” significan un anillo monovalente o divalente, monocíclico o policíclico, de 5 a 14 miembros, no-aromático, estable, que puede comprender uno o más anillo(s) condensado(s) o puentado(s), de preferencia, un anillo monocíclico de 5 a 7 miembros, o un anillo bicíclico de 7 a 10 miembros, que tiene de uno a tres heteroátomos en el(los) anillo(s), independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde cualquier heteroátomo de azufre puede opcionalmente ser oxidado y cualquier heteroátomo de nitrógeno puede opcionalmente ser oxidado o cuaternizado. A no ser que se especifique otra cosa, el anillo heterociclilo puede estar unido a cualquier heteroátomo adecuado o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable, y si está substituido, puede estar substituido en cualquier heteroátomo adecuado o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. Ejemplos de heterociclos preferidos incluyen, pirrolinilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, tetrahidropirranilo, tetrahidrotiopirranilo, tetrahidrofuranilo, hexahidropirimidinilo, hexahidropiridazinilo, y similares.

El término “compuestos de la invención” y expresiones equivalentes, abarca los compuestos de fórmula (I) como se han descrito en la presente, incluyendo los tautómeros, los profármacos, las sales, particularmente las sales farmacéuticamente aceptables, y los solvatos e hidratos de los mismos, en donde el contexto así lo permita. En general y de preferencia, los compuestos de la invención y las fórmulas que designan los compuestos de la invención, se entiende

que incluyen solamente los compuestos estables de los mismos y excluyen los compuestos inestables, incluso si un compuesto inestable pudiera considerarse que está literalmente comprendido por la fórmula del compuesto.

De forma similar, la referencia a compuestos intermedios tanto si ellos mismos están o no reivindicados, se entiende que comprende sus sales y solvatos, en donde el contexto así lo permite. Para una mayor claridad, en casos particulares se indican algunas veces en el texto, cuando el contexto así lo permite, pero estos casos son puramente ilustrativos y no se pretende que excluyan otros casos cuando el contexto así lo permita.

El término “auxiliar quirál” significa un compuesto quirál que puede ser temporalmente unido covalentemente al sustrato de interés para inducir la diastereoselectividad en las transformaciones químicas consecuentes, después de que el auxiliar quirál se escinda a menudo del sustrato. Los auxiliares quirales son ya bien conocidos en la técnica, ver por ejemplo, el capítulo 1 en Jacqueline Seyden-Penne, *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*, (“Auxiliares quirales y ligandos en síntesis asimétricas”), Wiley: Nueva York (1995), el cual se incorpora como referencia a la presente, aunque no está limitado a los mismos. Los auxiliares quirales aptos para la presente invención incluyen aquellos que pueden ser covalentemente copulados al ácido carboxílico (p. ej., alcoholes y aminas). Auxiliares quirales representativos incluyen sin limitación, mentol, 8-fenilmentol, *trans*-2-fenil-1-ciclohexanol, alcoholes quirales derivados de la norefedrina, y alcoholes quirales derivados del *cis*-amonoindinol.

El término “auxiliar quirál Seyden-Penne” es un auxiliar quirál descrito en Jacqueline Seyden-Penne, *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*, (“Auxiliares quirales y ligandos en síntesis asimétricas”), Wiley: Nueva York (1995).

El término “agente de condensación” significa un reactivo que puede copular un ácido carboxílico libre con un alcohol o amina para formar ésteres o amidas respectivamente. Dichos agentes de condensación son ya bien conocidos en la técnica, ver por ejemplo, Richard C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations* (“Compendio de transformaciones orgánicas”), Wiley, el cual se incorpora a la presente como referencia, pero no está limitada a la misma.

El término “agente de condensación Larock”, es un agente de condensación descrito en Richard C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations* (“Compendio de transformaciones orgánicas”), Wiley-VCH, Nueva York (1999).

El término “agente hidrolizante” significa un reactivo que podría convertir un derivado de ácido carboxílico (p. ej., amidas o ésteres) en un ácido carboxílico libre. Ejemplos de dichos agentes hidrolizantes están descritos en Richard C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations* (“Compendio de transformaciones orgánicas”), Wiley-VCH, Nueva York (1999), pero no están limitados a los mismos.

El término “agente hidrolizante Larock” es un agente hidrolizante descrito en Richard C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations* (“Compendio de transformaciones orgánicas”), Wiley-VCH, Nueva York (1999).

Los términos “opcional” u “opcionalmente” significan que el suceso o circunstancias descritos subsiguientemente pueden efectuarse o no, y que la descripción incluye casos en donde el suceso o circunstancia tiene lugar, y casos en los que no tiene lugar. Por ejemplo, “arilo opcionalmente substituido” significa que el radical arilo puede estar o puede no estar substituido y que la descripción incluye tanto los radicales arilo substituidos como los radicales arilo sin ninguna substitución.

Los términos “compuesto estable” o “estructura estable” significan un compuesto que es suficientemente resistente para sobrevivir el aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y la formulación en un agente de eficacia terapéutica o diagnóstica. Por ejemplo, un compuesto que tuviera una “valencia libre” o su carbanión, no es un compuesto contemplado por la invención.

El término “substituido” significa que uno o más hidrógenos cualesquiera de un átomo de un grupo o agrupación, tanto si está específicamente designado como si no, está reemplazado con una selección del grupo indicado de substituyentes, con la condición de que no se supere la valencia del átomo normal, y que la substitución de como resultado un compuesto estable. Si una unión a un substituyente se muestra que cruza la unión que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho substituyente puede unirse a cualquier átomo del anillo. Cuando un substituyente esté listado sin indicar el átomo mediante el cual dicho substituyente está unido al resto del compuesto, entonces dicho substituyente puede unirse por medio de cualquier átomo de dicho substituyente. Por ejemplo, cuando el substituyente es piperazinilo, piperidinilo o tetrazolilo, a no ser que se especifique otra cosa, dicho grupo piperazinilo, piperidinilo o tetrazolilo puede estar unido al resto del compuesto de la invención por medio de cualquier átomo de dicho grupo piperazinilo, piperidinilo o tetrazolilo. Generalmente, cuando cualquier substituyente o grupo tiene lugar más de una vez en cualquier constituyente o compuesto, su definición en cada caso es independiente de su definición en cada otro caso. Así por ejemplo, si un grupo se muestra que está substituido con 0 a 2 R⁵, entonces dicho grupo está opcionalmente substituido con hasta dos grupos R⁵, y dichos R⁵ se seleccionan independientemente en cada caso de la lista de posibles R⁵. Dichas combinaciones de substituyentes y/o variables, sin embargo, son permisibles solamente si dichas combinaciones dan por resultado compuestos estables.

ES 2 290 769 T3

En una versión específica, el término “alrededor de” o “aproximadamente a”, significa dentro del 20%, de preferencia dentro del 10%, y con más preferencia dentro del 5% de un valor o margen dado.

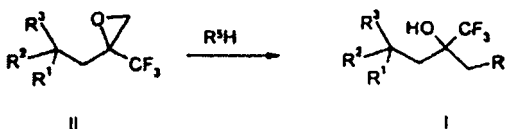
5 El rendimiento de cada una de las reacciones descritas en la presente se expresa como un tanto por ciento del rendimiento teórico.

Ejemplos experimentales

10 La invención proporciona procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (I). En todos los esquemas, a no ser que se especifique otra cosa, R¹ a R⁵ en las fórmulas que siguen a continuación, pueden tener los significados de R¹ a R⁵ en las solicitudes de patente del alcohol sustituido con trifluorometilo. Los compuestos intermedios empleados en la preparación de compuestos de la invención son, o bien comercialmente adquiribles, o bien pueden prepararse fácilmente mediante métodos ya conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, el 2-(2-cloro-1,1-dimetil)etil)-4-fluor-1-metoxibenceno, se sintetizó calentando una mezcla de 4-fluoranol, cloruro de metalilo
15 y ácido sulfúrico a 50°C.

El epóxido de fórmula (II) es una clave intermedia en la síntesis de ciertos compuestos racémicos de fórmula (I) como se describe en la solicitud de patente U.S. Pub. n° 2004/0162321 (correspondiente a la Publicación Internacional PCT n° 2004/063163). El tratamiento del epóxido de fórmula (II) con el nucleófilo R⁵H en presencia de una base, abre el epóxido para dar el racémico (I) como se describe más adelante en el esquema I

Esquema I



La síntesis estereoselectiva de un enantiómero individual del epóxido (II) se describe más adelante. La preparación del enantiómero deseado de fórmula (I) puede lograrse a continuación mediante la reacción del enantioméricamente puro (II) con el apropiado nitrógeno, oxígeno, azufre o carbono nucleófilo (R⁵H).

Las condiciones óptimas y tiempos de reacción pueden variar en función de los reactantes particulares empleados. A no ser que se especifique otra cosa, los disolventes, temperaturas, presiones y otras condiciones de reacción pueden seleccionarse fácilmente mediante una persona experta en la técnica. En la sección de Ejemplos Experimentales se proporcionan procedimientos específicos. Típicamente, el progreso de la reacción puede monitorizarse mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) o cromatografía en capa fina (TLC) si se desea, y compuestos intermedios, y los productos pueden purificarse mediante cromatografía sobre sílica gel y/o mediante recristalización.

45 Ejemplos sintéticos

El siguiente es un ejemplo representativo que ilustra el proceso de la invención. Las HPLC empleadas para caracterizar los productos y compuestos intermedios fueron efectuadas en un columna C₁₈ Super-ODS (Supelco, part n° 818197, 4,6 mm x 10 cm) eluyendo con un gradiente desde el 5% de acetonitrilo/95% de agua/0,05% de TFA hasta el 95% de acetonitrilo/5% de agua/0,05% de TFA durante 15 minutos y a continuación, retenido con 95% de acetonitrilo/5% de agua/0,05% de TFA durante 5 minutos. Las referencias a la concentración o evaporación de soluciones se refieren a la concentración sobre un evaporador rotativo.

55

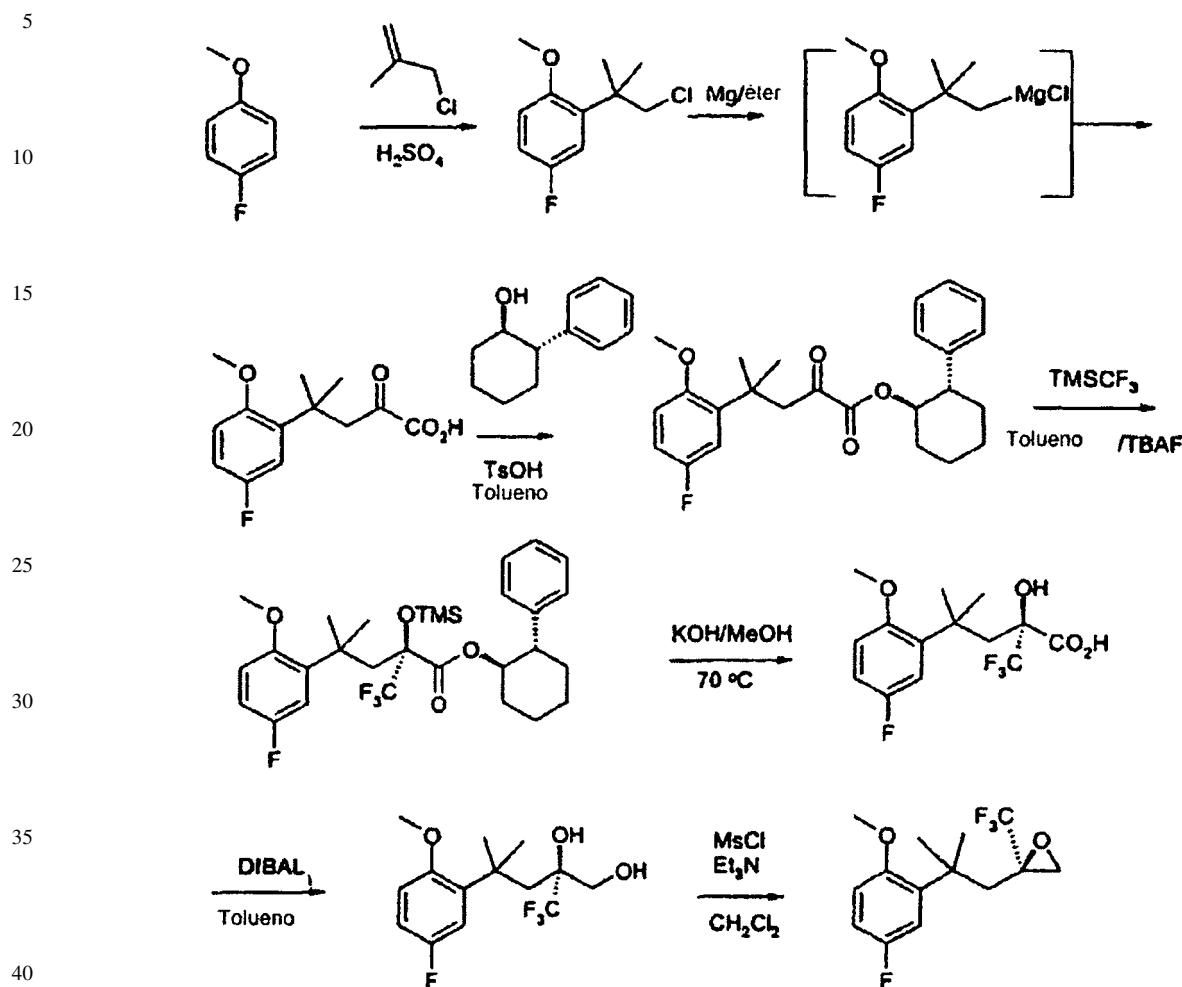
60

65

ES 2 290 769 T3

Ejemplo 1

Síntesis del (R)-2-[2-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-metilpropil]-2-trifluormetiloxirano



Se colocaron virutas de magnesio (46 g, 1,89 moles) en un matraz de 5000 ml de tres bocas equipado con un agitador mecánico y un embudo adicional. El matraz se calentó a 120°C al vacío y a continuación se llenó con nitrógeno mientras se enfriaba a temperatura ambiente. Este procedimiento se repitió tres veces, a continuación el matraz se enfrió a temperatura ambiente y se mantuvo con una corriente constante de nitrógeno. Se añadió dietiléter anhidro (1000 ml) y la mezcla se agitó aproximadamente a 260 rpm. Se añadió dibromoetano (86,25 g, 0,46 moles) a la mezcla a través de un embudo de adición durante aproximadamente 1 hora mientras la temperatura se mantenía entre 22°C y 27°C. La adición de dibromoetano al matraz fue exotérmica y se aplicó agua de refrigeración para mantener este margen de temperatura.

Se disolvieron 2-(2-cloro-1,1-dimetiletil)-4-fluor-1-metoxibenceno (100 g, 0,46 moles) y dibromoetano (86,25 g, 0,46 moles) en dietiléter anhidro (1000 ml) y la solución resultante se cargó en el embudo de adición. La solución se añadió a la mezcla de reacción durante 3,5 horas mientras la temperatura se mantenía entre 22°C y 25°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La HPLC no mostró ningún material de partida residual, y mostró un ratio del reactivo entre el reactivo Grignard deseado y el subproducto copulado Wurtz, del 94% del área al 6% del área.

La mezcla de reacción se enfrió a -70°C y se añadió oxalato de dietilo (99,6 g, 0,69 moles) en 100 ml de dietiléter durante aproximadamente 15 minutos mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de -65°C. La reacción se dejó agitando a, o por debajo de, -65°C durante 6 horas. Se añadió HCl 2N (250 ml) y se añadieron 300 ml de agua a la suspensión mientras se agitaba a 300 rpm. La solución transparente de dos fases se dejó que se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 0,5 horas. Después de la separación de las fases, la capa orgánica se lavó una vez con agua (500 ml), y se concentró. La mezcla del producto crudo resultante se disolvió en 250 ml de THF a -10°C. Se añadió NaOH 2N (600 ml) a una velocidad que mantenía la temperatura por debajo de 10°C. La reacción se calentó a continuación a temperatura ambiente durante 15 minutos. La suspensión resultante se filtró, y la torta se lavó con tres porciones de 50 ml de NaOH 1N. La solución acuosa se extrajo con dos porciones de 300 ml de CH₂Cl₂.

ES 2 290 769 T3

y a continuación se acidificó la capa acuosa de pH 1 a 2 empleando HCl 6N. A continuación se extrajo el ácido con CH₂Cl₂ (1 x 600 ml; 1 x 200 ml). Se añadió tolueno (200 ml) a las capas orgánicas combinadas y la solución resultante se secó con sulfato de magnesio (MgSO₄). La filtración y concentración dieron 94 g de ácido 4-(5-fluor-2-metoxifenil)-4-metil-2-oxopentanoico en forma de un aceite (rendimiento: 80% del cloruro de partida).

El compuesto carboxílico de más arriba (66,52 g, 271,3 mmoles) y (1*R*,2*S*)-2-fenilciclohexanol, se colocaron en un matraz de 1000 ml, seguido de TsOH-H₂O y tolueno. La mezcla se calentó a reflujo (con agitación) durante 3 a 8 horas con eliminación de agua de la mezcla de reacción recogiénola en un purgador Dean-Stark, hasta que la HPLC mostró que el auxiliar quiral había reaccionado completamente.

La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se lavó con tres porciones de 125 ml de solución acuosa (5%) de NaHCO₃, y una porción de 125 ml de sal muera. La capa orgánica se separó y evaporó para dar 99,8 g (96%) del éster (1*R*,2*S*)-2-fenilciclohexilo del ácido 4-(5-fluor-2-metoxifenil)-4-metil-2-oxopentanoico, en forma de un aceite.

El éster anterior (10 g, 24,2 mmoles) se colocó en un matraz de 250 ml seco de tres bocas, equipado con un agitador mecánico y bajo una corriente constante de nitrógeno. Se añadió tolueno anhidro (100 ml) y la mezcla se agitó a aproximadamente 200 rpm para disolver el aceite, formando una solución transparente débilmente amarilla. Se añadió TMSCF₃ (5,2 g, 36,4 mmoles), y la solución se enfrió a -26°C. Se añadió TBAF (1,2 ml, 1,2 mmoles, de una solución 1M en THF), lentamente mientras la temperatura interna se mantenía por debajo de -15°C. La solución resultante se agitó a -20°C durante 5 minutos antes de dejar que se calentara a temperatura ambiente. Después de 30 minutos el análisis HPLC indicó que ya no había más éster y que se había formado el éster (1*R*,2*S*)-2-fenilciclohexilo del ácido 4-(5-fluor-2-metoxifenil)-4-metil-(2*S*)-2-trifluorometil-2-(tris-silanilmetoxi)pentanoico, en un exceso 5:1 diastereomérico sobre el diastereómero no deseado. Se añadió agua (20 ml) al matraz y la mezcla se agitó a continuación durante 15 minutos. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con 20 ml de sal muera. El disolvente se eliminó al vacío y el aceite se disolvió con 40 ml de heptano para dar 14,2 g de producto crudo en forma de un aceite de color naranja. Se añadieron 30 ml de MeOH agitando vigorosamente. Después de aproximadamente 5 minutos, aparecieron unos cristales blancos. Después de agitar la mezcla durante 15 minutos, el sólido se filtró y se lavó con 5 ml de MeOH dos veces y se secó. El isómero (2*S*,1'*R*,2'*S*) deseado (6,75 g, 50%), se obtuvo como un compuesto cristalino de color blanco. El exceso y pureza diastereoméricos fueron ambos > 99% (HPLC área del pico).

El éster anterior (9,0 g, 16,2 mmoles) se añadió a una solución de KOH/MeOH preparada a partir de 3,6 g de KOH y 45 ml de MeOH. La mezcla se calentó a reflujo (70°C) durante 15 horas y la HPLC indicó que la reacción había sido completa. Se añadieron 50 ml de CH₂Cl₂ y 50 ml de H₂O. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con 50 ml de CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se guardaron aparte para una posterior recuperación del auxiliar quiral.

La capa acuosa se comprobó mediante HPLC para asegurar la completa eliminación del compuesto auxiliar residual. La capa acuosa se acidificó a continuación a pH 2 empleando HCl 5N y el producto se extrajo con dos porciones de 75 ml de CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron para dar 5,1 g de ácido (5*S*)-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentanoico (96% de rendimiento).

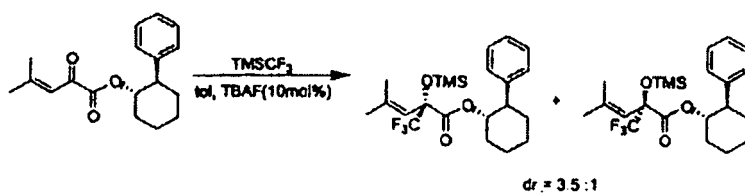
El ácido carboxílico anterior (5,1 g disueltos en 10 ml de THF), se añadió despacio a una solución de 62,8 ml de una solución 1,5 M de hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL) en tolueno a -30°C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se mantuvo a esta temperatura durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se interrumpió con 200 ml de solución acuosa de tartrato NaK 1M. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y a continuación se filtró a través de tierra de diatomeas. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y se concentró a sequedad para dar el (1*R*)-4-(5-fluor-2-metoxifenil)-4-metil-2-trifluorometilpentano-1,2-diol (45 g, 92% de rendimiento).

Una solución del diol anterior (4,4 g) en CH₂Cl₂ (50 ml) se enfrió a -30°C y se trató con trietilamina (9,9 ml). Se añadió despacio, cloruro de metansulfonilo (1,34 ml) durante aproximadamente 20 minutos de forma que la temperatura de reacción se mantuvo debajo de -20°C. La suspensión resultante se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 14 horas. La mezcla se diluyó con metil*tert*-butiléter (50 ml), se lavó con tres porciones de 30 ml de NaHCO₃ de solución acuosa al 5%, y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (4,1 g, 100%)

A continuación, se describen dos ejemplos adicionales para el paso clave de la adición asimétrica de trifluorometilo, para facilitar la comprensión de la presente invención.

Ejemplo 2

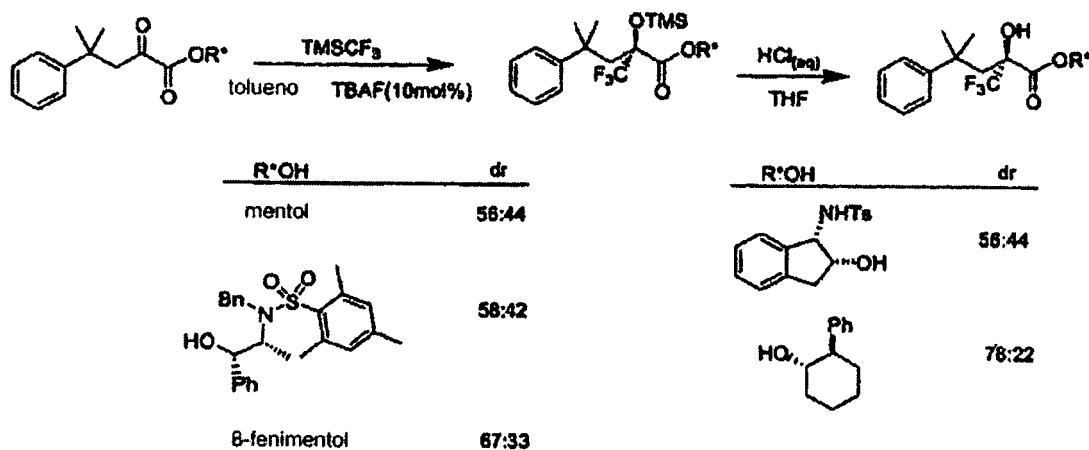
Adición asimétrica de trifluorometilo a un cetoéster sustituido con alquilo



15 Empleado el *trans*-2-fenil-1-ciclohexanol como compuesto auxiliar, hemos demostrado que un cetoéster sustituido con alquilo experimenta también una adición de trifluorometilo asimétrica controlada por el compuesto auxiliar.

Ejemplo 3

Adición asimétrica de trifluorometilo, empleando diferentes compuestos auxiliares



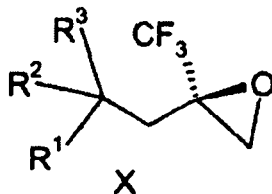
40 En el caso del fenilo sustituido, han sido examinados experimentalmente un número de compuestos auxiliares quirales. En todos los casos, se observó una inducción asimétrica.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la síntesis estereoselectiva de un compuesto de fórmula X

5

10



15

en donde

R^1 es un grupo arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente independientemente sustituido con uno a tres grupos sustituyentes,

20

en donde cada grupo sustituyente de R^1 es independientemente alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 5 átomos de carbono, alquiniilo de 2 a 5 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono, alquinoxilo de 2 a 5 átomos de carbono, alquinoxilo de 2 a 5 átomos de carbono, ariloxilo, alcanoiloxilo de 1 a 5 átomos de carbono, alcanoil de 1 a 5 átomos de carbono, aroilo, trifluormetilo, trifluormetoxilo, ó alquiltio de 1 a 5 átomos de carbono,

25

en donde cada grupo sustituyente de R^1 está opcionalmente independientemente sustituido con uno a tres grupos sustituyentes seleccionados entre metilo, metoxilo, flúor, cloro o hidroxilo; y

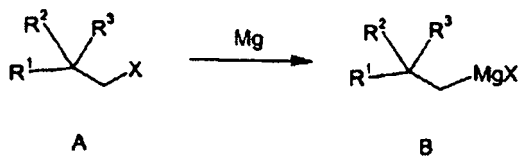
30

R^2 y R^3 son cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo de 1 a 5 átomos de carbono ó R^2 y R^3 juntamente con el átomo de carbono están habitualmente unidos para formar un anillo cicloalquilo espiro de 3 a 8 átomos de carbono, el cual procedimiento comprende:

(a) reacción del material de partida de fórmula A en donde X es Cl, Br ó I, con magnesio metal en un disolvente apropiado para preparar un compuesto intermedio Grignard, de fórmula B

35

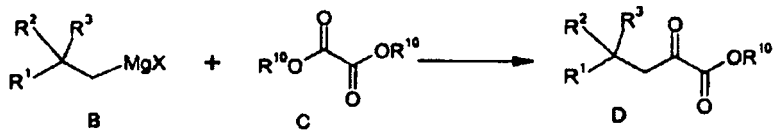
40



45

(b) reacción del compuesto intermedio Grignard de fórmula B con un oxalato disustituido de fórmula C, en donde R^{10} es un grupo alquilo o arilo, en un disolvente adecuado para obtener un compuesto de fórmula D

50



55

(c) hidrólisis del compuesto de fórmula D en un disolvente adecuado para obtener el ácido carboxílico de fórmula E

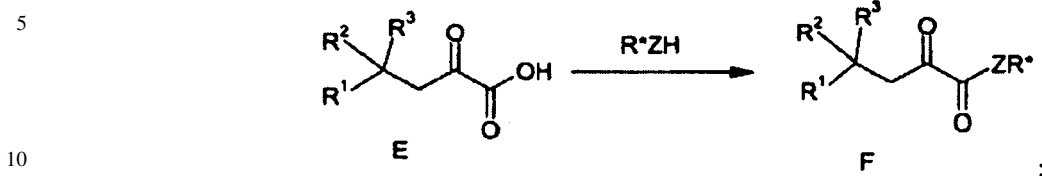
60



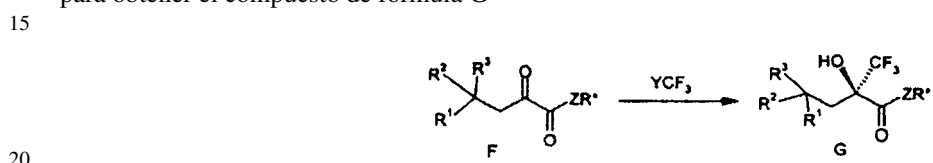
65

ES 2 290 769 T3

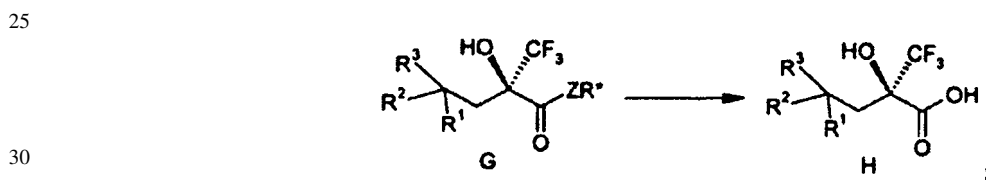
(d) copulación del ácido carboxílico de fórmula E con R*ZH, en donde R*ZH es un compuesto auxiliar quiral, y R* es un radical quiral y Z es O ó NH, en un disolvente adecuado para obtener un compuesto de fórmula F



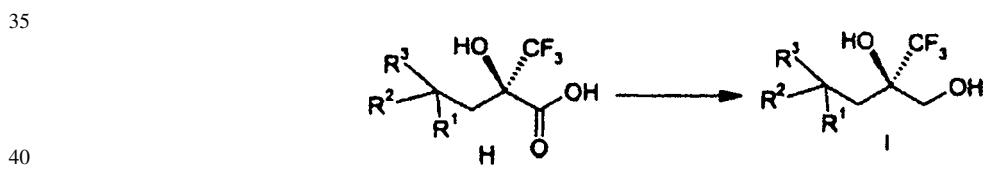
(e) reacción del compuesto de fórmula F con una fuente de iones trifluormeturo YCF₃ en un disolvente adecuado para obtener el compuesto de fórmula G



(f) hidrólisis del compuesto de fórmula G para eliminar el grupo quiral auxiliar R*ZH y obtener el compuesto de fórmula H

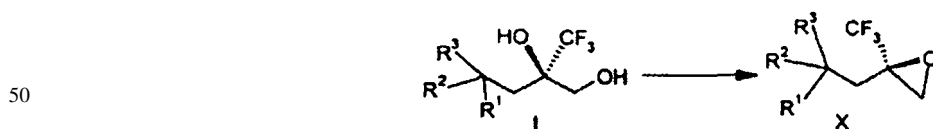


(g) reducción del compuesto de fórmula H para obtener el compuesto de fórmula I



y

(h) ciclación del compuesto de fórmula I para obtener el compuesto epóxido de fórmula X



55 2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el disolvente adecuado del paso (a) se selecciona entre dimetiléter, dietiléter, dipropiléter, diisopropiléter, dibutiléter, tetrahidrofurano (THF), etilenglicol dimetiléter (DME), *tert*-butilmetiléter (MTBE) ó una mezcla de los mismos.

60 3. El procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 ó 2, en donde el disolvente adecuado del paso (a) se selecciona entre el dietiléter o el tetrahidrofurano.

4. El procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el disolvente adecuado del paso (b) se selecciona entre el dietiléter, dipropiléter, diisopropiléter, dibutiléter, tetrahidrofurano (THF), etilenglicoldimetiléter (DME), *tert*-butilmetiléter (MTBE) ó una mezcla de los mismos.

65 5. El procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el disolvente adecuado del paso (b) se selecciona entre el dietiléter y el tetrahidrofurano.

ES 2 290 769 T3

6. El procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la hidrólisis del paso (c) se efectúa con un hidróxido de metal alcalino, hidrólisis de transferencia de fase, o hidrólisis ácida en un disolvente adecuado seleccionado entre el tetrahidrofurano (THF), metanol, etanol, agua, DME, MTBE, IPA, dimetiléter, dipropiléter, diisopropiléter o una mezcla de estos disolventes.
7. El procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el disolvente adecuado del paso (c) se selecciona entre el dimetiléter, dietiléter, tetrahidrofurano (THF), ó una mezcla de los mismos.
8. El procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el disolvente adecuado del paso (d) se selecciona entre el tolueno, benceno, xileno, hexano, pentano, heptano, acetonitrilo, cloruro de metileno, acetato de etilo, o una mezcla de los mismos.
9. El procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la reacción del paso (d) se efectúa empleando un agente de condensación.
10. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el agente de condensación es el 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC) ó el hidrocloruro de 1-(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC).
11. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el agente de condensación es un agente de condensación Larock.
12. El procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11, en donde R*ZH es un compuesto auxiliar quiral Seyden-Penne.
13. El procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11, en donde en R*ZH, Z es O.
14. El procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11, en donde en R*ZH, Z es NH.
15. El procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11, en donde en R*ZH, es mentol, 8-fenilmentol, *trans*-2-fenil-1-ciclohexanol, un alcohol quiral derivado de la norefedrina, o un alcohol quiral derivado del *cis*-aminoindinol.
16. El procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 15, en donde el disolvente adecuado del paso (e) se selecciona entre el dietiléter, cloruro de metileno, tolueno, benceno, acetonitrilo, *N,N*-dimetil-formamida (DMF), tetrahidrofurano (THF), *tert*-butilmetiléter (MTBE), ó una mezcla de los mismos.
17. El procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 16, en donde el grupo auxiliar quiral R*ZH se recupera en forma de un compuesto durante o después del paso (f).
18. El procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 17, en donde la fuente de iones trifluormeturo YCF₃ se selecciona entre TMS-CF₃ y TES-CF₃.
19. El procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 18, en donde se emplea un iniciador en el paso (e).
20. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 19, en donde el iniciador es el fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF), el trifenildifluorsilicato de tetrabutilamonio (TBAT), una trialkilamina, una trialkilfosfina, fluoruro de cesio, fluoruro de potasio, DMAP, ó piridina.
21. El procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 20, en donde la hidrólisis del paso (f) se efectúa empleando un agente hidrolizante.
22. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 21, en donde el agente hidrolizante es el KOH/ROH en donde R es un grupo alquilo inferior.
23. El procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 22, en donde la reducción del paso (g) se efectúa empleando un agente reductor seleccionado entre hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL), 65% en peso de solución de hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio y sodio en tolueno (Red-AIR[®]), complejo borano-yodo, complejo borano-ácido sulfúrico, hidruro de litio y aluminio (LAH) ó 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (9-BBN).
24. El procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 23, en donde el disolvente adecuado del paso (g) se selecciona entre el dietiléter, tolueno, tetrahidrofurano (THF), *tert*-butilmetiléter (MTBE), hexanos, o una mezcla de los mismos.
25. El procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 24, en donde la ciclación del paso (h) se efectúa empleando un haluro de sulfonilo.

ES 2 290 769 T3

26. El procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 25, en donde el haluro de sulfonilo se selecciona entre el cloruro de mesitilensulfonilo (MsCl) y el cloruro de *p*-toluensulfonilo (TsCl).

5 27. El procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 26, en donde la ciclación del paso (h) se efectúa con una base adecuada orgánica o inorgánica.

28. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 27, en donde la base adecuada se selecciona entre la trietilamina (TEA), diisopropiletilamina (DIEA), piridina, lutidina, o carbonato de potasio.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65