



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 282 851**

51 Int. Cl.:

C07C 209/14 (2006.01)

C07C 209/16 (2006.01)

C07C 229/48 (2006.01)

C07C 233/52 (2006.01)

C07D 203/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04718940 .2**

86 Fecha de presentación : **10.03.2004**

87 Número de publicación de la solicitud: **1606242**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **21.12.2005**

54 Título: **Proceso libre de azida para preparar compuestos de 1,2-diamino.**

30 Prioridad: **13.03.2003 US 388064**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.10.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.10.2007

73 Titular/es: **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es: **Brown, Jack, D.;**
Harrington, Peter, John y
Hughes, Robert, C.

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

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

Proceso libre de azida para preparar compuestos de 1,2-diamino.

5 El presente invento se refiere a un proceso multi-etapas para la preparación de compuestos 1,2-diamino a partir de 1,2-epóxidos, en particular para la preparación de compuestos 1,2-diamino útiles como inhibidores de neuraminidasas virales o bacterianas, así como intermediarios específicos útiles en dicho proceso multi-etapas.

10 La Publicación de patente del PCT N° 96/26933 describe una clase amplia de compuestos útiles como inhibidores de las neuraminidasas virales o bacterianas y su preparación. Estos compuestos comprenden un sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico parcialmente no saturado de seis miembros, que puede sustituirse mediante varios sustituyentes diferentes.

15 M. Karpt *et al.*, J. Org. Chem. 2001, 66, 2044-2051 describe una transformación de epóxidos libre de azida en compuestos 1,2-diamino de oseltavir fosfato (Tamiflu) profármaco inhibidor de la influenza neuraminidasa.

La Patente Europea N° 1146036 describe una etapa múltiple para la preparación de derivados de ácido shikímico a partir de ácido isoftálico, sus etapas de proceso individuales, así como nuevos intermediarios específicos.

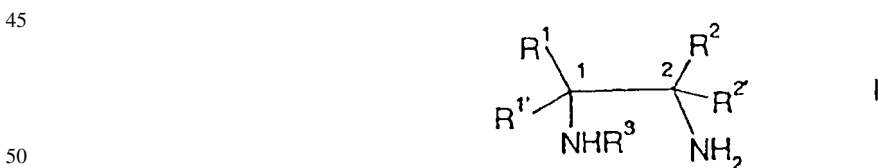
20 La Publicación de patente del PCT N° 98/07685 describe varios métodos para preparar compuestos de la clase anterior que son derivados de carboxilato de ciclohexeno. Un compuesto particularmente interesante es el etil éster del ácido (3R,4R,5S)-5-amino-4-acetilamino-3-(1-etil-propoxi)-ciclohex-1-en-carboxílico (C.U. Kim *et al.*, J. Am. Chem. Soc., 1997, 119, 681-690). Un método para la preparación de tal compuesto de 1,2-diamino en 10 etapas comenzando a partir del ácido shikímico, o en 12 etapas comenzando a partir del ácido químico, se describe por J.C. Rohloff *et al.*, J. Org. Chem., 1998, 63, 4545-4550. El método de 10 etapas involucra una secuencia de reacción final de 4 etapas a partir de etil éster del ácido 1,2-epóxido (1S,5R,6R)-5-(1-etil-propoxi)-7-oxa-biciclo[4.1.0]hept-3-en-3-carboxílico por medio de tres intermediarios de azida potencial y altamente tóxicos y explosivos. Se requieren conocimientos dedicados y equipo costoso para llevar a cabo este proceso. En un proceso técnico, se prefiere evitar el uso de reactivos de azida e intermediarios de azida.

30 La Patente U.S. N° 6.437.171 describe un método mejorado para preparar compuestos de 1,2-diamino a partir de 1,2-epóxidos usando eterato de bromuro de alilamina-magnesio para abrir el epóxido y la alilamina-ácido de Bronsted para abrir la aziridina. Aunque este nuevo método se refiere al problema de manejo de la azida, tiene un rendimiento global bajo del epóxido a la sustancia del fármaco final.

35 Por lo tanto, el problema que va a resolverse por la presente invención, es encontrar un proceso libre de azida para preparar compuestos de 1,2-diamino a partir de 1,2-epóxidos que tenga un rendimiento global superior.

40 Este problema se ha resuelto por la invención, como se describe a continuación, y como se define en las reivindicaciones anexas.

La invención proporciona un proceso para preparar compuestos de 1,2-diamino de la fórmula:



y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde,

55 R¹, R¹', R² y R²', independientemente entre sí, son H, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo-alqueno C₁₋₆, cicloalquilo-alquino C₁₋₆, heterociclilo, heterociclilo-alquilo C₁₋₆, heterociclilo-alqueno C₁₋₆, heterociclilo-alquino C₁₋₆, arilo, arilo-alquilo C₁₋₆, arilo-alqueno C₁₋₆, o arilo-alquino C₁₋₆, o

60 R¹ y R², R¹ y R²', R¹' y R² o R¹' y R²' tomados juntos con los dos átomos de carbono a los que se enlazan, son un sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico, o

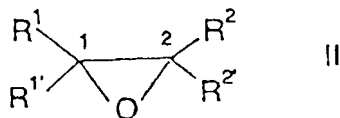
R¹ y R¹' o R² y R²' tomados juntos con el átomo de carbono al que se enlazan, son un sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico, con la condición de que por lo menos uno de R¹, R¹', R² y R²' no sea H, y

65 R³ es un sustituyente de un grupo amino

el proceso se caracteriza porque comprende las etapas

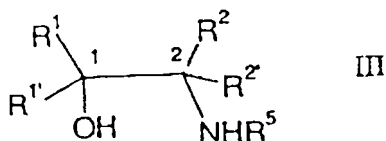
ES 2 282 851 T3

a) hacer reaccionar un 1,2-epóxido de la fórmula



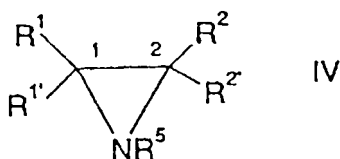
en donde R^1 , $R^{1'}$, R^2 y $R^{2'}$ son como se ha expuesto antes,

con una amina de la fórmula R^5NH_2 , en donde R^5 es un sustituyente de un grupo amino, pero no H, para formar un 2-aminoalcohol de la fórmula:



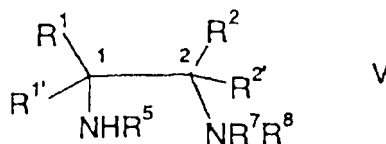
en donde R^1 , $R^{1'}$, R^2 y $R^{2'}$ y R^5 son como se ha expuesto antes;

b) convertir el 2-aminoalcohol de la fórmula (III) a la aziridina de la fórmula



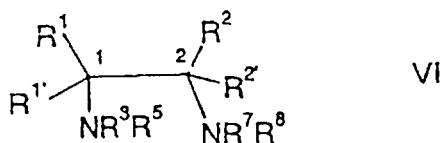
en donde R^1 , $R^{1'}$, R^2 y $R^{2'}$ y R^5 son como se ha expuesto antes,

c) hacer reaccionar la aziridina de la fórmula (IV) con una amina de la fórmula R^7NHR^8 , en donde R^7 y R^8 , independientemente entre sí, son H o un sustituyente de un grupo amino, con la condición de que ni R^7 ni R^8 sean H, para obtener un compuesto de 1,2-diamino de la fórmula



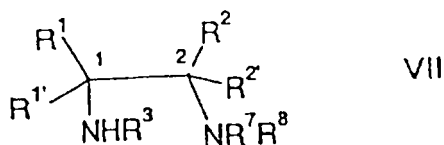
en donde R^1 , $R^{1'}$, R^2 y $R^{2'}$, R^5 , R^7 y R^8 son como se ha expuesto antes;

d) acilar el grupo amino secundario en la posición 1 del compuesto 1,2-diamino de la fórmula (V) para formar un compuesto de 1,2-diamino acilado de la fórmula



en donde R^1 , $R^{1'}$, R^2 y $R^{2'}$, R^3 , R^5 , R^7 y R^8 son como se ha expuesto antes;

e) separar R⁵ del compuesto de 1,2-diamino acilado (VI) para producir un compuesto de 1,2-diamino acilado de la fórmula



en donde R¹, R^{1'}, R² y R^{2'}, R³, R⁷ y R⁸ son como se ha expuesto antes;

f) desproteger el grupo amino en la posición 2 del compuesto de 1,2-diamino de la fórmula (VII) para producir el compuesto de 1,2-diamino de la fórmula (I).

Si se desea, el compuesto de 1,2-diamino resultante de la fórmula (I) puede transformarse en una sal de adición farmacéuticamente aceptable.

El término “alquilo” significa un grupo alquilo saturado de cadena lineal o ramificada con 1-20, de preferencia 1-12, átomos de C, que puede portar uno o más sustituyentes.

El término “alquenilo” significa un grupo alquenilo de cadena lineal o ramificada con 2-20, de preferencia 2-12, átomos de C, que puede portar uno o más sustituyentes.

El término “alquinilo” significa un grupo alquinilo de cadena lineal o ramificada con 2-20, de preferencia 2-12, átomos de C, que puede portar uno o más sustituyentes.

El término “cicloalquilo” significa un grupo de hidrocarburo cíclico, saturado con 3-12, de preferencia 5-7, átomos de C, que puede portar uno o más sustituyentes.

El término “arilo” representa un grupo aromático mono-nuclear o di-nuclear que puede portar uno o más sustituyentes, por ejemplo, fenilo, fenilo sustituido, naftilo o naftilo sustituido.

El término “heterociclilo” significa un grupo monocíclico o bicíclico saturado o no saturado con 1 ó 2 átomos de nitrógeno, azufre y/u oxígeno, por ejemplo, piranilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, tiopiranilo, isobenzofuranilo, furanilo, tetrahidrofuranilo, tiofuranilo, dihidrotiofuranilo, benzo[b]dihidrofuranilo, tetrahidrotio-furanilo, tioxanilo, dioxanilo, ditianilo, cromanilo, isocromanilo, ditiolanilo, piridilo, piperidilo, imida-zolidinilo, pirrolidinilo, quinolilo o isoquinolilo, que puede portar uno o más sustituyentes.

El término “sistema de anillo carbocíclico” significa un grupo alquilo cíclico con 3-12, de preferencia 5-7, átomos de C, que puede incluir uno o dos enlaces dobles carbono-carbono, y que puede portar uno o más sustituyentes, por ejemplo, ciclopenteno, ciclopenteno sustituido, ciclo-hexeno, ciclohexeno sustituido, ciclohepteno o ciclohepteno sustituido.

El término “sistema de anillo heterocíclico” significa un grupo monocíclico o bicíclico con 1 ó 2 átomos de nitrógeno, azufre y/u oxígeno, que puede incluir uno o dos enlaces dobles y puede portar uno o más sustituyentes, como se ejemplificó anteriormente bajo el término “hetero-ciclilo”, por ejemplo tetrahidropirano, dihidropirano, dihidropirano sustituido, tetrahidrofurano, isobenzotetra-hidrofurano, tioxano, 1,4-dioxano, ditiano, ditiolano, piperidina o piperazina.

El término “mm de Hg” significa milímetro de mercurio que es una unidad de presión igual a 0.001316 atmósferas (0,00133 bar).

Los sustituyentes apropiados en los grupos anteriores son los que son inertes en las reacciones involucradas.

Ejemplos de los sustituyentes apropiados, en tales alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilo-alquilo inferior, cicloalquilo-alquenilo inferior, ciclo-alquilo-alquinilo inferior, heterociclilo, heterociclilo-alquilo inferior, heterociclilo-alquenilo inferior, hetero-ciclilo-alquinilo inferior, arilo o arilo-alquilo inferior, arilo-alquenilo inferior, arilo-alquinilo inferior son alquilo inferior, alcoxi inferior, carboxilato de alquilo inferior, ácido carboxílico, carboxamida, N-(mono/di-alquilo inferior)-carboxamida.

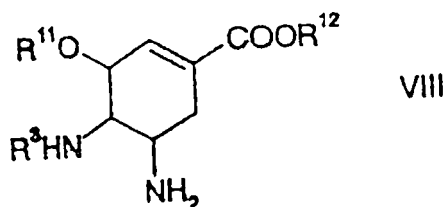
Ejemplos de los sustituyentes apropiados en tal sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico son alquilo de 1 a 12 átomos de C, alquenilo de 2 a 12 átomos de c, alquinilo de 2 a 12 átomos de C, alcoxi de 1 a 12 átomos de c, alquilo de 1 a 12 átomos de C-carboxilato, ácido carboxílico, carboxamida, N-(mono/di-alquilo de 1 a 12 átomos de C)-carboxamida. Los sustituyentes preferidos son alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alcoxi inferior, ácido carboxílico, carboxilato de alquilo inferior, carboxamida, N-(mono/di-alquilo inferior)-carboxamida.

El término “inferior” en la presente, representa un grupo con 1-6, de preferencia 1-4, átomos de C. Ejemplos de grupos alquilo inferior son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo y sus isómeros y hexilo y sus isómeros. Ejemplos de los grupos alcoxi inferior son metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, ter-butoxi y 1-etil-propoxi. Ejemplos de los carboxilatos de alquilo inferior son carboxilato de metilo, carboxilato de etilo, carboxilato de propilo, carboxilato de isopropilo y carboxilato de butilo. Ejemplos de los grupos alcanoilo inferior son acetilo, propionilo y butirilo.

De acuerdo con la presente invención, el término “sustituyente de un grupo amino” se refiere a cualquiera de los sustituyentes usados convencionalmente para impedir la reactividad de un grupo amino, como se describe en Green, T., “Protective Groups in Organic Synthesis”, Capítulo 7, John Wiley and Sons, Inc., 1991, 315-385, incorporado en la presente por referencia. Tales sustituyentes preferidos son acilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo-alquilo inferior, silil metilo en donde el sililo está trisustituido con alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior y/o arilo. De manera ventajosa, la reactividad del grupo amino también puede impedirse por protonación, por ejemplo, con ácidos de Lewis, incluyendo H^+ .

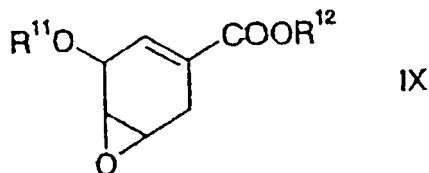
El término “acilo” significa alcanoilo, de preferencia alcanoilo inferior, alcoxi-carbonilo, de preferencia alcoxi-carbonilo inferior, ariloxi-carbonilo o aroilo, tal como benzoilo.

En una modalidad preferida, la invención comprende un proceso para preparar derivados del ácido 4,5-diamino-shikímico de la fórmula



y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

R^{11} es un grupo alquilo opcionalmente sustituido, R^{12} es un grupo alquilo y R^3 es un sustituyente de un grupo amino de un óxido de ciclohexano de la fórmula:



en donde R^1 y R^{12} son como se ha indicado antes.

El término alquilo en R^{11} tiene el significado de un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 20 átomos de C, de preferencia de 1 a 12 átomos de C. Ejemplos de los grupos alquilo son metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, ter-butilo, pentilo y sus isómeros, hexilo y sus isómeros, heptilo y sus isómeros, octilo y sus isómeros, nonilo y sus isómeros, decilo y sus isómeros, undecilo y sus isómeros y dodecilo y sus isómeros.

Este grupo alquilo puede sustituirse con uno o más sustituyentes como se define en, por ejemplo, WO 98/07685. Los sustituyentes apropiados son alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de C (como se define anteriormente), alquenilo que tiene de 2 a 20 átomos de C, cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de C, hidroxilo, alcoxi que tiene de 1 a 20 átomos de C, alcoxycarbonilo que tiene de 1 a 20 átomos de C, F, Cl, Br e I.

El significado preferido para R^{11} es 1-etilpropilo.

R^{12} en la presente es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 12 átomos de C, de preferencia de 1 a 6 átomos de C, como se ejemplificó anteriormente.

El significado preferido para R^{12} es etilo.

En el compuesto de la fórmula (VIII), el sustituyente de un grupo amino es como se definió anteriormente. Los sustituyentes apropiados de los grupos amino también se describen en, por ejemplo, la WO 98/07685.

ES 2 282 851 T3

Los sustituyentes preferidos de un grupo amino para R^3 son los grupos alcanoilo, más preferentemente alcanoilo inferior con 1 a 6 átomos de C, tales como hexanoilo, pentanoilo, butanoilo, (butirilo), propanoilo (propionilo), etanoilo (acetilo) y metanoilo (formilo). El grupo alcanoilo preferido y por lo tanto el significado preferido para R^3 es acetilo.

El compuesto 1,2-diamino preferido de la fórmula (I) o derivado del ácido 4,5-diamino-shikímico de la fórmula (VIII), es por lo tanto, el etil éster del ácido (3R,4R,5S)-5-amino-4-acetilamino-3-(1-etil-propoxi)-ciclohex-1-en-carboxílico o el etil éster fosfato del ácido (3R,4R,5S)-5-amino-4-acetilamino-3-(1-etil-propoxi)-ciclohex-1-en-carboxílico (1:1). El 1,2-epóxido preferido de la fórmula (II) u óxido de ciclohexeno de fórmula (IX) es por lo tanto, el etil éster del ácido (1S,5R,6R)-5-(1-etil-propoxi)-7-oxa-biciclo[4.1.0]hept-3-en-3-carboxílico.

Etapa (a)

La etapa (a) comprende hacer reaccionar un 1,2-epóxido de la fórmula (II) con una amina de la fórmula R^5NH_2 para formar el 2-aminoalcohol respectivo de la fórmula (III).

La amina de la fórmula R^5NH_2 en la etapa (a) es una amina primaria que muestra reactividad para abrir el anillo 1,2-epóxido.

R^5 en la amina de la fórmula R^5NH_2 es de preferencia un alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de C.

El alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de C es de preferencia ter-butilo o un análogo del mismo, tal como ter-butilo o cualquiera de los alquilo ramificados con un átomo de carbono terciario que se enlaza al nitrógeno. Los ejemplos apropiados son, por ejemplo, 2-metilbutilo y 2-metilpentilo. Por lo tanto, las aminas preferidas de la fórmula R^5NH_2 con el significado de un alquilo de cadena lineal o ramificada de un grupo de 1 a 6 átomos de C, incluyen ter-butilamina, 2-metilbutilamina o 2-metilpentilamina y más preferentemente ter-butilamina.

La amina preferida de la fórmula R^5NH_2 es ter-butilamina.

La amina de la fórmula R^5NH_2 se usa en general en una cantidad molar de 1,0 a 3,0 equivalentes, de preferencia de 1,5 a 2,5 equivalentes, con base en un equivalente del 1,2-epóxido de la fórmula (II).

La etapa (a) puede realizarse sin un catalizador bajo presión normal o elevada, sin embargo, el tiempo de reacción de la etapa (a) puede reducirse significativamente en presencia de un catalizador.

De forma conveniente el catalizador es un catalizador metálico o un haluro de magnesio.

Los catalizadores metálicos convenientes conocidos para catalizar las reacciones de abertura del anillo de 1,2-epóxidos con aminas son compuestos lantánidos, tales como trifluorometansulfonatos lantánicos como $Yb(OTf)_3$, $Gd(OTf)_3$ y $Nd(OTf)_3$ (M. Chini *et al.*, Tetrahedron Lett., 1994, 35, 433-436), yoduros de samario (P. Van de Weghe, Tetrahedron Lett., 1995, 36, 1649-1652) u otros catalizadores metálicos tales como reactivos de cuprato de amida (Y. Yamamoto, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1993, 1201-1203) y $Ti(O-i-Pr)_4$ (M. Caron *et al.*, J. Org. Chem. 1985, 50, 1557 y M. Müller, *et al.*, J. Org. Chem., 1998, 68, 9753).

La abertura del anillo con catalizadores metálicos se lleva a cabo en presencia de un solvente inerte, tal como tetrahidrofurano a temperaturas entre 20°C y 150°C.

De acuerdo con la presente invención, los haluros de magnesio son los catalizadores preferidos para la abertura del anillo de 1,2-epóxidos con aminas. El término "derivado de haluro de magnesio" en la presente, representa cloruro de magnesio anhidro o hidratado, bromuro de magnesio o yoduro de magnesio o un eterato, en particular un eterato de dimetilo, un eterato de dietilo, un eterato de dipropilo o un eterato de diisopropilo del mismo.

El cloruro de magnesio anhidro es el catalizador preferido.

El haluro de magnesio se usa convenientemente en una cantidad molar de 50-120% en mol, de preferencia de 100% en mol.

Los solventes apropiados para los catalizadores de haluro de magnesio son solventes próticos, tales como etanol o metanol, o de preferencia, un solvente aprótico, tales como tetrahidrofurano, dioxano, ter-butil metil éter, éter diisopropílico, acetato de isopropilo, acetato de etilo, acetato de metilo, acetonitrilo, benceno, tolueno, piridina, cloruro de metileno, dimetilformamida, N-metilformamida y dimetilsulfóxido o mezclas de los mismos.

El solvente aprótico se selecciona de preferencia de tetrahidrofurano, éter diisopropílico, ter-butil metil éter, acetonitrilo, tolueno o una mezcla de los mismos, y más preferentemente es tolueno o MTBE-acetonitrilo.

La catálisis con haluro de magnesio se lleva a cabo de manera ventajosa a temperaturas entre 0°C y 200°C, de preferencia entre 25°C y 70°C.

ES 2 282 851 T3

El 2-aminoalcohol respectivo de la fórmula (III) puede aislarse después de que ha terminado la reacción y si se desea, purificarse por los métodos bien conocidos por los experimentados en el arte.

Etapa (b)

La etapa (b) comprende convertir el 2-aminoalcohol de la fórmula (III) a la aziridina de la fórmula (IV).

Debido a R^5 es un alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono como se indicó anteriormente en la etapa (a), la mesilación-ciclización es la etapa principal para la conversión en la etapa (b).

La mesilación-ciclización se lleva a cabo usando un agente de sulfonilación, tal como halogenuros o los anhídridos de los siguientes ácidos sulfónicos: ácido metan sulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido p-nitrobenzen-sulfónico, ácido p-bromobencensulfónico y ácido trifluoro-metansulfónico.

Los agentes de sulfonilación preferidos son los halogenuros o anhídridos del ácido metan sulfónico, tal como, cloruro de metansulfonilo.

El agente de sulfonilación se adiciona de preferencia en una cantidad de 1,0 a 2,0 equivalentes con relación a un equivalente del 2-aminoalcohol de la fórmula (III).

La mesilación-ciclización se lleva a cabo de manera ventajosa en un solvente aprótico acuoso, tal como, cloruro de metileno o tolueno.

La temperatura de reacción se elige de preferencia en el intervalo de 25°C y 70°C.

Etapa (c)

La etapa (c) comprende convertir la aziridina de la fórmula (IV) a un compuesto de 1,2-diamino de la fórmula (V) con una amina de la fórmula R^7NHR^8 , en donde R^7 y R^8 , independientemente entre sí, son H o un sustituyente de un grupo amino, con la condición de que ni R^7 y R^8 sean H.

La amina de la fórmula R^7NHR^8 de la etapa (c) es una amina primaria o secundaria que muestra reactividad para abrir el anillo de aziridina.

R^7 o R^8 en la amina de la fórmula R^7NHR^8 es de preferencia un alqueno de cadena lineal o ramificada de 2 a 6 átomos de C, bencilo opcionalmente sustituido o heterociclil metilo.

El alqueno de cadena lineal o ramificada de 2 a 6 átomos de C es de preferencia alilo o un análogo del mismo, tal como, un alilo o grupo alilo que se sustituye en el carbono α , β o γ por un grupo alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior o arilo. Los ejemplos apropiados son, por ejemplo 2-metilalilo, 3,3-dimetilalilo, 2-fenilalilo y 3-metilalilo. Por lo tanto, las aminas preferidas de la fórmula R^7NHR^8 con el significado de un grupo alqueno de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de C incluyen alilamina, dialilamina o 2-metilalilamina y más preferentemente, dialilamina.

El bencilo opcionalmente sustituido es de preferencia bencilo o análogos de bencilo que se sustituyen sobre el átomo de carbono α con uno o dos grupos alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior o arilo o se sustituye sobre el anillo de benceno con uno o más grupos alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, alcoxi inferior o nitro. Los ejemplos apropiados son α -metilbencilo, α -fenilbencilo, 2-metoxibencilo, 3-metoxi-bencilo, 4-metoxi-bencilo, 4-nitrobencilo o 3-metilbencilo. Las aminas preferidas de la fórmula R^7NHR^8 con el significado de un grupo bencilo opcionalmente sustituido incluyen bencilamina, dibencilamina, metilbencilamina, 2-metoxibencilamina, 3-metoxibencilamina o 4-metoxibencilamina y se prefiere más la bencilamina.

Heterociclil metilo es de preferencia heterociclil metilo en donde el grupo metilo se sustituye con uno o dos grupos alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior o arilo o el anillo heterocíclico se sustituye con uno o más grupos alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior o alcoxi inferior. Los ejemplos apropiados son furfurilo o picolilo.

La amina preferida de la fórmula R^7NHR^8 es dialilamina.

La mina de la fórmula R^7NHR^8 se usa en general en una cantidad molar de 1,0 a 2,0 equivalentes, de preferencia de 1,0 a 1,5 equivalentes, con base en un equivalente de la aziridina de fórmula (IV).

La etapa (c) puede realizarse sin un catalizador bajo presión normal o elevada, sin embargo, el tiempo de reacción de la etapa (c), en general, puede reducirse significativamente en presencia de un catalizador.

Si R^7 o R^8 es un grupo bencilo o un análogo de bencilo, los catalizadores apropiados pueden ser triflato de iterbio (20 en mol) o perclorato de litio (1 equivalente).

ES 2 282 851 T3

Si R^7NHR^8 es una amina alifática, los catalizadores apropiados pueden ser el ácido sulfónico y sus derivados, tales como el ácido metan sulfónico, ácido bencen sulfónico y el ácido 10-canforsulfónico (CSA).

5 El catalizador del ácido sulfónico se adiciona de preferencia en una cantidad de 1,0 a 2,0 equivalentes con relación a un equivalente de la aziridina de la fórmula (IV).

Los catalizadores del ácido de Lewis (10-20% en mol) tales como cloruro de cobre (II), bromuro de cobre (II) o triflato de cobre (II), cloruro de zinc, triflato de zinc o eterato de trifluoruro de boro son también apropiados si se usa dialilamina en exceso.

10 Los catalizadores preferidos son el ácido 10-canforsulfónico y el ácido metansulfónico.

La abertura del anillo con el ácido sulfónico se lleva a cabo de manera conveniente sin un solvente a temperaturas entre 100°C y 120°C.

15 Etapa (d)

La etapa (d) comprende la acilación del grupo amino secundario en la posición 1 del compuesto de 1,2-diamino de la fórmula (V) para formar un compuesto de 1,2-diamino acilado de la fórmula (VI).

20 La acilación puede efectuarse bajo condiciones ácidas fuertes mediante el tratamiento del compuesto de 1,2-diamino de la fórmula (V) con agentes de acilación conocidos por un experimentado en el arte. El agente de acilación puede ser un ácido carboxílico alifático o aromático, o un derivado activado del mismo, tal como un haluro de acilo, un éster del ácido carboxílico o un anhídrido del ácido carboxílico. Los agentes de acilación apropiados son de preferencia agentes de acetilación, tales como cloruro de acetilo, cloruro de trifluoroacetilo o anhídrido acético. Un agente de acilación aromático apropiado es cloruro de benzoilo.

30 La reacción puede llevarse a cabo sin catalizadores, pero el rendimiento es bajo en ausencia de catalizadores. Los catalizadores pueden seleccionarse de bases orgánicas como piridina y sus derivados, tales como N,N-dimetilamino-piridina (DMAP), acetato de sodio o potasio o de bases inorgánicas, tales como fosfato de di- o tri-potasio u óxido de calcio.

De preferencia, la acilación se lleva a cabo bajo condiciones ácidas usando una mezcla de 0,5 a 2,0 equivalentes de anhídrido acético usando acetato de sodio o piridina como catalizadores. El catalizador preferido es acetato de sodio.

35 Puede adicionarse un solvente inerte, tal como ter-butil metil éter, sin embargo, también es posible desarrollar la reacción sin la adición de ningún solvente.

40 El anhídrido acético se adiciona de preferencia en una cantidad de 1,0 a 10,0 equivalentes, de preferencia de 5 equivalentes con relación al compuesto de 1,2-diamino de la fórmula (V). Cuando la cantidad de anhídrido acético está entre 1,5 y 5,0 equivalentes, la velocidad de reacción aumenta con la cantidad de anhídrido acético adicionada.

La temperatura se elige en el intervalo de 70°C a 120°C, la temperatura preferida está entre 100°C y 120°C.

45 Etapa (e)

La etapa (e) comprende separar el grupo alquilo de la posición 1 del compuesto de 1,2-diamino (VI) para producir un compuesto de 1,2-diamino acilado de la fórmula (VII). Como el significado preferido de R^5 es un grupo ter-butilo, el proceso preferido de la etapa (e) es la separación del grupo ter-butilo del 1,2-diamino acilado de la fórmula (VI).

50 El grupo ter-butilo de la acetamida de la fórmula (VI) se corta por calentamiento en ácido, por ejemplo, HCl 2N a reflujo durante períodos prolongados.

55 El método preferido para la disociación del grupo ter-butilo de la acetamida de la fórmula (VI) es el ácido trifluoroacético (TFA) a 25°C o con cloruro de hidrógeno en etanol a reflujo.

60 El TFA se adiciona de preferencia en una cantidad de 1,0 a 10,0 equivalentes, de preferencia de 5 equivalentes, con relación a un equivalente del compuesto de 1,2-diamino de la fórmula (VI).

La temperatura para la reacción usando TFA está en el intervalo de 25°C a 50°C.

El cloruro de hidrógeno en etanol se adiciona de preferencia en una cantidad de 1,0 a 2,0 equivalentes con relación a un equivalente del compuesto de 1,2-diamino de la fórmula (VI).

65 La temperatura para la reacción usando cloruro de hidrógeno en etanol está en el intervalo de 50°C a 70°C, de preferencia a 64°C.

ES 2 282 851 T3

Puede adicionarse un solvente inerte, sin embargo también es posible desarrollar la reacción sin la adición de solvente.

Etapa (f)

La etapa (f) comprende desproteger el grupo amino en la posición 2 del 1,2-diamino de la fórmula (VII) y, si se desea, transformar adicionalmente el compuesto de 1,2-diamino resultante de la fórmula (I) en una sal de adición farmacéuticamente aceptable.

La desprotección del grupo amino, es decir, la separación del sustituyente del grupo amino en la posición 2 es dependiente del residuo R^7 y R^8 .

Debido a que los significados preferidos para R^7 y R^8 son alqueno de cadena lineal o ramificada de 2 a 6 átomos de C como se representa en la etapa (c), la separación del grupo alqueno se lleva a cabo en presencia de un catalizador metálico apropiado, de preferencia un catalizador metálico preciso, tal como Pt, Pd o Rh, ya sea aplicarse en un soporte inerte, tal como carbón natural o alúmina o en forma acomplexada. Debido a que la amina preferida de R^7NHR^8 es la dialilamina de acuerdo con la etapa (c), un catalizador preferido es acetato de paladio, y un catalizador más preferido es tetrakis(trifenilfosfina) paladio en presencia de ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (NDMBA) que sirve como un aceptor de transferencia de alilo.

Por ejemplo, la reacción se lleva a cabo de forma efectiva con 1% en mol de acetato de paladio con relación al 1,2-diamino de la fórmula (VII). Cargas menores del catalizador (0,1-0,5% en mol) también funciona, pero el tiempo de reacción es mayor.

El NDMBA se adiciona de preferencia en una cantidad de 0,6 a 1,5 equivalentes con relación a un equivalente del 1,2-diamino de la fórmula (VII).

La separación del grupo alqueno se lleva a cabo de manera ventajosa en un solvente acuoso. El solvente mismo puede ser prótico o aprótico. Los solventes próticos apropiados son, por ejemplo, alcoholes, tales como metanol, etanol e isopropanol. Los solventes apróticos apropiados son, por ejemplo, acetonitrilo, tetrahidrofurano (THF), tolueno y dioxano. El solvente preferido es etanol.

La temperatura de reacción está de preferencia en el intervalo de 20°C y 70°C.

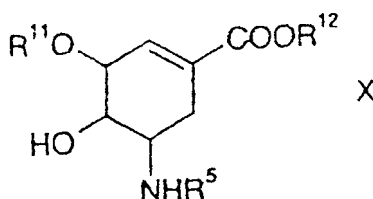
El compuesto de 1,2-diamino de fórmula (I) puede aislarse, por ejemplo, por evaporación y cristalización, pero se mantiene de preferencia en, por ejemplo, una solución etanólica y después se transforma adicionalmente en una sal de adición farmacéuticamente aceptable siguiendo los métodos descritos en J.C. Rohloff *et al.*, J. Org. Chem., 1998, 63, 4545-4550; WO 98/07685).

El término "sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables" abarca las sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metan sulfónico, ácido p-toluensulfónico y similares.

La formación de la sal se efectúa de acuerdo con los métodos que son conocidos per se y que son familiares para un experimentado en el arte. No sólo las sales con ácidos inorgánicos, sino también las sales con ácidos orgánicos entran en consideración. Los clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, nitratos, citratos, acetato, maleatos, succinatos, metansulfonatos, p-toluensulfonatos y similares son ejemplos de tales sales.

La sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable preferida es la sal 1:1 con ácido fosfórico que puede formarse, de preferencia, en solución etanólica a una temperatura de -20°C a 50°C.

La solicitud también describe los siguientes nuevos intermedios:

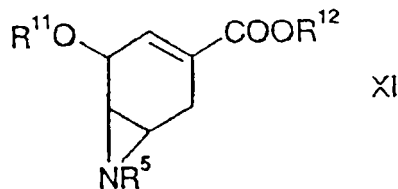


en donde R^5 , R^{11} y R^{12} son como se estableció anteriormente, o una sal de adición del mismo.

ES 2 282 851 T3

Un representante preferido de los compuestos de la fórmula (X) es (3R,4S,5R)-5-N-(1,1-dimetiletil)amino-3-(1-etilpropoxi)-4-hidroxi-ciclohexen-1-carboxilato de etilo (con R^{11} = 1-etil-propilo, R^{12} = etilo y R^5 = ter-butilo).

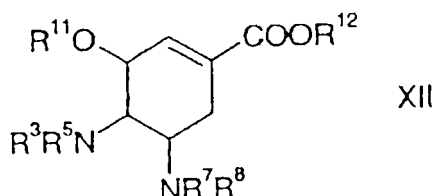
Un nuevo intermedio adicional es un compuesto de la fórmula (XI):



en donde R^5 , R^{11} y R^{12} son como se estableció anteriormente, o una sal de adición del mismo.

Un representante preferido de los compuestos de la fórmula (XI) es (3R,4S,5R)-4,5-(1,1-dimetiletil)-amino-3-(1-etilpropoxi)-1-ciclohexen-1-carboxilato de etilo (con R^{11} = 1-etil-propilo, R^{12} = etilo y R^5 = ter-butilo).

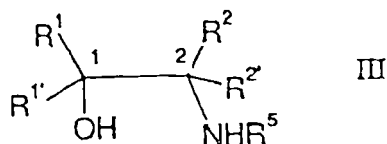
Otro nuevo intermedio de la invención es un compuesto de fórmula (XII):



en donde R^3 , R^5 , R^7 , R^8 , R^{11} y R^{12} son como se establecieron anteriormente o una sal de adición del mismo.

Los representantes preferidos de los compuestos de la fórmula (XII) son (3R,4S,5R)-5-N,N-dialilamino-4-(1,1-dimetiletil)amino-3-(1-etilpropoxi)-1-ciclohexen-1-carboxilato de etilo (con R^{11} = 1-etil-propilo, R^{12} = etilo, R^5 = ter-butilo, R^3 = H, R^7 = alilo, R^8 = alilo), (3R,4R,5S)-4-N-acetil(1,1-dimetiletil)amino-5-N,N-dialilamino-3-(1-etilpropoxi)-1-ciclohexen-1-carboxilato de etilo (con R^{11} = 1-etil-propilo, R^{12} = etilo, R^5 = ter-butilo, R^3 = acetilo, R^7 = alilo, R^8 = alilo) y clorhidrato de (3R,4R,5S)-4-N-acetil(1,1-dimetiletil)amino-5-N,N-dialilamino-3-(1-etilpropoxi)-1-ciclohexen-1-carboxilato de etilo (con R^{11} = 1-etil-propilo, R^{12} = etilo, R^5 = ter-butilo, R^3 = acetilo, R^7 = alilo, R^8 = alilo).

La solicitud también describe un nuevo proceso para preparar un 2-aminoalcohol de la fórmula



en donde R^1 , $R^{1'}$, R^2 y $R^{2'}$, independientemente entre sí, son H, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, ciclo-alquilo-alquilo inferior, cicloalquilo-alqueno inferior, cicloalquilo-alquino inferior, heterociclilo, hetero-ciclilo-alquilo inferior, heterociclilo-alqueno inferior, heterociclilo-alquino inferior, arilo o arilo-alquilo inferior, arilo-alqueno inferior, arilo-alquino inferior, o

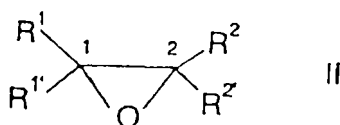
R^1 y R^2 , R^1 y $R^{2'}$, $R^{1'}$ y R^2 o $R^{1'}$ y $R^{2'}$ tomados juntos con los dos átomos de carbono a los que se enlazan, son un sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico, o

R^1 y $R^{1'}$ o R^2 y $R^{2'}$ tomados juntos con el átomo de carbono al que se enlazan, son un sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico,

con la condición de que por lo menos uno de R^1 , $R^{1'}$, R^2 y $R^{2'}$ no sea H, y

R⁵ es un sustituyente de un grupo amino pero no H, que comprende:

tratar un 1,2-epóxido de la fórmula



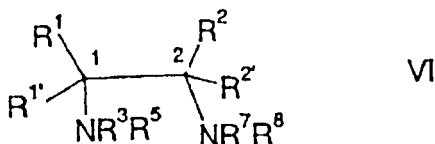
en donde R¹, R^{1'}, R² y R^{2'} son como se ha expuesto antes

con una amina de la fórmula R⁵NH₂ en donde R⁵ es como se describió anteriormente, en presencia de un catalizador de haluro de magnesio.

Este proceso corresponde al método preferido de la etapa a) como se describe en la presente.

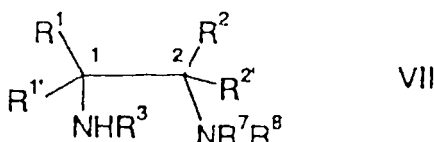
Las aminas preferidas de la fórmula R⁵NH₂, por lo tanto, son la ter-butilamina, 2-metilbutilamina y 2-metilpentilamina y más preferentemente, ter-butilamina y el catalizador de haluro de magnesio preferido es cloruro de magnesio.

La solicitud describe además un nuevo proceso para la transformación del compuesto de 1,2-diamino acilado de la fórmula (VI)



en donde R¹, R^{1'}, R², R^{2'}, R³, R⁵, R⁷ y R⁸ son como se ha indicado antes,

en un compuesto de 1,2-diamino acilado de la fórmula (VII)



en donde R¹, R^{1'}, R², R^{2'}, R³, R⁷ y R⁸ son como se ha expuesto antes.

Este proceso corresponde a la etapa e) como se describe en la presente anteriormente. También, las mismas preferencias como las proporcionadas en la etapa e) aplican en la presente.

Como se estableció anteriormente, este proceso comprende separar el grupo alquilo del nitrógeno en la posición 1 del 1,2-diamino acilado de la fórmula VI.

La invención se ilustra adicionalmente por los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

Preparación del etil éster del ácido (3R,4R,5S)-5-amino-4-acetilamino-3-(1-etil-propoxi)-ciclohex-1-en-carboxílico a partir de etil éster del ácido (1S,5R,6R)-5-(1-etil-propoxi)-7-oxa-biciclo-[4.1.0]hept-3-en-3-carboxílico

a) Preparación de (3R,4S,5R)-5-N-(1,1-dimetiletil)-amino-3-(1-etilpropoxi)-4-hidroxi-ciclohexen-1-carboxilato de etilo

En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 500 ml equipado con un condensador con adaptador de nitrógeno seco, un agitador de paleta de cabeza y un septo con un termopar de teflón, se adicionan 21.1 mL (14,67 g, 200,6 mmol, 1,7 equivalentes) de ter-butilamina a una suspensión de 21,32 g (82,6 mmol, 70% en mol) de eterato de bromuro de magnesio en 70 mL de tolueno a 25°C (baño de H₂O fría), la suspensión incolora resultante se agita durante 60 minutos. En un matraz de fondo redondo de 1 cuello de 100 mL tapado con un septo, se prepara una solución de 30,00 g (118,00 mmol) de etil éster del ácido (1S,5R,6S)-5-(1-etil-propoxi)-7-oxa-biciclo[4.1.0]hept-3-en-3-carboxílico en 60 mL de

ES 2 282 851 T3

tolueno seco, que después se adiciona por medio de una cánula de acero inoxidable de calibre 18 a la suspensión del complejo de bromuro de magnesio-amina a 20-25°C. La suspensión resultante se calienta a 50°C (baño de aceite de silicio) durante 23 h.

- 5 Después de enfriar la suspensión a 25°C, se adicionan 57 mL de una solución de cloruro de amonio 2,5 M y la suspensión resultante se agita a 25°C durante 20 min. Los sólidos se retiran por filtración por succión y se separan las capas. La capa orgánica se concentra *in vacuo* (rotavapor a 35°C y 0,033 bar, (25 mmHg) después con una bomba de vacío a 25°C y 0,00133 bar (1 mmHg) durante 17 h) para producir como producto crudo 37,73 g (38,63 g teórico) de (3R,4S,5R)-5-N-(1,1-dimetiletil)amino-3-(1-etilpropoxi)-4-hidroxi-ciclohexen-1-carboxilato de etilo como un aceite anaranjado con trazas de sólidos. Se prepara una muestra analítica por cromatografía radial en gel de sílice.

¹H RMN (CDCl₃) δ 6,84-6,82 (m, 1H), 4,23 (t, 1H, J = 4,0 Hz), 4,20 (q, 2H, J = 7,0 Hz), 3,6-3,0 (ancho, 1H, NH u OH), 3,55 (p, 1H, J = 6,0 Hz), 3,47 (dd, 1H, J = 4,0 Hz, J = 9,5 Hz), 3,12-3,08 (m, 1H, J = 5,0 Hz), 2,91 (dd, 1H, J = 5,5 Hz, J = 17 Hz), 1,97-1,91 (m, 1H, J = 8,0 Hz, J = 17 Hz), 1,59-1,54 (m, 4H), 1,29 (t, 3H, J = 7,0 Hz), 1,13 (s, 9H), 0,95 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 0,91 (t, 3H, J = 7,5 Hz).

¹³C RMN (CDCl₃) δ 166,9, 135,7, 131,7, 82,8, 72,6, 71,3, 61,0, 51,3, 48,9, 34,3, 30,5, 26,8, 26,7, 14,5, 10,4, 9,5.

IR (puro) 3600-3300, 2970, 2940, 2880, 1720, 1660, 1470, 1400, 1370, 1240, 1110, 1080, 1060, 670 cm⁻¹.

HRFABMS encontrado m/z 328.2481 (M+H)⁺, calculado para C₁₈H₃₄NO₄, 328.2488.

b) Preparación de (3R,4S,5R)-4,5-(1,1-dimetiletil)imino-3-(1-etilpropoxi)-1-ciclohexen-1-carboxilato de etilo

- 25 En un matraz de fondo redondo de cuellos de 500 ml equipado con un condensador con adaptador de nitrógeno seco, un agitador de paleta de cabeza y un septo con termopar de teflón, se adicionan 9,36 mL de cloruro de metansulfonilo (13,86 g, 121,0 mmol, 1,05 equivalentes) a una solución de 37,73 g de alcohol ter-butilamino crudo obtenido de acuerdo con (a) en 150 mL de tolueno seco a 20-25°C (baño de H₂O fría) durante 6 min. La solución resultante se agita a 25°C durante 60 min. Se adicionan después gota a gota 32,1 mL de trietilamina (23,31 g, 230,4 mmol, 2,0 equivalentes), a 20-30°C (baño de H₂O fría) durante 12 min. La suspensión resultante se agita a 25°C durante 67 min y después se calienta a 70°C (baño de aceite de silicio) durante 3 h.

35 Después de que la suspensión se enfría a 25°C, se adicionan 16,7 g (120,8 mmol) de carbonato de potasio anhidro en 60 mL de H₂O. La suspensión se agita durante 15 min, antes de que se separen las capas. La capa orgánica se concentra *in vacuo* (rotavapor a 35°C y 0,033 bar (25 mmHg) después con una bomba de vacío a 25°C y 0,00133 bar (1 mmHg) durante 17 h) para producir 35,66 g (teórico 35,65 g) de (3R,4S,5R)-4,5-(1,1-dimetiletil)imino-3-(1-etilpropoxi)-1-ciclohexen-1-carboxilato de etilo crudo en la forma de un aceite anaranjado con trazas de sólidos. Se prepara una muestra analítica por cromatografía radial en gel de sílice.

40 ¹H RMN (CDCl₃) δ 6,80-6,78 (m, 1H), 4,17 (dq, 2H, J = 7,5 Hz, J = 1,5 Hz), 4,15-4,14 (m, 1H), 3,39 (p, 1H, J = 6,0 Hz), 2,62-2,52 (m, 2H), 2,13-2,11 (m, 1H), 2,00 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 1,61-1,51 (m, 4H), 1,26 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,00 (s, 9H), 0,98 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 0,92 (t, 3H, J = 7,5 Hz).

¹³C RMN (CDCl₃) δ 167,3, 134,4, 128,6, 82,4, 70,9, 60,7, 53,3, 33,2, 29,9, 27,0, 26,9, 26,8, 25,0, 14,, 10,2, 9,9.

45 IR (puro) 3575, 2970, 2930, 2875, 1720, 1650, 1460, 1370, 1250, 1230, 1215, 1080, 1070, 1050, 670 cm⁻¹.

HRFABMS encontrado m/z 310.2378 (M+H)⁺, calculado para C₁₈H₃₂NO₃, 310.2382.

- 50 c) Preparación de (3R,4R,5S)-5-N,N-dialilamino-4-(1,1-dimetiletil)amino-3-(1-etilpropoxi)-1-ciclohexen-1-carboxilato de etilo

55 En un matraz de fondo redondo de 1 cuello de 500 mL equipado con un condensador, adaptador de nitrógeno seco y una barra agitadora magnética, se adicionaron 29,45 g de ácido 10-canforsulfónico (126,8 mmol, 1,1 equivalentes) a una mezcla de 35,66 g de (3R,4S,5R)-4,5-(1,1-dimetiletil) imino-3-(1-etilpropoxi)-1-ciclohexen-1-carboxilato de etilo como se obtiene de (b) y 17,1 mL (13,44 g, 138,3 mmol, 1,2 equivalentes) de dialilamina. La suspensión resultante se calienta a 120°C (baño de aceite de silicio) durante 4 h.

60 La suspensión se enfría a 25°C y se adiciona una solución de 5,27 g (132 mmol) de hidróxido de sodio en 70 mL de H₂O. La suspensión se agita durante 15 min, antes se separan las capas. La capa orgánica se concentra *in vacuo* (rotavapor a 35°C y 0,033 bar (25 mmHg) después con una bomba de vacío a 25°C y 0,00133 bar (1 mmHg) durante 18 h) para producir 44,00 g (teórico 46,86 g) de (3R,4R,5S)-5-N,N-dialilamino-4-(1,1-dimetiletil)amino-3-(1-etilpropoxi)-1-ciclohexen-1-carboxilato de etilo como un aceite café con trazas de sólidos. Se prepara una muestra analítica por cromatografía radial en gel de sílice.

65 ¹H RMN (CDCl₃) δ 6,87 (t, 1H, J = 2,5 Hz), 5,79 (m, 2H), 5,17 (d, 2H, J = 17,5 Hz), 5,11 (d, 2H, J = 10,5 Hz), 4,22 (q, 2H, J = 7,0 Hz), 3,94-3,92 (m, 1H), 3,41-3,36 (m, 1H), 3,31-3,27 (dm, 2H, J = 14 Hz), 2,92 (dd, 2H, J = 14 Hz, J = 8,0 Hz), 2,81 (dd, 1H, J = 10,5 Hz, J = 6,5 Hz), 2,69 (dt, 1H, J = 10,5 Hz, J = 4,5 Hz), 2,56 (dd, 1H, J = 17,0

ES 2 282 851 T3

Hz, $J = 4,5$ Hz), 2,19 (dt, 1H, $J = 17,0$ Hz, $J = 3$ Hz), 1,82-1,74 (m, 1H), 1,64-1,56 (m, 1H), 1,51-1,38 (m, 2H), 1,31 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz), 1,15 (s, 9H), 0,91 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz), 0,87 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz).

^{13}C RMN (CDCl_3) δ 167,1, 137,9, 136,9, 130,3, 117,7, 80,1, 78,8, 60,9, 58,5, 55,3, 52,6, 50,7, 31,1, 26,7, 25,3, 22,5, 14,5, 10,5, 9,87.

IR (puro) 3590, 3640-3000, 2980, 2930, 2875, 2820, 1720, 1665, 1640, 1230, 675 cm^{-1} .

HRFABMS encontrado m/z 407.3280 ($\text{M}+\text{H}^+$), calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_3$, 407.3274.

d) *Preparación de (3R,4R,5S)-4-N-acetil-(1,1-dimetil-etil)amino-5-N,N-dialilamino-3-(1-etilpropoxi)-1-ciclohexen-1-carboxilato de etilo*

En un matraz de fondo redondo de 1 cuello de 500 mL equipado con un condensador, adaptador de nitrógeno seco y una barra agitadora magnética, se adicionaron 20,4 mL de anhídrido acético (22,09 g, 216,4 mmol, 2,0 equivalentes) a una mezcla de 44,00 g de (3R,4R,5S)-5-N,N-dialilamino-4-(1,1-dimetiletil)amino-3-(1-etilpropoxi)-1-ciclohexen-1-carboxilato de etilo como se prepara en (c) y 44 mL de piridina seca a 20-25°C (baño de H_2O fría). La solución parda clara resultante se calienta a 100°C (baño de aceite de silicio) durante 22 h.

La solución se enfría a 25°C y se recuperan 40 mL de piridina *in vacuo* (rotavapor a 35°C y 0,02 bar (15 mmHg)). El aceite residual se recoge en 150 mL de tolueno. Una solución de 14,00 g (350 mmol) de hidróxido de sodio en 45 mL de H_2O se prepara y 50 mL de esta solución de NaOH se adicionan a la mezcla. La suspensión después se agita durante 15 min., antes de separarse las capas. La capa orgánica se concentra *in vacuo* (rotavapor a 35°C y 25 mmHg después con una bomba de vacío a 25°C y 1 mmHg durante 19 h) para producir 49,52 g de un aceite pardo opaco con sólidos.

El aceite pardo (49,52 g) después se recoge en 250 mL de hexanos y se adiciona 12,5 g de carbón activado, por ejemplo Darco G60TM. Después de agitar durante 15 min, la suspensión se filtra por succión a través de una almohadilla de 10,0 g de sílice-alúmina 135. La torta de filtrado se enjuaga con 50 mL de hexanos frescos. Los licores madre combinados se concentran *in vacuo* (rotavapor a 30°C y 0,1 bar (80 mmHg) después con una bomba de vacío a 25°C y 0,00133 bar (1 mmHg) durante 25 h) para producir 42,56 g (teórico 48,12 g) de (3R,4R,5S)-4-N-acetil-(1,1-dimetil-etil)amino-5-N,N-dialilamino-3-(1-etilpropoxi)-1-ciclohexen-1-carboxilato de etilo como un jarabe anaranjado. Se prepara una muestra analítica por cromatografía radial en gel de sílice. Se prepara la sal de clorhidrato después se recristaliza a partir de acetato de etilo para proporcionar agujas incoloras, p.f. 131-133°C (decanta con la evolución del gas).

Para la base libre:

^1H RMN (CDCl_3) δ 6,87 (m, 1H), 5,81-5,73 (m, 2H), 5,12 (d, 2H, $J = 17$ Hz), 5,07 (d, 2H, $J = 10,5$ Hz), 5,02-4,85 (br), 4,22 (dt, 2H, $J = 7$ Hz), 3,85-3,75 (br), 3,58-3,46 (br), 3,28 (br), 3,24 (br d, 2H, $J = 14$ Hz), 2,88 (dd, 2H, $J = 14$ Hz, $J = 8$ Hz), 2,46-2,38 (m, 2H), 2,28-2,18 (br, 3H), 1,88 (br), 1,63-1,54 y 1,44-1,34 (m, m, 4H), 1,51 (s, 9H), 1,31 (t, 3H, $J = 7$ Hz), 0,93 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz), 0,81 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz).

^{13}C RMN (CDCl_3) δ 172,5, 166,8, 140,5, 137,2, 130,7, 117,1, 79,5, 73,2, 62,2, 60,9, 56,0, 53,2, 32,2, 31,8, 27,2, 26,6, 25,4, 23,6, 14,5, 10,0, 9,9.

IR (puro) 3570, 3090, 2975, 2940, 2880, 2820, 1720, 1625, 1475, 1450, 1370, 1240, 1120, 1060, 675 cm^{-1} .

HRFABMS encontrado m/z 449.3368 ($\text{M}+\text{H}^+$), calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_4$, 449.3379.

Para la sal de clorhidrato:

^1H RMN (CDCl_3) δ 6,97 (br, 1H), 6,61-6,51 (m, 1H), 6,356,25 (m, 1H), 5,53-5,39 (m, 4H), 5,01-4,98 (br d, 1H), 4,77-4,70 (m, 1H), 4,26 (q, 2H, $J = 7$ Hz), 4,24-4,18 (br, 1H), 4,06-3,99 (br, 1H), 3,88 (br, t, 1H), 3,51-3,44 (m, 1H), 3,41-3,33 (m, 1H), 3,33-3,27 (m, 1H), 2,80-2,73 (br d, 1H), 2,66-2,58 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,68 (s, 9h), 1,68-1,54 (m, 2H), 1,46-1,34 (m, 2H), 1,34 (t, 3H, $J = 7$ Hz), 0,96 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz), 0,82 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz).

^{13}C RMN (CDCl_3) δ 175,9, 165,5, 140,0, 128,3, 127,4, 127,0, 125,1, 124,0, 79,7, 71,0, 61,4, 59,3, 58,9, 58,2, 55,4, 43,0, 32,5, 28,1, 26,6, 25,1, 24,2, 14,3, 10,1, 10,0.

e) *Preparación de (3R,4R,5S)-4-N-acetilamino-5-N,N-dialilamino-3-(1-etilpropoxi)-1-ciclohexen-1-carboxilato de etilo*

En un matraz de fondo redondo de 1 cuello de 500 mL equipado con un adaptador de nitrógeno seco y una barra agitadora magnética, se adicionan 210 mL de ácido tri-fluoroacético preenfriado (0-5°C) (311 g) a 42,56 g de (3R,4R,5S)-4-N-acetil-(1,1-dimetiletil)amino-5-N,N-dialil-amino-3-(1-etilpropoxi)-1-ciclohexen-1-carboxilato de

ES 2 282 851 T3

etilo como se obtiene en (d), y la solución se agita a 25°C durante 5,5 h. Después se destila ácido trifluoroacético (~145 mL) *in vacuo* (rotavapor a 30°C y 90 a 30 mmHg). Se adicionan 150 mL de tolueno-hexanos (1:1, v:v) y la solución se concentra nuevamente *in vacuo* (rotavapor a 30°C y 0,1 a 0,04 bar (80 a 30 mmHg)). El aceite residual (80 g) se diluye con 150 mL de tolueno-hexanos 1:1 (v:v) antes se adicionan 150 mL de solución de carbonato de sodio saturado. La suspensión se agita durante 15 min, después se adicionan 150 mL y las capas se separan. La capa acuosa se extrae con 50 mL de tolueno-hexanos 1:1 (v:v). Las capas orgánicas combinadas se extraen dos veces con HCl 3,0M (primera vez 30 mL y segunda vez 15 mL). Las capas acuosas combinadas se diluyen con 100 mL de tolueno y se adiciona una solución, preparada disolviendo 5,67 g (142 mmol) de hidróxido de sodio en 17 mL de H₂O, a 20-25°C (baño de agua fría) (acuoso = pH 13-14). Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con 50 mL de tolueno tres veces. Los extractos de tolueno combinados se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran *in vacuo* (rotavapor a 35°C y 25 mmHg) para producir 38,73 g de jarabe pardo.

El jarabe se tritura cinco veces con hexanos (primera vez 200 mL después 100 mL durante cuatro veces) a 25°C. El sobrenadante se decanta después de cada vez. La suspensión final se filtra por succión y el sólido se seca *in vacuo* (bomba de vacío a 25°C y 1 mmHg durante 17 h) para producir 26,76 g (teórico 37,24 g, en cinco etapas, rendimiento 72%) de (3R,4R,5S)-4-N-acetilamino-5-N,N-dialilamino-3-(1-etil-propoxi)-1-ciclohexen-1-carboxilato de etilo con un sólido beige ligeramente pegajoso. Se preparó una muestra analítica por recristalización a partir de heptano-acetato de etilo, p.f. 101,8-102,3°C.

¹H RMN (CDCl₃) δ 6,73 (m, 1H), 5,76-5,68 (m, 2H), 5,35 (d, 1H), 5,16 (d, 2H, J = 16,5 Hz), 5,07 (d, 2H, J = 10 Hz), 4,21 (q, 2H, J = 7 Hz), 4,08 (dm, 1H, J = 9 Hz), 3,91 (dt, 1H, J = 11,5, J = 9 Hz), 3,32 (p, 1H, J = 5,5 Hz), 3,28 (dm, 2H, J = 14,5 Hz), 3,05 (dt, 1H, J = 11,5 Hz, J = 5 Hz), 2,92 (de, 2H, J = 14,5 Hz, J = 7,5 Hz), 2,58 (dd, 1H, J = 17 Hz, J = 5 Hz), 2,17 (ddt, 1H, J = 17 Hz, J = 10,5 Hz, J = 3,5 Hz), 2,00 (s, 3H), 1,54-1,47 (m, 4H), 1,30 (t, 3H, J = 7 Hz), 0,91 (t, 3H, J = 7 Hz), 0,87 (t, 3H, J = 7 Hz).

¹³C RMN (CDCl₃) δ 170,4, 166,9, 138,5, 137,3, 129,9, 116,9, 82,4, 77,7, 61,1, 56,5, 53,5, 52,5, 26,3, 25,8, 23,9, 23,7, 14,5, 9,8, 9,5.

IR (KBr) 3270, 3110, 2980-2960, 2930, 2880, 2810, 1720, 1650, 1580, 1470, 1450, 1380, 1270, 1235, 1120, 1075, 1055, 925 cm⁻¹.

HRFABMS encontrado m/z 393.2756 (M+H⁺), calculado para C₂₂H₃₇N₂O₄, 393.2753.

Análisis calculado para C₃₂H₃₆N₂O₄: C, 67,32; H, 9,24; N, 7,14. Encontrado: C, 67,00; H, 9,42; N, 7,03.

(f) *Preparación de (3R,4R,5S)-4-N-acetilamino-5-amino-3-(1-etilpropoxi)-1-ciclohexen-1-carboxilato de etilo*

Un matraz de 50 mL sin aire (línea de vacío de N₂ en el brazo lateral) equipado con un septo y una barra agitadora magnética se carga con 1,874 g de ácido 1,3-dimetil-barbitúrico (NDMBA) (12,00 mmol). El matraz se sella y la atmósfera se cambia a nitrógeno seco (10 ciclos de vacío con nitrógeno). El matraz se transfiere a una bolsa para guantes y se cargan 50,0 mg (0,0433 mmol) de tetrakis(tri-fenilfosfina)paladio.

Una solución de 3,925 g (10,0mmol) de (3R,4R,5S)-4-N-acetilamino-5-N,N-dialilamino-3-(1-etilpropoxi)-1-ciclohexen-1-carboxilato de etilo preparado como un (e) en 5 mL de THF seco se prepara en un matraz de 1 cuello de 15 mL tapado con un septo (10 ciclos de vacío con nitrógeno antes de adicionar THF). Esta solución después se transfiere al matraz de reacción usando una cánula de acero inoxidable de calibre 20. La transferencia se completa usando 2 mL de THF seco fresco. La suspensión amarilla resultante se calienta a 50°C durante 133 min.

La suspensión se enfría a 25°C y se adicionan 10 mL de tolueno y 8 mL de HCl 1,5M. Las capas se separan (pH acuoso = 1 acuoso). La capa acuosa se lava tres veces con 10 mL de tolueno. Una solución de 0,52 g (13 mmol) de NaOH en 1,5 mL de H₂O se adiciona lentamente a la capa acuosa (pH acuoso = 12). Después se adicionan 5 mL de salmuera. La suspensión resultante se extrae tres veces con 10 mL de acetato de isopropilo. Los extractos combinados se concentran *in vacuo* (rotavapor a 30-35°C y 60 mmHg, trituración con hexanos, después con bomba de vacío a 25°C y 0,00133 bar (1 mmHg) durante 16 h) para producir 2-770 g (teórico 3.124 g, rendimiento 88,7%) de (3R,4R,5S)-4-N-acetilamino-5-amino-3-(1-etilpropoxi)-1-ciclohexen-1-carboxilato de etilo como un sólido incoloro.

Ejemplo 2

Preparación de etil éster del ácido (3R,4R,5S)-5-amino-4-acetilamino-3-(1-etil-propoxi)-ciclohex-1-en-carboxílico a partir de etil éster del ácido (1S,5R,6R)-5-(1-etil-propoxi)-7-oxa-biciclo[4.1.0]hept-3-en-3-carboxílico

Las etapas (a), (b) y (c) se realizan como se describe *supra*, en el Ejemplo 1.

(d1) *Preparación de (3R,4R,5S)-4-N-acetil(1,1-dimetil-etil)amino-5-N,N-dialilamino-3-(1-etilpropoxi)-1-ciclohexen-1-carboxilato de etilo*

En un matraz de fondo redondo de 1 cuello de 500 mL equipado con un adaptador Claisen, un agitador de cabeza (paleta) y un condensador enfriado con agua con un adaptador de nitrógeno seco, se adicionan 40,9 mL de anhídrido

ES 2 282 851 T3

acético (44,2 g, 433 mmol, 4,83 equivalentes) a una mezcla de 45,55 g (36,49 g o 89,7 mmol a 80,1% en peso) de (3R,4R,5S)-5-N,N-dialilamino-4-(1,1-dimetiletil)amino-3-(1-etilpropoxi)-1-ciclohexen-1-carboxilato de etilo como se obtiene de (c) y 10,66 g (130 mmol, 1,45 equivalentes) de acetato de sodio anhidro. La suspensión resultante se calienta a 120°C (baño de aceite de silicio) durante 4 h.

La suspensión se enfrió a 25°C, se diluyó con 150 mL de heptano, se enfrió a -5°C, después se apagó mediante la adición gota a gota de una solución preparada disolviendo 31,0 g (776 mmol) de hidróxido de sodio en 155 mL de H₂O (153,4 g) durante 40 min a de -5 a 0°C. La solución resultante se calentó a 25°C durante 30 min. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con 25 mL de heptano. Las capas orgánicas combinadas se lavan con 25 mL de H₂O y después se concentran *in vacuo* (rotavapor a 30°C y 40-10 mmHg) para producir 49,72 g de (3R,4R,5S)-4-N-acetil(1,1-dimetiletil)amino-5-N,N-dialilamino-3-(1-etilpropoxi)-1-ciclohexen-1-carboxilato de etilo (prueba de LC 81,6% en peso, teórico 40,26 g, rendimiento 199,8%) como un jarabe café con trazas de sólidos.

(d2) Preparación de clorhidrato de (3R,4R,5S)-4-N-acetil(1,1-dimetiletil)amino-5-N,N-dialilamino-3-(1-etilpropoxi)-1-ciclohexen-1-carboxilato de etilo

En un matraz de 3 cuellos de 500 mL con una paleta de teflón, un eje de agitación de vidrio, un cojinete de vidrio enfriado con agua, un adaptador de nitrógeno seco y un septo con termopar recubierto con teflón, se prepara a 250-300 rpm una solución de (3R,4R,5S)-4-N-acetil(1,1-dimetiletil)amino-5-N,N-dialilamino-3-(1-etilpropoxi)-1-ciclohexen-1-carboxilato de etilo crudo (49,54 g, 40,0 g a 81,6% en peso, 89,2 mmol) en 85 mL de etanol anhidro. Otra solución de cloruro de hidrógeno seco (3,86 g de HCl, 106 mmol, 1,19 equivalentes) en 15 mL de etanol anhidro se prepara de forma separada a <25°C y después se adiciona a la solución de (3R,4R,5S)-4-N-acetil(1,1-dimetiletil)amino-5-N,N-dialilamino-3-(1-etilpropoxi)-1-ciclohexen-1-carboxilato de etilo en el matraz a 20°C durante unos cuantos minutos. Se usan 5 mL adicionales para completar la transferencia. La suspensión después se enfría a 0-5°C.

Se adicionan gota a gota 105 mL de heptano durante unos cuantos minutos y la suspensión se enfría a -15°C y después se agita durante 1 h a 150 rpm. El precipitado se filtra por succión, se lava primero con 15 mL de etanol-heptano 1:1 a -15°C, después se lava con 35 mL de heptano a -5°C, antes de un lavado final con 35 mL de heptano a 25°C. El precipitado lavado después se saca *in vacuo* (bomba de vacío a 25°C y 0,00133 bar (~1 mmHg) durante 15 h) para producir 41,38 g de clorhidrato de (3R,4R,5S)-4-N-acetil(1,1-dimetiletil)amino-5-N,N-dialilamino-3-(1-etilpropoxi)-1-ciclohexen-1-carboxilato de etilo (prueba LC 97,9% en peso de la sal de clorhidrato, teórico 43,3 g, 93,6% de rendimiento) como cristales casi incoloros esponjados.

e) Preparación de (3R,4R,5S)-4-N-acetilamino-5-N,N-dialilamino-3-(1-etilpropoxi)-1-ciclohexen-1-carboxilato de etilo

Un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 500 mL equipado con un agitador de cabeza (paleta), un condensador con adaptador de nitrógeno seco y un septo con termopar, se carga con 41,28 g (40,45 g, 83,4 mmol a 98,0% en peso) de clorhidrato de (3R,4R,5S)-4-N-acetil(1,1-dimetiletil)amino-5-N,N-dialilamino-3-(1-etilpropoxi)-1-ciclohexen-1-carboxilato de etilo como se obtiene de (d2). Se adicionan 70 mL de etanol anhidro al matraz, antes se adiciona una solución de 3,20 g (87,8 mmol, 1,05 equivalentes) de cloruro de hidrógeno seco en 10 mL de etanol anhidro a 25-30°C (cánula de teflón). La suspensión se calienta a 62-63°C (recipiente) (baño a 70°C) durante 3,5 h. Se adicionan 200 mL de tolueno (recipiente metálico) a 45°C y la solución resultante se destila a presión atmosférica bajo nitrógeno seco hasta que la temperatura del recipiente alcanza 92°C. La solución se enfría de 0 a -5°C y se adicionan 35 mL de H₂O. Después se adiciona porción por porción una solución preparada disolviendo 4,81 g (120 mmol) de hidróxido de sodio en 9,85 mL de H₂O de 0 a -5°C hasta que el pH de la capa acuosa está entre 13 y 14 (10,79 g de solución, 3,54 g de NaOH, 97,1 mmol, 0,57 equivalentes requeridos). La suspensión se calienta a 20°C y las capas se separan. La capa acuosa después se extrae con 25 mL de tolueno. Las capas orgánicas combinadas se concentran *in vacuo* (rotavapor a 30-33°C y 0,04-0,01 bar (30-10 mmHg)) para producir 44,63 g de (3R,4R,5S)-4-N-acetilamino-5-N,N-dialilamino-3-(1-etilpropoxi)-1-ciclohexen-1-carboxilato de etilo (prueba LC 68,7% en peso, teórico 32,73 g, 93,7% de rendimiento) como un jarabe amarillo con trazas de sólidos.

f) Preparación de (3R,4R,5S)-4-N-acetilamino-5-amino-3-(1-etilpropoxi)-1-ciclohexen-1-carboxilato de etilo

31,78 g (0,08096 mol) de (3R,4R,5S)-4-N-acetilamino-5-N,N-dialilamino-3-(1-etilpropoxi)-1-ciclohexen-1-carboxilato de etilo crudo, como se preparó en (e), se disuelven en 77 mL de EtOH y se cargan a un matraz con camisa y de fondo redondo de 3 cuellos de 500 mL equipado con un agitador de cabeza (paleta), una entrada de nitrógeno y un septo con termopar. Se usan 56 mL de etanol para enjuagar el recipiente de transferencia al reactor. Se cargan 15,17 g de ácido dimetilbarbitúrico (0,09715 mol) al matraz del reactor, seguido de 0,8493 g de trifenilfosfina (0,003238 mol). Se coloca en el reactor un barrido de nitrógeno durante 5 minutos y se adicionan acetato de paladio (0,1817 g, 0,0008096 mol) y etanol (58 mL) y la temperatura de la chaqueta se ajusta a 36°C. La mezcla de reacción se agita durante 2 h con agitación (284 RPM) bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se muestra para el análisis de LC y se completa. La temperatura de la chaqueta se establece a 10°C durante una retención de toda la noche.

g) Preparación de fosfato de (3R,4R,5S)-4-N-acetil-amino-5-amino-3-(1-etilpropoxi)-1-ciclohexen-1-carboxilato de etilo [1:1]

Un matraz con camisa de fondo redondo, 3 cuellos y 500 mL, equipado con un agitador (paleta) de cabeza, un embudo de adición con entrada de nitrógeno y un septo con termopar, se carga con una solución de 9,40 g (0,08153

ES 2 282 851 T3

mol) de ácido fosfórico al 85%, seguido de 120 mL de EtOH absoluto. La solución se calienta a 52°C. La solución de (3R,4R,5S)-4-N-acetilamino-5-amino-3-(1-etilpropoxi)-1-ciclohexen-1-carboxilato de etilo cruda de (f) se calienta a 25°C, después, aproximadamente 2/3 de la solución se adiciona rápidamente al recipiente de cristalización. La mezcla de cristalización se siembra con 102 mg de fosfato de oseltamivir y se presenta la cristalización inmediatamente. La suspensión se envejece 30 minutos, antes de adicionarse el resto de la solución de aminoacetamida durante 30 minutos. La suspensión se enfría a -18,8°C (-20°C en la camisa) durante 15 h y se envejece 2 h. Un embudo fritado, con camisa, de 600 mL con un barrido de N₂ (punto de ajuste de -17°C) se usa para el aislamiento. La suspensión se vierte en un embudo y tan pronto como el solvente alcanza la cima de la torta, el recipiente de cristalización se enjuaga con acetona (50 mL) y se vierte en la parte superior de la torta. La torta húmeda se lava con acetona (4x50 mL) seguido de heptano (3x50 mL). El producto se seca *in vacuo* (45°C y ~0,027 bar (~20 mmHg) con un barrido de N₂ durante 18 h) para proporcionar 29,86 g (rendimiento de 89,9%) de fosfato de (3R,4R,5S)-4-N-acetilamino-5-amino-3-(1-etilpropoxi)-1-ciclohexen-1-carboxilato de etilo [1:1] como un sólido incoloro.

Ejemplo 3

Preparación de etil éster del ácido (3R,4R,5S)-5-amino-4-acetilamino-3-(1-etil-propoxi)-ciclohex-1-en-carboxílico a partir de etil éster del ácido (1S,5R,6R)-5-(1-etil-propoxi)-7-oxa-biciclo[4.1.0]hept-3-en-3-carboxílico

a) *Preparación de (3R,4S,5R)-5-N-(1,1-dimetiletil)-amino-3-(1-etilpropoxi)-4-hidroxi-ciclohexen-1-carboxilato de etilo*

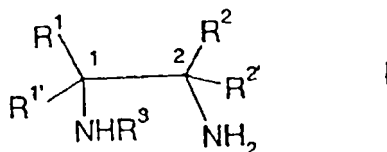
Un complejo de cloruro de magnesio-amina se prepara primero adicionando 65 mL (45,2 g, 0,619 mol, 1,50 equivalentes) de ter-butilamina a una suspensión de 35,7 g (0,375 mol, 0,90 equivalentes) de cloruro de magnesio en 200 mL de tolueno seco a 25°C. La suspensión incolora resultante se agita a 25°C durante 6 h. Una solución de 105,0 g (0,413 mol) de epóxido en 250 mL de tolueno seco se adiciona por medio de una cánula de acero inoxidable de calibre 18 a la suspensión del complejo de cloruro de magnesio-amina a 20-25°C. La suspensión resultante se calienta a 50°C durante 8 h. Se adiciona más ter-butilamina (52 mL, 36,2 g, 0,495 mol, 1,20 equivalentes) y la solución se calienta durante 12 h adicionales, resultando una solución amarilla.

Después de enfriar la solución amarilla a 25°C, se adicionan 200 mL de una solución de ácido cítrico acuoso al 10% p/p y la solución se agita a 25°C durante 30 min. Las capas después se separan. La capa orgánica se concentra *in vacuo* (rotavapor a 40°C y 25 mmHg después con bomba de vacío a 25°C y 0,00133 bar (1 mmHg) durante 17 h) para proporcionar 135,3 g de aceite anaranjado (prueba LC 96,0% en peso, rendimiento de 96,1%).

Las etapas (b), (c), (d), (e) y (f) se realizan como se describió *supra*, en el Ejemplo 1.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar compuestos de 1,2-diamino de la fórmula



y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de los mismos, **caracterizado** porque:

R^1 , $R^{1'}$, R^2 y $R^{2'}$, independientemente entre sí, son H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilo-alquilo inferior, cicloalquilo-alquenilo inferior, ciclo-alquilo-alquenilo inferior, heterociclilo, heterociclilo-alquilo inferior, heterociclilo-alquenilo inferior, hetero-ciclilo-alquinilo inferior, arilo, arilo-alquilo inferior, arilo-alquenilo inferior o arilo-alquinilo inferior, o

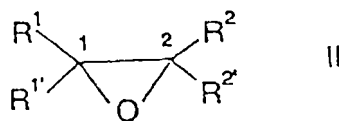
R^1 y R^2 , R^1 y $R^{2'}$, $R^{1'}$ y R^2 o $R^{1'}$ y $R^{2'}$ tomados juntos con los dos átomos de carbono a los que se enlazan, son un sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico, o

R^1 y $R^{1'}$ o R^2 y $R^{2'}$ tomados juntos con el átomo de carbono al que se enlazan, son un sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico, en donde por lo menos uno de R^1 , $R^{1'}$, R^2 y $R^{2'}$ no sea H, y

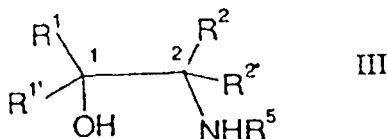
R^3 es un sustituyente de un grupo amino

el proceso comprende las etapas de:

a) hacer reaccionar un 1,2-epóxido de la fórmula

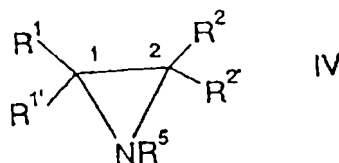


en donde R^1 , $R^{1'}$, R^2 y $R^{2'}$ son como se ha expuesto anteriormente con una amina de la fórmula R^5NH_2 , en donde R^5 es un sustituyente de un grupo amino, pero no H, para formar un 2-aminoalcohol de la fórmula:



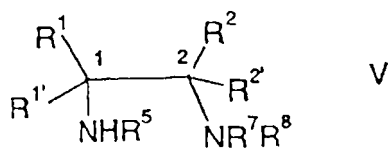
en donde R^1 , $R^{1'}$, R^2 , $R^{2'}$ y R^5 son como se ha expuesto anteriormente;

b) convertir el 2-aminoalcohol de la fórmula (III) a la aziridina de la fórmula



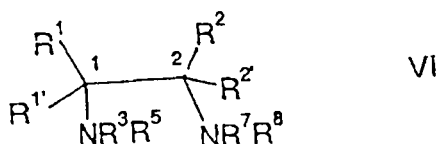
en donde R^1 , $R^{1'}$, R^2 , $R^{2'}$ y R^5 son como se ha expuesto anteriormente;

c) hacer reaccionar la aziridina de la fórmula (IV) con una amina de la fórmula R^7NHR^8 , en donde R^7 y R^8 , independientemente entre sí, son H o un sustituyente de un grupo amino, con la condición de que ni R^7 ni R^8 sean H, para obtener un compuesto de 1,2-diamino de la fórmula



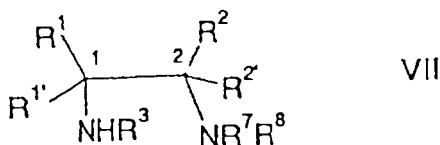
en donde R^1 , $R^{1'}$, R^2 , $R^{2'}$, R^5 , R^7 y R^8 son como se ha expuesto anteriormente;

d) acilar el grupo amino secundario en la posición 1 del compuesto 1,2-diamino de la fórmula (V) para formar un compuesto de 1,2-diamino acilado de la fórmula



en donde R^1 , $R^{1'}$, R^2 , $R^{2'}$, R^3 , R^5 , R^7 y R^8 son como se ha expuesto anteriormente;

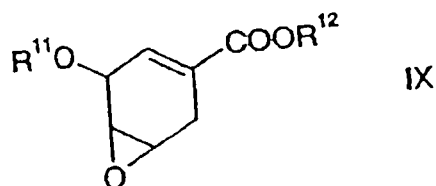
e) separar R^5 del compuesto de 1,2-diamino acilado (VI) para producir un compuesto de 1,2-diamino acilado de la fórmula



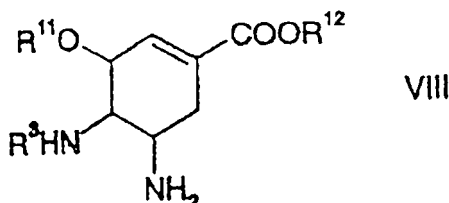
en donde R^1 , $R^{1'}$, R^2 , $R^{2'}$, R^3 , R^7 y R^8 son como se ha expuesto anteriormente; y

f) desproteger el grupo amino en la posición 2 del compuesto de 1,2-diamino de la fórmula (VII) para producir el compuesto de 1,2-diamino de la fórmula (I).

2. El proceso de conformidad con la reivindicación 1, **caracterizado** porque el 1,2-epóxido es un óxido de ciclohexeno de la fórmula:



en donde R^{11} y R^{12} son como se ha expuesto anteriormente y el compuesto de 1,2 diamino resultante es un derivado del ácido 4,5-diamino-shikímico de la fórmula:



y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, en donde:

R^{11} es un grupo alquilo o un grupo alquilo sustituido, R^{12} es un grupo alquilo y R^3 es un sustituyente de un grupo amino.

3. El proceso de conformidad con la reivindicación 2, **caracterizado** porque el óxido de ciclohexeno de la fórmula (IX) es etil éster del ácido (1S,5R,6R)-5-(1-etil-propoxi)-7-oxa-biciclo[4.1.0]hept-3-en-3-carboxílico y el derivado del ácido 4,5-diamino-shikímico resultante de la fórmula (VIII) se selecciona del grupo que consiste de (3R,4R,5S)-4-N-acetilamino-5-amino-3-(1-etilpropoxi)-1-ciclohexen-1-carboxilato de etilo y fosfato de (3R,4R,5S)-4-N-acetilamino-5-amino-3-(1-etilpropoxi)-1-ciclohexen-1-carboxilato de etilo (1:1).

4. El proceso de conformidad con las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque R^5 en la amina de la fórmula R^5NH_2 es un alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono.

5. El proceso de conformidad con la reivindicación 4, **caracterizado** porque la amina de la fórmula R^5NH_2 es terbutilamina.

6. El proceso de conformidad con la reivindicación 1 a 5, **caracterizado** porque la etapa de reacción a) se realiza en presencia de un catalizador.

7. El proceso de conformidad con la reivindicación 6, **caracterizado** porque el catalizador es un catalizador metálico, un haluro de magnesio o un derivado de haluro de magnesio.

8. El proceso de conformidad con las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado** porque la ciclización en la etapa (b) se realiza en presencia de un agente de sulfonilación.

9. El proceso de conformidad con las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizado** porque R^7 y R^8 en la amina de la fórmula R^7NHR^8 es independientemente, un alqueno de cadena lineal o ramificada de 2 a 6 átomos de C, bencilo, bencilo sustituido o heterociclil metilo.

10. El proceso de conformidad con la reivindicación 9, **caracterizado** porque la amina de la fórmula R^7NHR^8 es una amina primaria o secundaria.

11. El proceso de conformidad con las reivindicaciones 9 a 10, **caracterizado** porque la amina de la fórmula R^7NHR^8 es dialilamina.

12. El proceso de conformidad con la reivindicación 1 a 11, **caracterizado** porque la abertura del anillo en la etapa c) se realiza en presencia de un catalizador.

13. El proceso de conformidad con la reivindicación 12, **caracterizado** porque el catalizador es ácido sulfónico, un derivado de ácido sulfónico o un ácido de Lewis.

14. El proceso de conformidad con las reivindicaciones 1 a 13, **caracterizado** porque la reacción en la etapa (d) se lleva a cabo en presencia de un agente de acilación.

15. El proceso de conformidad con la reivindicación 14, **caracterizado** porque el agente de acilación es anhídrido acético.

16. El proceso de conformidad con las reivindicaciones 1 a 15, **caracterizado** porque la reacción en la etapa (d) se lleva a cabo en presencia de una base orgánica o inorgánica como catalizador y a una temperatura de 70°C a 120°C.

17. El proceso de conformidad con las reivindicaciones 1 a 16, **caracterizado** porque la separación del grupo alquilo R^5 en la etapa e) se lleva a cabo en presencia de un ácido.

18. El proceso de conformidad con las reivindicaciones 1 a 17, **caracterizado** porque la etapa de desprotección en la etapa f) se lleva a cabo en presencia de un catalizador.