



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 345 857**

(51) Int. Cl.:

C07D 417/04 (2006.01)

C07D 311/00 (2006.01)

C07C 233/58 (2006.01)

C07C 61/06 (2006.01)

C07C 69/74 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **08708576 .7**

(96) Fecha de presentación : **01.02.2008**

(97) Número de publicación de la solicitud: **2121674**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **25.11.2009**

(54) Título: **Procesos y compuestos intermedios para la preparación de un inhibidor macrocíclico de la proteasa de VHC.**

(30) Prioridad: **01.02.2007 EP 07101571**

(73) Titular/es: **Tibotec Pharmaceuticals
Eastgate Village, Eastgate
Little Island, Co Cork, IE**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.10.2010

(72) Inventor/es: **Horvath, Andras;
Depré, Dominique Paul Michel y
Ormerod, Dominic John**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.10.2010

(74) Agente: **Justo Bailey, Mario de**

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

Procesos y compuestos intermedios para la preparación de un inhibidor macrocíclico de la proteasa de VHC.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a procedimientos de síntesis y compuestos intermedios de síntesis de un inhibidor macrocíclico de la proteasa del virus de la hepatitis C (VHC).

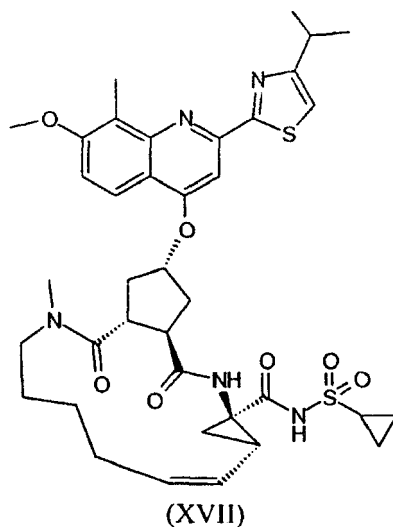
10 **Antecedentes de la invención**

El virus de la hepatitis C (VHC) es la causa principal de enfermedad hepática crónica en todo el mundo. Después de infección aguda inicial, una mayoría de los individuos infectados desarrollan hepatitis crónica debido a que el VHC se replica preferentemente en los hepatocitos aunque no es directamente citopático. La hepatitis crónica puede progresar a fibrosis hepática conducente a cirrosis, enfermedad hepática de fase final, y HCC (carcinoma hepatocelular), haciendo del mismo la causa principal de los trasplantes de hígado. Esto, y el número de pacientes implicados, han hecho del VHC el foco de considerable investigación médica. La replicación del genoma de VHC está mediada por varias enzimas, entre las cuales se encuentra la serina-proteasa NS3 del VHC y su cofactor asociado, NS4A, que median cierto número de escisiones proteolíticas de la poliproteína del VHC dando como resultado la generación de las enzimas de replicación del VHC. Se considera que la serina-proteasa NS3 es esencial para la replicación viral y se ha convertido en una diana atractiva para el descubrimiento de fármacos.

La terapia actual anti-VHC está basada en interferón-alfa (IFN- α) (pegilado) en combinación con ribavirina. Esta terapia no sólo da como resultado una eficacia limitada en el sentido de que únicamente parte de los pacientes se tratan con éxito, sino que se enfrenta a efectos secundarios importantes y es deficientemente tolerada en muchos pacientes. Por consiguiente existe necesidad de una terapia más eficaz, cómoda y mejor tolerada. Hay necesidad de inhibidores de VHC adicionales que superen las desventajas de la terapia actual del VHC tales como efectos secundarios, eficacia limitada, aparición de resistencia, y fallos de aceptación.

Se han descrito diversos agentes que inhiben la serina-proteasa NS3 de VHC y su cofactor asociado, NS4A. WO 05/073195 describe inhibidores lineales y macrocíclicos de la serina-proteasa NS3 con un resto prolina central sustituido, y WO 05/073216 con un resto central ciclopentilo. Entre éstos, los derivados macrocíclicos son atractivos en el sentido de que exhiben una notable actividad contra VHC y un perfil farmacocinético satisfactorio.

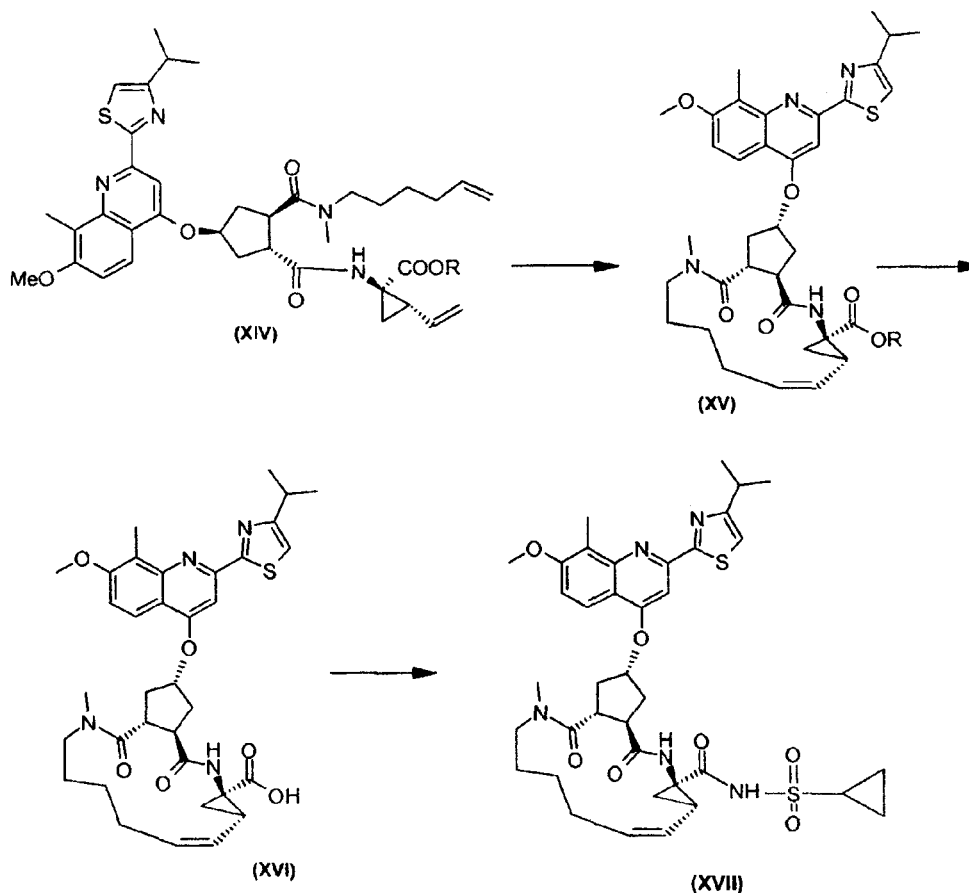
Se ha encontrado ahora que un compuesto macrocíclico particular con un resto ciclopentilo central sustituido con quinoliniloxi es particularmente atractivo en términos de potencia así como en farmacocinética. Este es el compuesto de fórmula (XVII), con la estructura representada a continuación:



El compuesto de fórmula (XVII) es un inhibidor muy eficaz de la serina-proteasa del virus de la hepatitis C (VHC) y se describe en WO 2007/014926, publicado en 8 de febrero de 2007. Debido a sus favorables propiedades, ha sido seleccionado como un candidato potencial para el desarrollo como fármaco anti-VHC. Por consiguiente, existe necesidad de producir mayores cantidades de este ingrediente activo basadas en procesos que proporcionen el producto con alto rendimiento y con un grado de pureza elevado.

La presente solicitud se refiere a procesos para preparación del compuesto de fórmula (XVII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con la preparación de los compuestos intermedios utilizados en estos procesos, y a algunos de estos compuestos intermedios.

El compuesto de fórmula (XVII) puede prepararse por una reacción de metátesis partiendo de un compuesto intermedio (XIV), que se cicla para obtener un compuesto intermedio (XV), que se hidroliza luego al ácido macrocíclico (XVI). El último se acopla con una sulfonilamida (XVII) en una reacción de formación de amida, obteniéndose así el producto final (XVII) como se reseña en el esquema de reacción siguiente:



Las formas de sal farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula (XVII) pueden prepararse por reacción de la forma libre de este compuesto con un ácido o con una base.

En este y los siguientes esquemas de reacción o representaciones de compuestos individuales, por ejemplo en el compuesto (XIV), R es C₁₋₄alquilo, en particular R es C₁₋₃alquilo, de modo más particular R es C₁₋₂alquilo, o en una realización R es etilo. La reacción para convertir (XV) en (XVI) es una reacción de hidrólisis que se conduce preferiblemente utilizando una base en un medio acuoso tal como una mezcla de agua y un disolvente orgánico soluble en agua tal como tetrahidrofurano (THF) o un alcohol, en particular el alcohol del que se deriva el éster en (XIV), o mezclas de tales disolventes. La base que se utiliza puede ser un hidróxido de metal alcalino tal como v.g. NaOH o KOH, y en particular puede ser LiOH.

El compuesto intermedio (XIV) se cicla por una reacción de metátesis de olefinas en presencia de un catalizador metálico adecuado tal como v.g. un catalizador ilideno basado en Ru, en particular un catalizador alquilideno o indenilideno opcionalmente sustituido, tal como cloruro de bis(triciclohexilfosfina)-3-fenil-1H-inden-1-ilideno-rutenio (Neolyst M1[®]) o dicloruro de bis(triciclohexilfosfina)[(feniltio)metileno]-rutenio. Otros catalizadores que pueden utilizarse son catalizadores de Grubbs de primera y segunda generación, a saber bencilideno-bis(triciclohexilfosfina)diclororrutenio y (1,3-bis-(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno)dicloro(fenilmetileno)(triciclohexilfosfina)rutenio, respectivamente. Son particularmente interesantes los catalizadores de Hoveyda-Grubbs de primera y segunda generación, que son dicloro(*o*-isopropoxifenilmetileno)(triciclohexilfosfina)-rutenio(II) y 1,3-bis-(2,4,6-trimetil-fenil)-2-imidazolidinilideno)dicloro(*o*-isopropoxifenilmetileno)rutenio, respectivamente. Las reacciones de metátesis pueden conducirse en un disolvente adecuado tal como por ejemplo un éter, v.g. THF, dioxano; hidrocarburos halogenados, v.g. diclorometano, CHCl₃, 1,2-dicloroetano y análogos, e hidrocarburos, v.g. tolueno. En una realización preferida, la reacción de metátesis se conduce en tolueno.

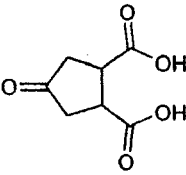
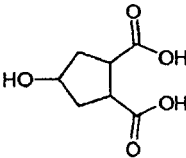
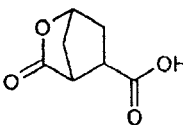
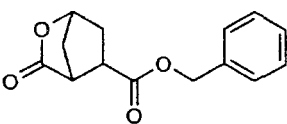
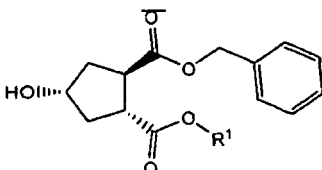
El compuesto intermedio (XVI) puede acoplarse con ciclopropilsulfonamida por una reacción de formación de amida, tal como por cualquiera de los procedimientos para formación de un enlace amídico. En particular, (XVI) puede tratarse con un agente de acoplamiento, por ejemplo *N,N'*-carbonil-diimidazol (CDI), *N*-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina (EEDQ), *N*-isobutoxi-carbonil-2-isobutiloxi-1,2-dihidroquinolina (IIDQ), 1-etil-3-(3'-dimetila-

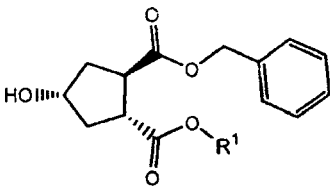
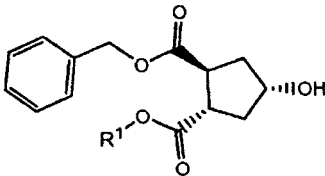
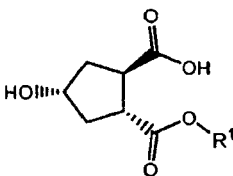
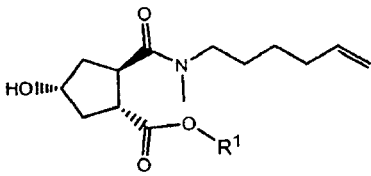
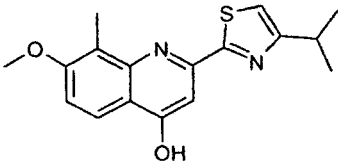
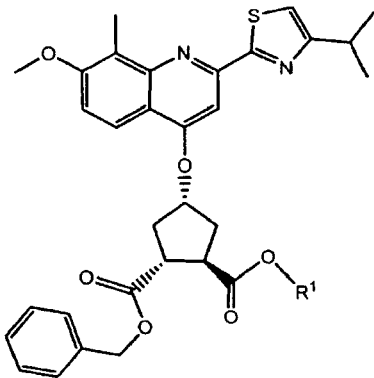
minopropil)-carbodiimida (EDCI), o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidinofosfonio (disponible comercialmente como PyBOP®), en un disolvente tal como un éter, v.g. THF, o un hidrocarburo halogenado, v.g. diclorometano, cloroformo, dicloroetano, y se hace reaccionar con ciclopropilsulfonamida, preferiblemente después de la reacción de (XVI) con el agente de acoplamiento. Las reacciones de (XVI) con ciclopropilsulfonamida se conducen preferiblemente en presencia de una base, por ejemplo, una trialkilamina tal como trietilamina o diisopropiletilamina, o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). El compuesto intermedio (XVI) puede convertirse también en una forma activada, v.g. una forma activada tal como un haluro de ácido, en particular un cloruro o bromuro de ácido, o un éster activo, v.g. un ácido esterificado con un grupo arilo tal como fenoxi, p-nitrofenoxi, pentafluorofenoxi, triclorofenoxi, pentaclorofenoxi y análogos; o por conversión del ácido macrocíclico (XVI) en un anhídrido mixto.

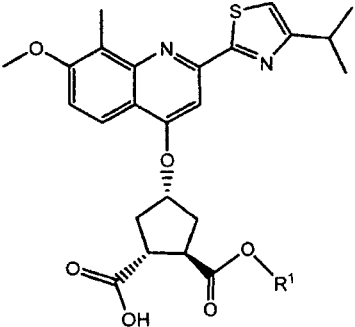
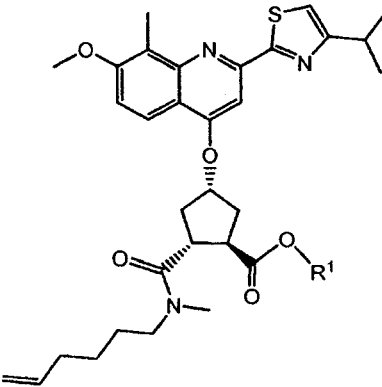
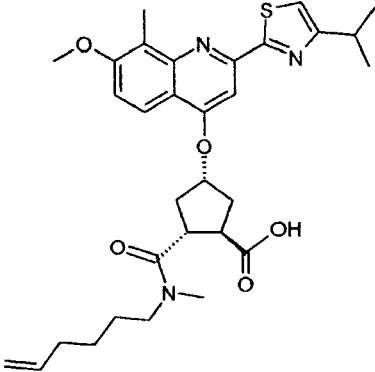
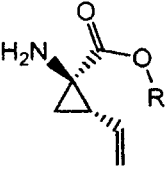
Los compuestos intermedios (XIV) son materiales de partida en la preparación de los compuestos de fórmula (XVII) y por tanto existe necesidad de proporcionar procesos para preparar estos compuestos intermedios en la producción en gran escala, es decir en escala de multikilogramos, o mayor. Estos procesos deberían proporcionar el producto final con rendimiento y pureza elevados. En particular, la presencia de varios centros quirales en la molécula plantea riesgos particulares en el sentido de que es esencial la pureza quiral para proporcionar un producto que sea aceptable para uso terapéutico. Por consiguiente, los procesos para preparación de (XIV) deberían dar como resultado productos de pureza quiral aceptable sin el uso de procedimientos engorrosos de purificación con la pérdida de cantidades sustanciales de formas estereoisómeras no deseadas.

Uno de los aspectos de esta invención concierne a procesos para preparación de los compuestos intermedios (XIV) con rendimiento y pureza elevados que son adecuados para aplicación industrial en gran escala.

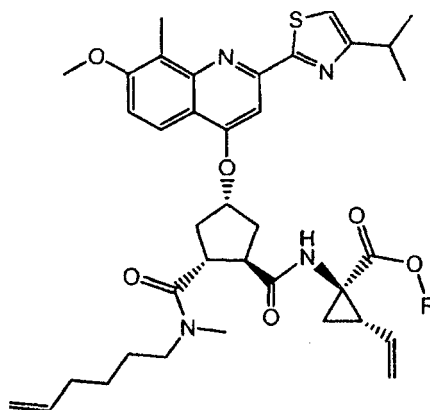
La solicitud concierne también a compuestos intermedios que son útiles en la preparación de los compuestos de fórmula (XVII). A continuación se presentan varios compuestos intermedios de este tipo:

(I)	 trans, racémico
(II)	 1,2- trans, racémico
(III)	 exo, racémico
(IV)	 exo, racémico
(V)	 racémico

5	(Va)	
10		
15	(Vb)	
20		
25	(VI)	
30		
35	(VII)	
40	(VIII)	
45		
50	(IX)	
55		
60		
65		

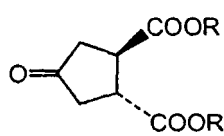
(X)	
(XI)	
(XII)	
(XIII)	

(XIV)

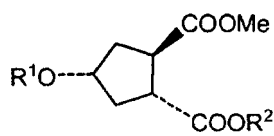


En los compuestos incluidos en la tabla anterior, R^1 es un sustituyente especificado más adelante, y R es como se ha especificado arriba. En una realización, R^1 es metilo. En otra realización, R es etilo.

Honda *et al.*, Tetrahedron Letters, vol. 22, no. 28, pp 2679-2682, 1981 describen la síntesis de la ($\pm$)-brefeldina A utilizando los materiales de partida siguientes:



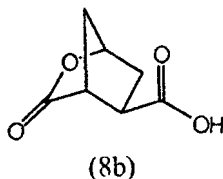
2 $R = H$
3 $R = Me$



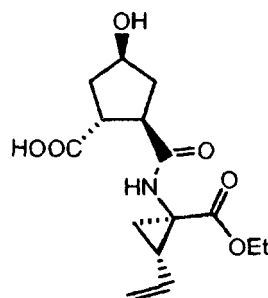
4 $R^1 = H$, $R^2 = Me$
5 $R^1 = H$, $R^2 = CH_2C_6H_5$
6 $R^1 = Ac$, $R^2 = H$

La síntesis de Honda *et al.* parte de ácido *dl*-trans-4-oxociclopentano-1,2-dicarboxílico (2), que se esterificó para dar el éster metílico correspondiente (3), y se redujo con Ni Raney al alcohol (4). La hidrólisis parcial de (4) y la bencilación dieron predominantemente un solo diastereoisómero del éster (5), a saber el diastereoisómero en el cual los grupos hidroxilo y ácido carboxílico se encuentran en posición *cis*. El último éster 5 en Honda *et al.* y el compuesto (V) son ambos racematos, pero son diastereoisómeros uno del otro, más precisamente epímeros en el carbono n° 4 que lleva el grupo hidroxilo. El compuesto (Va) es uno de los dos enantiómeros obtenidos por separación del compuesto racémico (V). El otro enantiómero es el compuesto (Vb).

WO 2005/073195 describe la síntesis de la lactona bicíclica (8b) enantioméricamente pura, a partir de un enantiómero de 3,4-bis(metoxycarbonil)ciclopentanona. La última se preparó como ha sido descrito por Rosenquist *et al.* en Acta Chemica Scandinavica 46 (1992) 1127-1129. El isómero trans-(3R,4R)-3,4-bis(metoxycarbonil)ciclopentanona se convirtió en la lactona bicíclica (8b):



WO 2005/073195 describe adicionalmente una modificación ulterior de la lactona (8b) al éster de t.Bu, por apertura de la lactona y acoplamiento con aminoácidos adecuadamente protegidos, v.g. con el éster etílico del ácido (1R,2S)-1-amino-2-vinilciclopropano-carboxílico, que el último caso proporciona:



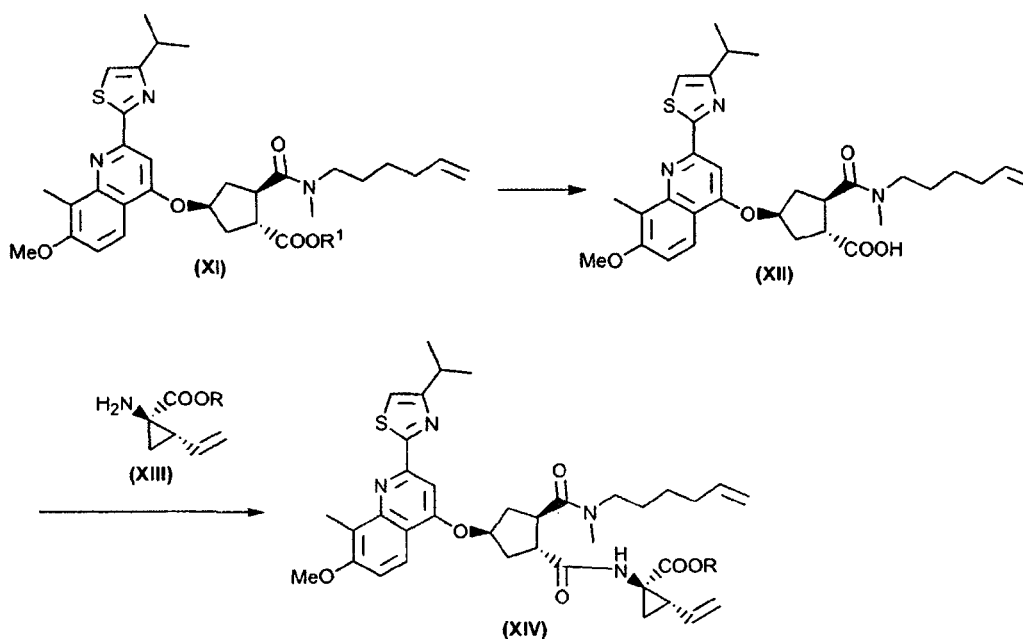
La acumulación de los compuestos de fórmula (XVII) implica necesariamente introducir el resto quinolina sustituido con tiazolilo en el anillo de ciclopentilo por la vía de un eslabón éter. La reacción de Mitsunobu ofrece una ruta de reacción atractiva para la preparación de alquiléters aromáticos en los cuales un alquiléter se activa y se hace reaccionar con un alcohol aromático. Adicionalmente, las reacciones de Mitsunobu son en general más eficientes que las reacciones de O-arilación, que requieren pasos de síntesis adicionales. En esta reacción suave, la estereoquímica de la parte alquilo se invierte. La reacción da lugar a productos secundarios, tales como $R'OOC-NH-NH-COOR'$, en donde R' es C_{1-4} alquilo y en particular etilo o isopropilo, otros compuestos que contienen nitrógeno, y óxidos de trifenilfosfina, que es necesario separar del producto final deseado.

Los procesos de la presente invención son ventajosos en el sentido de que son adecuados para producción en gran escala. El número de pasos de purificación engorrosos, en particular por cromatografía, es reducido.

Adicionalmente, la elección de los grupos protectores bencilo (Bn) y C_{1-4} alquilo, en particular metilo (Me) en los compuestos (V), (Va), (Vb) permite la manipulación selectiva de estos compuestos. El éster bencilico o el C_{1-4} alquiléster (y en particular el éster metílico) pueden escindir selectivamente debido a las diferentes condiciones de reacción utilizadas para eliminar un grupo bencilo o un grupo C_{1-4} alquilo, en particular un grupo metilo (Me). Además, el resto éster bencilico en el compuesto (IV), (V), o (Va) aporta la ventaja de que permite una separación eficiente de los compuestos (IV), (V), o (Va) por cromatografía quiral, y facilita el análisis y la detección de estos compuestos dado que el resto bencilo es activo a la luz ultravioleta.

Descripción de la invención

En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto de fórmula (XIV), a partir de un compuesto intermedio (XI), que se hidroliza para dar el ácido (XII), que se acopla a su vez con el éster de ciclopropil-aminoácido (XIII) para obtener el producto final deseado (XIV), como se reseña en el esquema de reacción siguiente:



En el esquema anterior, R es como se ha especificado arriba, es decir, C₁₋₄alquilo, y R¹, independientemente de R, es también C₁₋₄alquilo. En una realización, R es etilo. En otra realización R¹ es metilo. Presenta interés un proceso como el reseñado arriba, y compuestos intermedios de fórmula (XI), (XIII) y (XIV), en donde R es etilo y R¹ es metilo.

El compuesto intermedio (XI) es el material de partida en el proceso anterior y su preparación constituye un aspecto adicional de esta invención. De acuerdo con este aspecto, se proporciona un proceso para preparar el compuesto intermedio (XI), partiendo de un hidroxiciclopentil-bis-éster de fórmula (Va), bien por

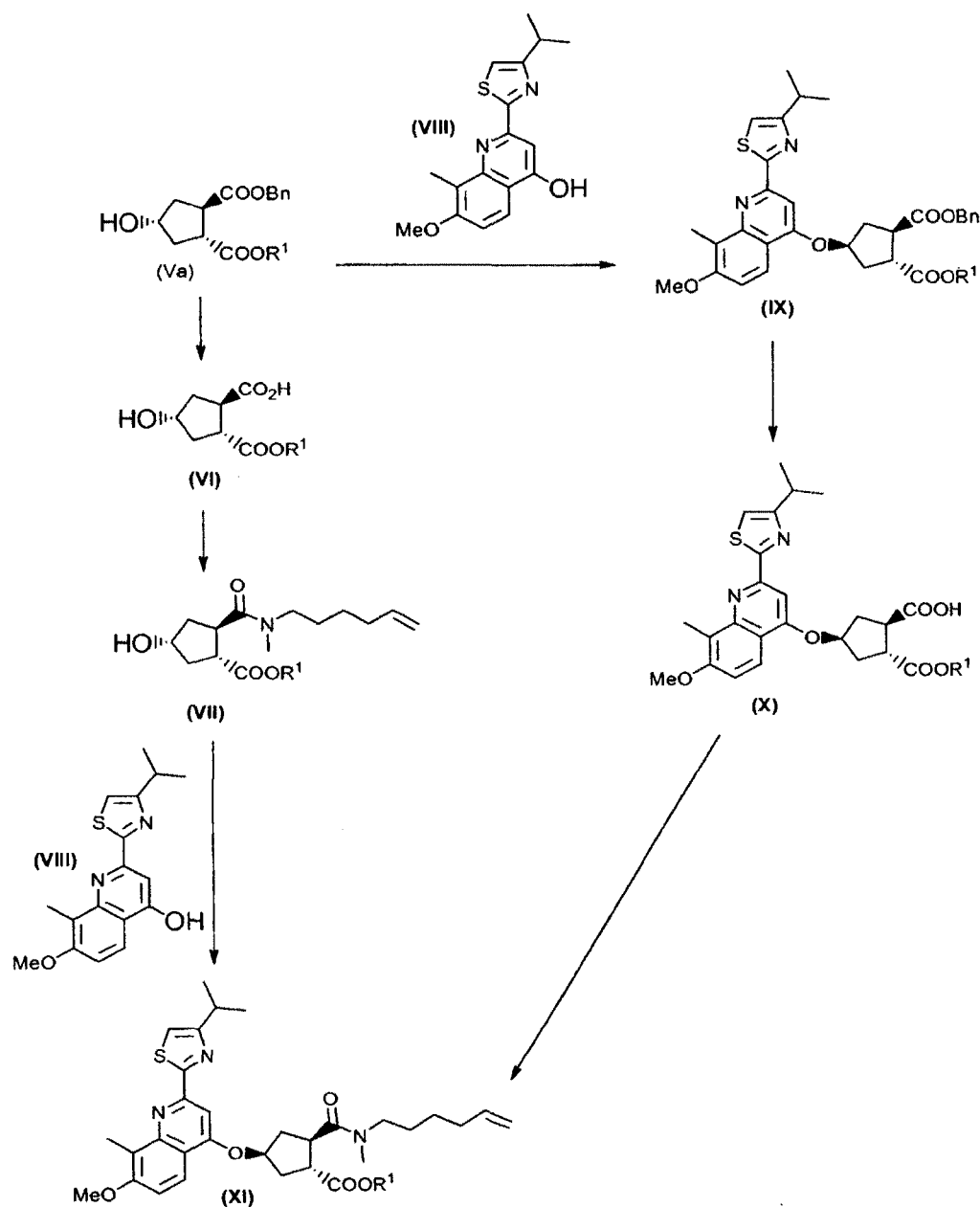
(a) reacción del bis-éster de hidroxiciclopentilo de fórmula (Va) con un quinolinol (VIII) sustituido con tiazolilo en una reacción de formación de éter, obteniéndose así un bis-éster de quinoliniloxiciclopentilo de fórmula (IX), en donde el grupo éster que se encuentra en posición cis con respecto al grupo éter en el bis-éster de quinoliniloxi-ciclopentilo de fórmula (IX) se escinde selectivamente para dar un ácido monocarboxílico (X), que se acopla a su vez con una alqueni-

lamina en una reacción de formación de amida, obteniéndose así el producto final deseado de fórmula (XI); o bien por

(b) conversión selectiva del bis-éster de hidroxiciclopentilo de fórmula (Va) en el ácido monocarboxílico (VI), que se acopla a su vez con una alqueni-

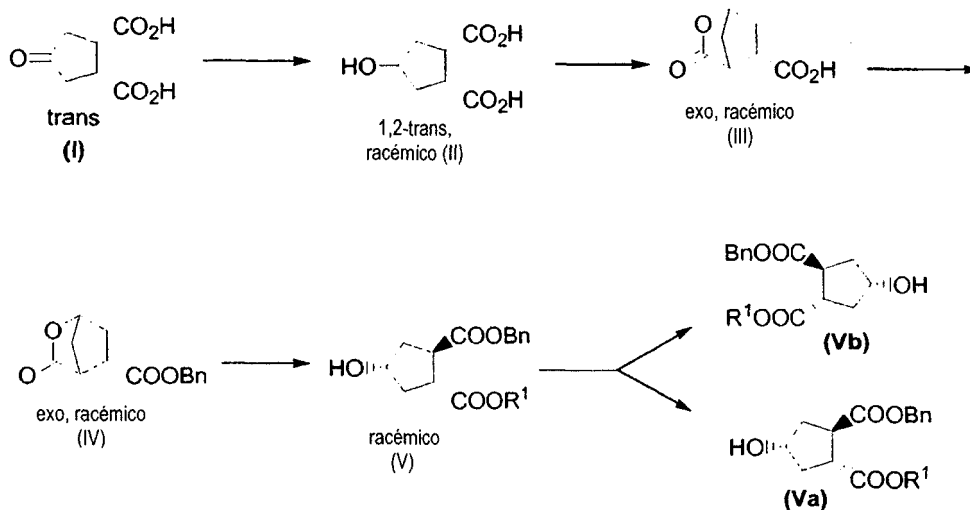
lamina en una reacción de formación de amida para obtener hidroxiciclopentilamida (VII), que se hace reaccionar a su vez con un quinolinol (VIII) sustituido con tiazolilo, obteniéndose así el producto final deseado (XI);

como se reseña en el esquema de reacción siguiente:



Cada R^1 en los procesos representados en el esquema anterior y en particular en los compuestos intermedios (Va), (VI), (VII), (IX), (X) y (XI) es como se ha especificado arriba y preferiblemente R^1 es metilo. Bn representa bencilo.

El compuesto intermedio (Va) es la materia prima en el proceso anterior y su preparación constituye un aspecto adicional de esta invención. De acuerdo con este aspecto, se proporciona un proceso para preparar el compuesto intermedio (Va), partiendo de ácido 4-oxo-ciclopentil-1,2-bis-carboxílico (I), por reducción de la función ceto a un alcohol, obteniéndose así el ácido 4-hidroxi-ciclopentil-1,2-bis-carboxílico (II), que se cicla a su vez para dar la lactona bicíclica (III), en donde el grupo ácido carboxílico en la lactona bicíclica (III) se esterifica con alcohol bencílico obteniéndose así el bencil-éster de lactona (IV), en donde la lactona se abre y el grupo ácido carboxílico así formado se esterifica con un C_{1-4} alcohol obteniéndose así el bis-éster de hidroxyciclopentilo de fórmula (V), que se resuelve a su vez en los estereoisómeros (Vb) y (Va); como se reseña en el esquema de reacción siguiente:



Cada R^1 en los procesos representados en el esquema anterior, y en particular en los compuestos intermedios (V), (Va) y (Vb), es como se ha especificado arriba y preferiblemente R^1 es metilo.

En una realización, la presente invención se refiere al uso de los compuestos de fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VIa), (Vb), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), o (XIV), como compuestos intermedios en la preparación del compuesto de fórmula (XVII), o las sales de los mismos. De interés particular son los compuestos de fórmula (IX), (XI), (XII) y (XIV) y todos los compuestos intermedios que conducen a la formación de dichos compuestos.

En otra realización, la presente invención se refiere a los compuestos *per se* de fórmula (VI), (VII), (IX), (X) y (XI), y las sales de los compuestos de fórmula (VI), (IX) y (X). Éstos pueden encontrarse en forma aislada, o en solución. En particular, los compuestos de fórmula (VI), (IX), (X) o (XI) se aíslan en forma sólida.

En una realización, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación del compuesto de fórmula (IX) o de fórmula (XI), en donde un compuesto de fórmula (VIa) o respectivamente de fórmula (VII) se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (VIII) en una reacción de Mitsunobu. Esta reacción implica hacer reaccionar las materias primas con un azodicarboxilato de fórmula $R'OOC-N=N-COOR'$, una fosfina de fórmula R''_3P , en un disolvente inerte en la reacción; en donde

R' representa etilo o isopropilo o t-butilo;

R'' representa, cada vez independientemente, fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo.

Las reacciones de Mitsunobu presentadas en esta memoria son interesantes en el sentido de que hacen posible un procedimiento cómodo para la preparación de los compuestos de fórmula (XI) y (IX). Dicha preparación de los compuestos de fórmula (XI) y (IX), cuando se parte de compuestos (VII) y (Va), respectivamente, comprende la inversión de la estereoquímica del carbono de ciclopentilo que lleva un grupo hidroxilo o éter.

Los compuestos de fórmula (XI) y (IX) son compuestos intermedios importantes debido al descubrimiento de que ambos compuestos son cristalizables, en particular cuando se mezclan con un disolvente alcohólico, de modo más particular cuando se mezclan con un C_{1-4} alcohol. La cristalización de los compuestos de fórmula (XI) y (IX) es atractiva en el sentido de que esto permite controlar la pureza de estos compuestos así como cualesquiera compuestos derivados de los mismos en los pasos de proceso subsiguientes. En particular, hace posible la preparación de los compuestos de fórmula (XI) y (IX) con mayor pureza enantiomérica.

Esta cristalización de los compuestos de fórmula (XI) y (IX) no sólo permite eliminar los productos secundarios de las reacciones de Mitsunobu que producen estos compuestos, sino que permite también la separación subsiguiente de los compuestos de fórmula (IX) y (XI) a partir de sus mezclas de reacción respectivas de una manera sencilla. Esta separación se realiza fácilmente efectuando un cambio de disolvente, es decir añadiendo simplemente un disolvente alcohólico a la mezcla de reacción obtenida a partir de las reacciones de Mitsunobu, sin tener que manipular más la mezcla de reacción o cualquier componente de la misma.

Adicionalmente, dado que los compuestos de fórmula (XI) y (IX) no son solubles en un disolvente alcohólico, mientras que los subproductos sí lo son, esto ofrece una purificación inmediata de los compuestos de fórmula (XI) y (IX) a partir de la mezcla de reacción.

Los procedimientos presentados en esta memoria, es decir las reacciones de Mitsunobu seguidas por un cambio de disolvente, son ventajosos en producción en gran escala. Otros medios de separación o purificación de los compuestos de fórmula (XI) y (IX), como cromatografía, son mucho menos adecuados para la síntesis a gran escala, requieren más manipulaciones, e implican más coste.

Como se utiliza en lo que antecede y en lo sucesivo, se aplican las definiciones siguientes a no ser que se indique otra cosa. El término halo es genérico para fluoro, cloro, bromo y yodo. El término "C₁₋₄alquilo" define radicales hidrocarbonados saturados lineales o de cadena ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como por ejemplo metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-1-propilo. Presentan interés los radicales C₁₋₄alquilo sin 2-metil-1-propilo. "C₁₋₃alquilo" es genérico para metilo, etilo, 1-propilo, y 2-propilo. "C₁₋₃alquilo" es genérico para metilo y etilo. El término "C₁₋₄alcanol" hace referencia a un alcohol derivado de un grupo C₁₋₄alquilo.

Las sales farmacéuticamente aceptables, que pueden formar los compuestos de fórmula (XVII) son sales de adición de ácido o sales de adición de base farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácido se derivan de la reacción de la forma de base y el compuesto de fórmula (XVII) con el ácido apropiado, tal como por ejemplo, un ácido inorgánico tal como un hidrógeno halogenado, v.g. ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, sulfúrico, hemisulfúrico, nítrico, fosfórico y los ácidos afines; o un ácido orgánico tal como, v.g., los ácidos acético, aspártico, dodecil-sulfúrico, heptanoico, hexanoico, nicotínico, propanoico, hidroxiaacético, láctico, pirúvico, oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-aminosalicílico, pamoico y los ácidos afines. Inversamente, las formas de sal de adición de ácido pueden convertirse en la forma de base libre por tratamiento con una base apropiada. Las sales de adición de base se forman por tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Las formas apropiadas de sal de adición de base comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metal alcalino y alcalinotérreo, v.g. las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y análogas, sales con bases orgánicas, v.g. las sales de benzatina, *N*-metil-D-glucamina, sales de hidrabamina, y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y análogos.

El compuesto de fórmula (XVII) tiene tres centros quirales y la obtención de la estereoquímica correcta para los tres centros es un reto importante para cualesquiera procesos de síntesis que tienen como objetivo la preparación de este compuesto. Para una mejor comprensión de la estereoquímica de los compuestos intermedios implicados en los procesos de la presente invención, se dan las definiciones siguientes por razones de claridad, aunque son conocidas en la técnica.

La estereoisomería es la disposición de los átomos en moléculas cuya conectividad se mantiene igual pero cuya disposición en el espacio es diferente en cada isómero. Los estereoisómeros pueden dividirse en dos categorías de enantiómeros (imágenes especulares) y diastereoisómeros (que no son imágenes especulares). El término "enantiómero" se refiere a una de un par de moléculas de imagen especular no superponibles. Los diastereómeros son estereoisómeros que no son enantiómeros o imágenes especulares uno de otro. Los diastereómeros pueden tener propiedades físicas diferentes y reactividad diferente. El término "racémico" o "racemato" se refiere a una mezcla de cantidades iguales de enantiómeros de una molécula quiral. El término "epímero" se refiere a un estereoisómero que tiene una configuración diferente en uno solo de los varios centros estereogénicos. Así pues, los estereoisómeros difieren únicamente en la configuración en un solo átomo.

La convención aplicada actualmente en la nomenclatura de los compuestos estereoquímicos es como sigue:

- Si un compuesto se representa sin enlaces estéricos, como se representa el compuesto de fórmula (III), ello significa que el mismo es racémico o la configuración del o de los centros estereogénicos no está definida.
- Si un compuesto se representa con enlaces estéricos y uno de los descriptores "(±)", "rel", o "rac" se escribe al lado de la estructura química, ello significa que el compuesto es racémico y la estereoquímica es relativa.
- Si un compuesto se representa con enlaces estéricos pero ninguno de los descriptores "(±)", "rel", o "rac" se describe al lado de la estructura, ello significa que el compuesto es un compuesto ópticamente puro o, dicho de otro modo, la estereoquímica es absoluta.

Por ejemplo, en la referencia de Honda *et al.*, se utiliza en el título del artículo la designación “(±)”, lo que significa que se describe una síntesis racémica con compuestos intermedios racémicos. Sin embargo, la convención anterior puede no seguirse necesariamente en todas las publicaciones.

En una realización, la presente invención se refiere al uso de un compuesto seleccionado de los compuestos (I)-(XIV), enumerados en la tabla anterior, como compuestos intermedios en la preparación de un compuesto de fórmula (XVII), o las sales del mismo.

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (VI), (VII), (IX), (X) o (XI), o las sales de los compuestos de fórmula (VI) y (X) como se muestra en la tabla anterior. El compuesto puede estar disponible en forma aislada o en solución.

El término “forma aislada”, “aislado”, o cualquier equivalente de los mismos, se refiere al estado sólido o líquido en el cual se encuentra un compuesto en forma pura, es decir sustancialmente exento de otros componentes.

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (VI), (IX), (X) o (XI) en donde el compuesto se encuentra en forma sólida. El término “forma sólida” incluye formas sólidas tanto cristalina como amorfa, o cualquier mezcla de las mismas.

Compuesto de fórmula (I)

El compuesto de fórmula (I) está disponible comercialmente o puede obtenerse de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

Paso (I) → (II)

Este paso concierne a la reducción de la fracción ceto en el compuesto de fórmula (I) al alcohol correspondiente en el compuesto de fórmula (II). El último se obtiene por reacción del compuesto de fórmula (I) con hidrógeno en presencia de un catalizador, opcionalmente en presencia de una base. El catalizador puede seleccionarse de un catalizador de metal noble tal como rodio sobre carbón vegetal, rodio sobre alúmina, platino sobre carbón vegetal, o platino sobre alúmina. La base puede seleccionarse de un hidróxido de metal alcalino, en particular hidróxido de sodio, alúmina, o una triC₁₋₄alquilamina tal como trietilamina. Una vez completada la reacción, puede añadirse un ácido para convertir de nuevo la forma de sal en el ácido libre. Éste puede ser un ácido inorgánico tal como un hidrácido halogenado, v.g. HCl o ácido sulfúrico.

Paso (II) → (III)

Este paso implica la formación de una lactona. El compuesto de fórmula (III), o una sal del mismo, se obtiene por reacción del compuesto de fórmula (II), o una sal del mismo, con un cloroformiato de C₁₋₄alquilo de fórmula ClCOOR², en donde R² es C₁₋₄alquilo, en particular metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, o isobutilo; y una base orgánica. En una realización, puede aislarse el compuesto de fórmula (III). La base orgánica puede ser una amina terciaria tal como triC₁₋₄alquilamina, v.g. trietilamina.

Paso (III) → (IV)

Este paso implica la formación de un éster bencílico. El compuesto de fórmula (IV) se obtiene por reacción del compuesto de fórmula (III) con alcohol bencílico; el material de partida (III) y alcohol bencílico pueden hacerse reaccionar en presencia de un agente formador de éster, por ejemplo un agente de acoplamiento. O bien el ácido (III) puede convertirse en una forma activada, tal como por reacción con un cloroformiato, en particular un cloroformiato de C₁₋₄alquilo de la fórmula ClCOOR², en donde R² es como se ha definido arriba, en presencia de una base orgánica.

El agente de acoplamiento puede seleccionarse de las carbodiimidas tales como EDCI, *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC), o diisopropil-carbodiimida, o *N,N'*-carbonildiimidazol (CDI), con o sin 4-dimetilaminopiridina (DMAP), o cloroformiato de etilo/isopropilo/isobutilo. La base orgánica puede ser una amina terciaria tal como triC₁₋₄alquilamina, v.g. trietilamina.

Paso (IV) → (V)

La mezcla de estereoisómeros (V) del compuesto de fórmula (Va) y el compuesto de fórmula (Vb) se obtiene por transesterificación de la lactona para dar un C₁₋₄alquil-éster. El disolvente utilizado es preferiblemente el alcohol del cual se deriva el éster que se forma, es decir, si ha de formarse el éster metílico, la reacción se conduce en metanol. Esto se realiza en presencia de un catalizador ácido y con un exceso de alcohol como disolvente para impulsar la reacción hacia la formación del éster. El catalizador ácido puede ser un ácido inorgánico, v.g. HCl, o un ácido orgánico tal como ácido metanosulfónico, o puede hacerse uso de resinas ácidas tales como Amberlyst 15TM (A15), que pueden separarse fácilmente por filtración.

ES 2 345 857 T3

Paso (V) → (Va) + (Vb)

El compuesto de fórmula (Va) se obtiene por separación del mismo del compuesto de fórmula (Vb), a partir de una mezcla de los isómeros (Va) y (Vb), en particular una mezcla racémica de (Va) y (Vb). Esta separación de enantiómeros

5 puede realizarse por cromatografía de fase quiral en columna, o por cromatografía quiral líquida. Esto implica utilizar una fase quiral estacionaria, v.g. una fase estacionaria basada en poliamilosa o policelulosa, tal como Chiralpak ADTM.

Paso (Va) → (VI)

Este paso implica la escisión del éster bencílico para dar el ácido libre. El compuesto de fórmula (VI) se prepara a partir del compuesto de fórmula (Va) por eliminación del grupo bencilo por hidrogenación. Esto puede hacerse por utilización de hidrógeno en presencia de un catalizador. El catalizador puede seleccionarse de paladio sobre carbón vegetal, o una sal o hidróxido de paladio tal como acetato de paladio, cloruro de paladio, hidróxido de paladio, o hidróxido de paladio sobre carbón vegetal.

Esta reacción puede conducirse en un disolvente adecuado, que puede seleccionarse de un éter, en particular un éter tal como metil-t-butiléter (MBTE), o un éter cíclico tal como tetrahidrofurano (THF), 2-metil-tetrahidrofurano (MeTHF); una cetona tal como acetona, metil-isobutil-cetona; un alcohol tal como un C₁₋₄alcanol, v.g. metanol, etanol, propanol; un disolvente aprótico dipolar tal como dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA); un hidrocarburo tal como tolueno; o cualquier mezcla de tales disolventes. La mezcla de reacción que comprende (Va), el catalizador, y el disolvente puede agitarse en atmósfera de hidrógeno. El compuesto de fórmula (VI) puede cristalizarse separando por filtración el catalizador de la mezcla de reacción, lavado y realización de los cambios de disolvente necesarios, por ejemplo por reemplazamiento de parte o la totalidad del disolvente por un éter tal como MTBE, seguido opcionalmente con cristales de siembra del compuesto de fórmula (VI), con enfriamiento opcional a una temperatura que oscila desde aproximadamente -15°C a aproximadamente 5°C. Si se desea, el compuesto de fórmula (VI) puede obtenerse en una solución exenta de catalizador, y puede emplearse ulteriormente en forma disuelta, en la preparación del compuesto de fórmula (VII).

Otros métodos posibles de desbencilación, que pueden aplicarse alternativamente en este paso, pueden realizarse con una hidrogenación de transferencia utilizando ácido fórmico-trietilamina, formiato de Na o K o por una hidrosililación utilizando por ejemplo Et₃SiH (TES-H), PhSiH₃, pH₂SiH₂, poli(metilhidrosiloxano) (PMHS), o (RO)₃SiH.

Paso (VI) → (VII)

El compuesto de fórmula (VII) se prepara a partir del compuesto de fórmula (VI) y N-metilhex-5-enilamina (NM-HA, a la que se hace referencia también como N-metil-5-hexen-1-amina) por una reacción de formación de amida. La última puede ser cualquiera de las utilizadas generalmente en síntesis de péptidos. Puede hacerse uso de un agente de acoplamiento, o bien puede activarse el ácido por conversión del mismo en un anhídrido mixto o un éster activo. Los agentes de acoplamiento que pueden utilizarse se pueden seleccionar de EEDQ, hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (HATU), IIDQ, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio (disponible comercialmente como PyBOP[®]), DCC, EDCI, o 1,3-diisopropilcarbodiimida. Puede añadirse un catalizador, por ejemplo 1-hidroxibenzotriazol (HOBt). La reacción se conduce usualmente en presencia de una base, en particular una base amínica tal como una amina terciaria, v.g. trietilamina, N-metilmorfolina, N,N-diisopropiletilamina (a la que se hace referencia también como base de Hünig, DIPEA, o DIEA). El uso de reacciones de formación de amida tales como hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) o hexafluorofosfato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) se evita preferiblemente, debido al riesgo de explosiones en la producción en gran escala.

La reacción de acoplamiento se conduce usualmente en un disolvente inerte en la reacción que puede seleccionarse de un éter, en particular un éter cíclico tal como THF o MeTHF; un disolvente aprótico dipolar tal como DMF, hexametilfosforamida (HMPT), DMA, acetonitrilo; un hidrocarburo tal como tolueno; un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano; un alcohol tal como un C₁₋₄alcanol, v.g. metanol, etanol, propanol; agua; o cualquier mezcla de tales disolventes.

Las reacciones de acoplamiento se conducen típicamente con agitación opcional a una temperatura entre aproximadamente -20°C y la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

Paso (VII) + (VIII) → (IX)

Este paso de reacción implica la formación de un eslabón éter entre el resto ciclopentilo en (VII) y el resto quinolinilo en (VIII). Este eslabón éter se forma preferiblemente por una reacción de Mitsunobu. En esta reacción, el compuesto de fórmula (VII) se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (VIII) en presencia de un éster azodicarboxilato de fórmula R'OOC-N=N-COOR', una fosfina de fórmula R''₃P, y un disolvente orgánico; en donde cada R' representa, independientemente, C₁₋₄alquilo, en particular etilo, isopropilo o t-butilo; y cada R'' representa, independientemente, fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo. Se prefieren azodicarboxilato de dietilo (DEAD) o azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD), en presencia de trifenilfosfina.

El disolvente orgánico puede seleccionarse de un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, un éter, en particular un éter cíclico tal como tetrahidrofurano (THF), 2-metiltetrahidrofurano (MeTHF), un éster tal como acetato de etilo, acetato de isopropilo, un hidrocarburo aromático tal como tolueno, o cualquier mezcla de tales disolventes.

- 5 Opcionalmente, una primera mezcla de reacción que comprende un compuesto de fórmula (VII), un compuesto de fórmula (VIII), una fosfina de fórmula R''_3P , y un disolvente orgánico, puede evaporarse parcialmente a fin de eliminar las trazas de agua y/o alcoholes. Esta primera mezcla de reacción puede enfriarse a aproximadamente 0°C antes de la adición del azodicarboxilato de fórmula $R'OOC-N=N-COOR'$. Opcionalmente, puede añadirse agua después de la adición del azodicarboxilato, a fin de eliminar el exceso del último reactivo. Cualesquiera sub-productos insolubles
10 obtenidos por la reacción pueden eliminarse por filtración.

Aislamiento del compuesto de fórmula (XI)

- 15 El compuesto de fórmula (XI) se separa de la mezcla de reacción por cambio del disolvente orgánico, completa o parcialmente, por un disolvente seleccionado de un C_{1-4} alcohol, v.g. 1-butanol, heptano, diisopropil-éter, o cualquier mezcla de los mismos. Este cambio de disolvente puede llevarse a cabo por destilación o eliminación de los disolventes presentes inicialmente en la mezcla de reacción, total o parcialmente, y por adición posterior de uno o más de los disolventes arriba mencionados. El cambio de la temperatura de la mezcla de reacción ayuda también a efectuar la
20 cristalización. El cambio de disolventes puede repetirse tantas veces y con tantos disolventes como se desee.

La separación del compuesto de fórmula (XI) puede llevarse a cabo por filtración y secado. La cristalización del compuesto de fórmula (XI) puede mejorarse también por siembra del filtrado o la mezcla de reacción con cristales de siembra del mismo compuesto.

- 25 Paso (XI) $\rightarrow$ (XII)

En este paso, el grupo éster $-COOR^1$ en el compuesto de fórmula (XI) se escinde para dar el ácido correspondiente. Puede utilizarse una base en un medio acuoso. Las bases que pueden utilizarse comprenden los hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de sodio, o hidróxido de potasio, y en particular hidróxido de litio. El medio acuoso
30 puede ser agua o agua mezclada con un disolvente orgánico soluble en agua tal como un alcohol, en particular un C_{1-4} alcohol, v.g. metanol o etanol; un éter, en particular un éter cíclico, tal como THF, MeTHF, o cualquier mezcla de tales disolventes. Se obtiene el ácido libre de fórmula (XII) o su sal de metal alcalino, v.g. su sal de Li, Na, o K.

- 35 En una realización, el hidróxido de litio, hidróxido de sodio, o hidróxido de potasio se mezclan primeramente con el disolvente antes de la adición del compuesto de fórmula (XI). La mezcla que comprende el compuesto de fórmula (XI), hidróxido de litio, hidróxido de sodio, o hidróxido de potasio, y el disolvente puede agitarse a la temperatura ambiente. En caso deseado, el compuesto de fórmula (XII), o su sal de Li, Na o K, no se aísla, sino que se utiliza en solución para la conversión subsiguiente del compuesto de fórmula (XII) en compuesto de fórmula (XIV).
40

Paso (XII) $\rightarrow$ (XIV)

- En este paso, el compuesto de fórmula (XII) o una sal del mismo, se hace reaccionar ulteriormente con el compuesto de fórmula (XIII), o una sal del mismo, en una reacción de formación de amida para obtener el compuesto de
45 fórmula (XIV). Pueden aplicarse las mismas condiciones de reacción que se han descrito arriba en relación con paso (VI) $\rightarrow$ (VII).

En una realización, el agente de acoplamiento amídico se selecciona de IIDQ, EDCI, DCC, o 1,3-diisopropilcarbodiimida, y en particular es EEDQ en un éter tal como THF, en particular en THF acuoso. La mezcla de reacción anterior
50 puede agitarse a la temperatura ambiente.

Paso (Va) + (VIII) $\rightarrow$ (IX)

- En este paso, se prepara el compuesto de fórmula (IX), haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (Va) con
55 el compuesto de fórmula (VIII) para formar un eslabón éter. Puede utilizarse el procedimiento de Mitsunobu como se describe en el paso (VII) + (VIII) $\rightarrow$ (XI). El compuesto de fórmula (IX) puede cristalizarse por adición de un C_{1-4} alcohol, v.g. metanol, etanol, 1-propanol o 1-butanol. En una realización, se añade agua después de terminada la reacción de Mitsunobu, y se separan los sub-productos por filtración. El filtrado y cualesquiera lavados de los materiales aislados pueden concentrarse hasta sequedad o prácticamente sequedad y recrystalizarse luego a partir de
60 un C_{1-4} alcohol, v.g. metanol.

Aislamiento del compuesto de fórmula (IX)

- 65 El compuesto de fórmula (IX) se puede separar ulteriormente de la mezcla de reacción por cambio del disolvente, completa o parcialmente, a un disolvente seleccionado de un C_{1-4} alcohol, heptano, diisopropil-éter, o cualquier mezcla de los mismos. Este cambio de disolvente puede llevarse a cabo por destilación o eliminación de los disolventes presentes inicialmente en la mezcla de reacción, y añadiendo después de ello el disolvente seleccionado de un C_{1-4} alcohol,

heptano, diisopropil-éter, o cualquier mezcla de los mismos. El cambio de la temperatura de la mezcla de reacción contribuye también a efectuar este cambio de disolvente. Este cambio de disolventes puede reiterarse tantas veces y con tantos disolventes como se desee.

- 5 Opcionalmente, la separación del compuesto de fórmula (XI) puede llevarse a cabo por filtración y secado. La producción del compuesto de fórmula (XI) puede mejorarse también por siembra del filtrado o la mezcla de reacción con cristales de siembra del mismo compuesto.

Paso (IX) → (X)

- 10 Este paso implica la escisión del éster bencílico en (IX) para obtener el compuesto de fórmula (X). Pueden utilizarse los mismos procedimientos que se han descrito arriba en relación con paso (Va) → (VI).

Paso (X) → (XI)

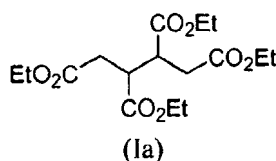
- 15 El compuesto de fórmula (XI) se puede preparar por reacción del compuesto de fórmula (X) con NMHA y un agente de formación de amida utilizando los mismos procedimientos que se han descrito arriba en relación con el paso (VI) → (VII). El compuesto (XI) puede purificarse como se ha descrito arriba o por recristalización en un hidrocarburo tal como hexano, heptano u octano, como se ha descrito arriba. En una realización, se acoplan (X) y
20 NMHA, se acidifica la mezcla de reacción, v.g. con HCl acuoso, y se extrae con un hidrocarburo, v.g. con tolueno. El disolvente hidrocarbonado se elimina y el residuo se recristaliza en heptano.

Ejemplos

- 25 Los ejemplos siguientes tienen por objeto ilustrar la presente invención.

Ejemplo 1

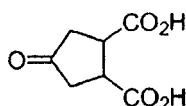
- 30 *Preparación del compuesto de fórmula (I)*



- 40 A una solución de ácido 1,2,3,4-butanotetracarboxílico (0,99 mol, 234,16 g) en etanol (750 ml) y tolueno (500 ml) se añadió ácido sulfúrico (0,56 mol; 30,05 ml; 55,30 g) en una sola porción. La mezcla se calentó a reflujo durante 4,5 h. Se eliminó el disolvente por destilación hasta que se alcanzó una temperatura interna de 110°C. Se añadió tolueno (500 ml) en una sola porción y la mezcla se calentó a reflujo con eliminación azeotrópica del agua utilizando una
45 trampa Dean-Stark. Después de enfriar a 80°C, se añadió etanol (500 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 h. Se eliminó el disolvente por destilación hasta que se alcanzó una temperatura interna de 105°C. Se añadió tolueno (500 ml) en una sola porción y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h con eliminación azeotrópica del agua. La mezcla se enfrió a 22°C, se añadieron 50 ml de agua y la mezcla se agitó durante unos minutos. Se separaron las dos capas y la fase de tolueno se lavó con 50 ml de agua. Las capas de tolueno reunidas se lavaron con carbonato de sodio acuoso (15% p/p) (375,00 ml). Se evaporó a sequedad la fase de tolueno para proporcionar un aceite amarillo que se secó
50 también a vacío a 50°C durante una noche para proporcionar 315,7 g (91%) de rendimiento aislado) del compuesto de fórmula (Ia) como un aceite de color amarillo.

H-NMR (CDCl₃-400 MHz), δ ppm 1,23-1,28 (m, 12 H), 2,38-2,43 (m, 2 H), 2,74-2,81 (m, 2 H), 3,28-3,31 (m, 2 H), 4,11-4,17 (m, 8 H), IR (película) 2970, 2940, 2900, 1730, 1525, 1500, 1375, 1340.

55



60

(I) trans, racémico

- 65 A una solución de éster tetraetílico del ácido 1,2,3,4-butanotetracarboxílico (1,00 mol; 346,38 g) en metanol (320,00 ml) a 22°C se añadió solución de metóxido de sodio (30% en metanol) (2,90 mol; 522,23 g). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió gota a gota una solución de cloruro de hidrógeno concentrado (3,49 mol; 300,00 ml; 348,90 g) y agua (16,65 mol; 300,00 ml; 300 g) durante 15 minutos. Después de la adición de una segunda porción de cloruro de hidrógeno (1,86 mol, 160,00 ml; 186,08 g) se calentó la mezcla a reflujo

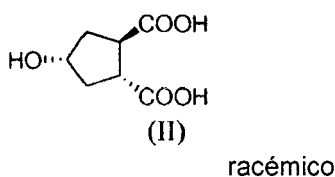
ES 2 345 857 T3

y se eliminó el disolvente por destilación hasta que se alcanzó la temperatura interna de 100°C. La mezcla se calentó a reflujo durante 16 h. A continuación, se enfrió a 90°C. Se añadió 1 g de carbón vegetal activado y la mezcla se dejó enfriar ulteriormente con agitación a 50°C. La mezcla de reacción se filtró sobre Celita. El filtrado (900 ml) se añadió a un matraz de 2000 ml. Se separaron por destilación 400 ml de disolvente a la presión atmosférica. Bajo agitación, se dejó enfriar la mezcla a la temperatura ambiente. Se filtraron los sólidos y se lavaron con 100 ml de agua. El material se secó a vacío a 50°C para proporcionar 156,6 g (91% de rendimiento aislado) del compuesto de fórmula (I) como un sólido blanco.

H-NMR (DMSO-d₆-400 MHz), δ ppm 2,32-2,38 (m, 2 H), 2,48-2,54 (m, 2H), 3,20-3,27 (m, 2H), 12,60 (br s, 2H) C-NMR (DMSO-d₆-100 MHz), δ ppm 40,70, 43,17, 174,27, 213,45, IR (película) cm⁻¹ 3450, 3050, 2900, 1750, 1720, 1480, 1280, 1250, 1220, 1180, 1150.

Ejemplo 2

Preparación del compuesto de fórmula (II)



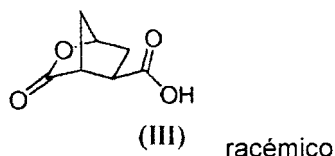
A una suspensión de 32,7 g (0,19 mol) del compuesto de fórmula (I) en 237,5 ml de agua en atmósfera de nitrógeno se añadió 1,0 ml (0,019 mol) de NaOH acuoso al 50% p/p. La mezcla se calentó a 60°C y se añadieron 2,5 g de Rh/C (5% p/p). El matraz de reacción se purgó con hidrógeno y se agitó en atmósfera de hidrógeno hasta que se alcanzó la conversión completa. A continuación la mezcla de reacción moderadamente caliente se filtró sobre Celita. La torta del filtro se lavó dos veces con 10 ml de agua, y el filtrado se añadió a un matraz de reacción de 500 ml. A continuación, se añadieron 60 ml de 4-metil-2-pentanona y se separó el agua por destilación azeotrópica hasta que se alcanzó una temperatura interna de 110°C. La mezcla se enfrió a 50°C. Se añadieron 88 ml de acetona y 151 ml de ácido sulfúrico (95%). La mezcla se agitó a 92°C durante 16 horas. Se filtraron los sólidos y se lavaron dos veces en 10 ml de acetona. A continuación se secaron subsiguientemente a vacío a 50°C para proporcionar 21,84 g (66% de rendimiento aislado) del compuesto de fórmula (II) como un sólido blanco.

H-NMR (D₂O-400 MHz), δ ppm, 1,80-1,86 (m, 1H), 1,94-2,04 (m, 2H), 2,33-2,40 (m, 1H), 3,13 (q, J = 8,5 Hz, 1H), 3,30 (q, J =8,5 Hz, 1H), 4,29-4,40 (m, 1 H).

C-NMR (D₂O-100 MHz), δ ppm, 37,61, 38,09, 44,92, 45,30, 71,67, 178,64, 178,92.

Ejemplo 3

Preparación del compuesto de fórmula (III)



A una suspensión del compuesto de fórmula (II) (50 g, 0,29 moles) en 860 ml de THF, se añadió trietilamina (42,02 ml, 0,30 moles). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente hasta disolución completa de todo el material sólido. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a 0 hasta 5°C. Se añadió gota a gota cloroformiato de etilo (32,72 g, 0,30 moles) y la mezcla se agitó durante una hora más a 0 hasta 5°C. La mezcla de reacción se calentó a 22°C y se agitó durante 5 h más. A continuación, se filtró la mezcla de reacción sobre Celita y los sólidos se lavaron con 25 ml de THF. El filtrado se evaporó a sequedad. Se añadieron al residuo 50 ml de acetato de etilo y la mezcla se agitó a 22°C durante 15 minutos. Los sólidos se filtraron y se lavaron con 10 ml de acetato de etilo frío para proporcionar 21,67 g (rendimiento aislado 48%) del compuesto de fórmula (III) como un sólido blanco.

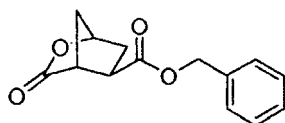
H-NMR (CDCl₃-400 MHz), δ ppm, 1,96 (d, J =10,8 Hz, 1H), 2,27-2,29 (m, 3H), 3,05 (t, J =6,8 Hz, 1H), 3,23 (s, 1H), 5,03 (s, 1H).

C-NMR (CDCl₃-100 MHz) 32,91, 37,87, 39,90, 45,24, 80,25, 167,33, 175,54.

ES 2 345 857 T3

Ejemplo 4

Preparación del compuesto de fórmula (IV)



(IV)

racémico

Se suspendieron 600 mg (3,84 mmol) del compuesto de fórmula (III) (racémico) 0,418 ml (4,03 mmol) de alcohol bencílico, 23,5 mg (0,19 mmol) de DMAP, y 810 mg (4,23 mmol) de EDCI en 38 ml de acetato de etilo. La suspensión se agitó durante una noche a la temperatura ambiente. Se añadieron a continuación 38 ml de agua, se agitó la mezcla bifásica resultante a la temperatura ambiente durante unos cuantos minutos, se dejó decantar luego y se desechó la capa de agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar 993 mg de compuesto bruto de fórmula (IV) como un aceite prácticamente incoloro.

Se purificaron 993 mg del compuesto bruto de fórmula (IV) por cromatografía flash a través de gel de sílice utilizando diisopropiléter-hexano (3:1) como eluyente. Se obtuvieron 834 mg (88% de rendimiento aislado) del compuesto purificado de fórmula (IV) como un aceite incoloro.

Datos físicos: GC-MS: $m/z = 246$ (M+).

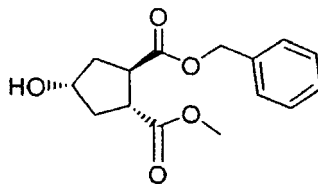
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,94 (d, $J=10,95$ Hz, 1 H) 2,18 (d, $J=10,95$ Hz, 1H) 2,22-2,27 (m, 2H) 2,95-3,00 (m, 1 H) 3,17 (s, 1 H) 4,97 (s, 1 H) 5,18 (s, 2 H) 7,33-7,43 (m, 5 H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ ppm 33,31, 38,01, 39,77, 45,81, 67,31, 80,43, 128,27, 128,58, 128,72, 135,33, 172,37, 176,27.

Se suspendieron 350 g (1,79 mol) de compuesto de fórmula (II) (racémico) y 262,1 ml (1,88 mol) de trietilamina en 5,37 l de THF. La mezcla se enfrió a 0-5°C y se añadieron 179,8 ml (1,88 mol) de cloroformato de etilo durante 1-2 h. La mezcla se agitó a 0-5°C durante 2 h, y luego a la temperatura ambiente durante una noche. A continuación, la mezcla de reacción se filtró y los sólidos se lavaron dos veces con 179 ml de THF. Se destilaron los disolventes del filtrado y se añadieron 4,48 ml de acetato de etilo al residuo de destilación. Se añadieron a la mezcla resultante 194,6 ml (1,88 mol) de alcohol bencílico, 377,6 g (1,97 mol) de EDCI y 10,9 g (89,5 mol) de DMAP. La suspensión resultante se agitó durante una noche a la temperatura ambiente. A continuación, se añadieron 1,79 l de agua y se separaron las dos capas. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a sequedad a vacío. Se obtuvieron 435 g (rendimiento 99%) de compuesto bruto de fórmula (IV) como un aceite amarillo.

Ejemplo 5

Preparación del compuesto de fórmula (V)



(V)

racémico

Se disolvieron 600 g (2,44 mol) de compuesto de fórmula (IV) (racémico) en 10 l de metanol. Se añadieron 122 g de Amberlyst 15 y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a la temperatura ambiente. Se separó por filtración la resina Amberlyst 15 y el filtrado se concentró a vacío para proporcionar 638 g (94% de rendimiento) de compuesto bruto de fórmula (V).

Se disolvieron 300 g (1,22 mol) del compuesto de fórmula (IV) (racémico) en 6 l de metanol, se añadieron 5 ml (0,08 mol) de ácido metanosulfónico y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente hasta desaparición del material de partida (aprox. 2-3 horas). A continuación, se añadieron 90 g de carbonato de sodio previamente disuelto

ES 2 345 857 T3

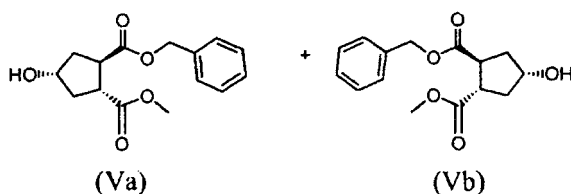
en 0,9 l de agua y la mezcla se concentró a vacío. El residuo se repartió entre 1,2 l de acetato de etilo y 0,6 l de agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. Se obtuvieron 300 g (rendimiento 89%) de compuesto bruto de fórmula (V) como un aceite.

Se purificaron 1,75 g del compuesto bruto de fórmula (V) por HPLC a través de gel de sílice para proporcionar 0,55 g de compuesto purificado de fórmula (V).

GC-MS: $m/z=278$ (M+). H-NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,90-2,02 (m, 2 H) 2,07-2,17 (m, 1 H) 2,24 (ddd, 1 H) 3,14 (s, 1H) 3,17-3,26 (m, 1 H) 3,47 (q, 1 H) 3,65 (s, 3 H) 4,32-4,39 (m, 1 H) 5,13 (br, s., 2 H) 7,26-7,39 (m, 5 H). C-NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 38,50, 39,63, 45,21, 45,33, 52,23, 66,60, 72,56, 127,95, 128,20, 128,53, 135,85, 174,53, 175,72.

Ejemplo 6

Preparación de los compuestos de fórmula (Va) y (Vb)

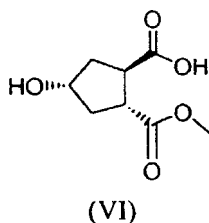


Se eluyeron 749 g de compuesto bruto de fórmula (V) (racémico) a través de Chiralpak AD utilizando heptano/metanol/etanol (70/15/15) como eluyente para dar 369 g de compuesto de fórmula (Va) y 57 g del compuesto de fórmula (Vb).

Los análisis GC, GC-MS y NMR eran idénticos a los del compuesto purificado de fórmula (V) (racémico).

Ejemplo 7

Preparación del compuesto de fórmula (VI)



Se suspendieron 13,92 g (50 mmol) del compuesto de fórmula (Va) y 2,66 g (2,5 mmol) de PdC seco al 10% p/p en 250 ml de THF y la suspensión se agitó en atmósfera de hidrógeno. El catalizador se separó por filtración y se lavó con unos cuantos ml de THF. El filtrado se concentró a vacío para proporcionar 10,80 g (114% de rendimiento bruto) de compuesto bruto de fórmula (VI) como un aceite que solidificó al dejarlo en reposo.

LC-MS: $m/z = 189,1$ (M+H⁺).

H-NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,65-1,73 (m, 1H) 1,74-1,81 (m, 1 H) 1,83-1,92 (m, 1 H) 2,19 (ddd, $J=13,28$, 10,01,5,41 Hz, 1 H) 2,93-3,06 (m, 1 H) 3,13-3,25 (m, 1 H) 3,60 (s, 3 H) 4,08-4,22 (m, 1 H) 4,68 (s, 1 H) 12,27 (s, 1 H),

C-NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 38,38, 39,11, 44,31, 44,45, 51,60, 70,50, 174,43, 175,69.

Se suspendieron 123,9 g (445 mmol) del compuesto de fórmula (Va) y 4,74 g (4,45 mmol) de PdC seco al 10% p/p en 668 ml de THF. La suspensión se agitó en atmósfera de hidrógeno. El catalizador se separó por filtración y se lavó con 228 ml de THF. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se resuspendió en 445 ml de heptano caliente. La concentración se dejó enfriar a la temperatura ambiente y se aislaron 81,25 g (97% de rendimiento) del compuesto de fórmula (VI) como un material blanco cristalino después de filtración y secado.

ES 2 345 857 T3

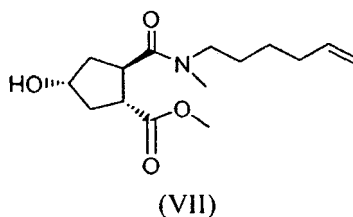
Se suspendieron 11,13 g (40 mmol) del compuesto de fórmula (Va) y 0,85 g (0,8 mmol) de Pd/C al 10% p/p seco en 60 ml de THF. La suspensión se agitó en atmósfera de hidrógeno. El catalizador se separó por filtración y se lavó 3 veces con 15 ml de THF. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se suspendió en 445 ml de acetato de etilo caliente. La suspensión se dejó enfriar a la temperatura ambiente y se aislaron 5,12 g (rendimiento 68%) de compuesto de fórmula (VI) como un material blanco cristalino después de filtración y secado.

Se suspendieron 20,87 g (75 mmol) del compuesto de fórmula (Va) y 3,19 g (0,75 mmol) de Pd/C húmedo al 5% p/p en 113 ml de THF. La suspensión se agitó bien durante una noche en atmósfera de hidrógeno. El catalizador se separó por filtración y se lavó con 19 ml de THF, y se destilaron del filtrado 75 ml de THF. A continuación, se añadieron 38 ml de tolueno y se destilaron 63 ml de disolvente. Finalmente, se añadieron 101 ml de MTBE. La solución prácticamente transparente se sembró con un compuesto cristalino de fórmula (VI). La suspensión se enfrió a -5°C y se agitó durante una noche a -5°C. Se aislaron 9,29 g (rendimiento 66%) de compuesto de fórmula (VI) como un material blanco cristalino después de filtración y secado.

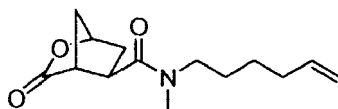
Se suspendieron 6,47 g (23,3 mmol) del compuesto de fórmula (Va) y 1,24 g (1,16 mmol) de Pd/C al 10% p/p seco en 23 ml de DMF. La suspensión se agitó bien durante una noche en atmósfera de hidrógeno. El catalizador se separó por filtración y se lavó con unos cuantos ml de DMF. El filtrado se llevó a un volumen de 50 ml con DMF, y la solución resultante se utilizó en el paso siguiente (acoplamiento amídico con NMHA para la formación del compuesto de fórmula (VII)).

Ejemplo 8

Preparación del compuesto de fórmula (VII)



Se añadieron 303 mg (2,67 mmol) de NMHA, 1,22 ml (6,99 mmol) de base de Hunig y 1,06 g (2,79 mmol) de HATU a una solución del compuesto de fórmula (VI) en DMF (2,33 mmol en 5 ml). La mezcla se agitó durante 2 h a la temperatura ambiente, y se eliminaron luego a vacío DMF y otras materias volátiles. El residuo se redisolvió en una mezcla MeTHF-agua (5 ml de cada uno). Se añadieron 1,5 ml de HCl concentrado, se separaron las capas, y la capa acuosa se extrajo con 5 ml de MeTHF. Se combinaron las capas orgánicas, se secaron sobre carbonato de potasio y sulfato de magnesio, se filtraron y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash a través de gel de sílice utilizando acetato de etilo como eluyente. Se obtuvieron 373 mg (rendimiento 44%) del compuesto de fórmula (VII) como un aceite amarillo claro. Los análisis NMR y GC-MS demostraron el compuesto siguiente como impureza:



GC-MS: $m/z = 283$ (M^+)

H-NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,23-1,31 (m, 1 H) 1,33-1,40 (m, 1H) 1,40-1,48 (m, 1 H) 1,51-1,63 (m, 2 H) 1,66-1,76 (m, 1 H) 1,80-1,91 (m, 1 H) 2,02 (q, $J=7,18$ Hz, 1 H) 2,07 (q, $J=7,18$ Hz, 1 H) 2,15-2,24 (m, 1 H) 2,80 y 2,99 (2 s-rotámeros, 3 H,) 3,13-3,22 (m, 1 H) 3,25-3,33 y 3,33-3,41 (2 m-rotámeros, 2 H) 3,49 (q, $J=8,43$ Hz, 1 H) 3,57 (s, 3 H) 4,16 (s, 1 H) 4,71 (t, 1 H) 4,91-5,09 (m, 2 H) 5,73-5,87 (m, 1 H).

C-NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ ppm (mezcla de rotámeros) 25,23 y 25,28, 26,00 y 27,61, 32,83 y 32,87, 33,20 y 34,62, 28,24 y 38,25, 39,33 y 40,13, 41,27 y 41,69, 44,92 y 45,11, 46,62, 48,67, 51,49, 70,77 y 70,81, 114,74 y 114,98, 138,38 y 138,60, 172,99 y 173,05, 174,65 y 174,68.

Se suspendieron 9,41 g (50 mmol) del compuesto de fórmula (VI), 5,94 g (52,5 mmol) de NMHA y 10,54 g (55 mmol) de EDCI en 89 ml de THF. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a la temperatura ambiente. Se añadieron 100 ml de MeTHF y la mezcla se lavó sucesivamente con 50 ml de agua, 50 ml de HCl acuoso 0,5 M, 50 ml de NaOH acuosa 0,5 M y 50 ml de agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. Se obtuvieron 7,54 g (rendimiento 53%) de compuesto bruto de fórmula (VII) como un aceite amarillo.

Se purificaron 3,94 g de compuesto bruto de fórmula (VII) por cromatografía flash a través de gel de sílice utilizando acetato de etilo como eluyente para dar 1,92 g de compuesto purificado de fórmula (VII). El análisis GC demostró una pureza de > 95%.

Se disolvieron 14,11 g (75 mmol) del compuesto de fórmula (VI), 8,91 g (78,8 mmol) de NMHA y 20,40 g (82,3 mmol) de EEDQ en 75 ml de THF. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a reflujo. Se añadieron 1,27 g (11,3 mmol) de NMHA y 2,78 g (11,3 mmol) de EEDQ y el reflujo se prolongó durante una noche. Se destilaron 63 ml de disolvente, y se añadieron 75 ml de xileno, 75 ml de agua y 13,5 ml de HCl concentrado. Se separaron las capas y la capa orgánica se lavó con 37,5 ml de agua y se concentró a vacío, para obtener 22,47 g (106% de rendimiento bruto) de compuesto bruto de fórmula (VII) como un aceite anaranjado claro, y se utilizaron en el paso siguiente tal como se obtuvo. El análisis LC demostró que la impureza principal era algo de xileno residual.

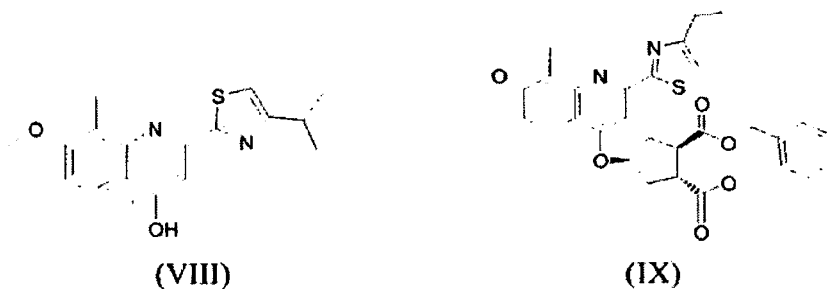
Se suspendieron 1,0 g (5,3 mmol) del compuesto de fórmula (VI) y 1,2 g (5,8 mmol) de EDCI en 10 ml de diclorometano. La suspensión se agitó a la temperatura ambiente hasta obtención de una solución (aprox. 15 min). A continuación, se añadieron 0,63 g (5,6 mmol) de NMHA y 6 mg (0,05 mmol) de DMAP y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a la temperatura ambiente. A continuación se añadieron 10 ml de acetato de etilo y la mezcla se lavó con HCl acuoso 2M, y a continuación con salmuera. La capa orgánica se concentró a vacío, para obtener 0,94 g (rendimiento 63%) de compuesto bruto de fórmula (VII) como un aceite amarillo. El análisis NMR demostró que se trataba de un producto puro.

Se disolvieron 300 mg (1,6 mmol) del compuesto de fórmula (VI) y 180 mg (1,6 mmol) de NMHA en 5 ml de acetonitrilo. A continuación, se añadieron 0,6 g (1,6 mmol) de HBTU y 0,8 ml (4,8 mmol) de DIPEA, y la mezcla se agitó durante 2 h a la temperatura ambiente. A continuación se añadieron 20 ml de acetato de etilo y la mezcla se lavó con HCl acuoso 2M, y a continuación con salmuera. La capa orgánica se concentró a vacío. Se obtuvieron 1,07 g (51% de rendimiento) de compuesto bruto de fórmula (VII) como un aceite pardo.

Se disolvieron 40,0 g (0,21 mol) del compuesto de fórmula (VI), 28 g (0,24 mol) de NMHA y 63 g (0,26 mol) de EEDQ en 400 ml de THF. La mezcla se agitó a reflujo hasta reacción completa, se diluyó luego con 400 ml de MTBE y se lavó sucesivamente con 2 x 100 ml de HCl acuoso 1M, 100 ml de NaOH acuoso 1M y 50 ml de salmuera. La capa orgánica se concentró a vacío para dar 80 g de compuesto bruto de fórmula (VII) utilizado en el paso siguiente tal como se obtuvo.

Ejemplo 9

Preparación del compuesto de fórmula (IX)



Se disolvieron 1,7 g (5,6 mmol) del compuesto de fórmula (Va) en 25 ml de tolueno. La solución se concentró a vacío hasta sequedad a fin de eliminar cualesquiera trazas de agua o disolvente alcohólico residual. Se añadieron al residuo 1,57 g (5 mmol) del compuesto de fórmula (VIII), 1,77 g (6,75 mmol) de trifenilfosfina y 25 ml de THF. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadieron gota a gota 1,24 ml (6,75 mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a 0°C, y luego a la temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron 0,5 ml (0,5 mmol) de NaOH 1M acuoso para destruir el exceso de reactivo de Mitsunobu. A continuación, se concentró la mezcla a vacío hasta sequedad y el residuo se eluyó a través de gel de sílice con acetato de etilo como eluyente. El producto pre-purificado se suspendió en 10 ml de metanol hirviendo, y la suspensión se enfrió a la temperatura ambiente, se agitó durante una noche a la temperatura ambiente y luego durante 1 h a 0°C. Se obtuvieron 2,05 g (71% de rendimiento) de compuesto purificado de fórmula (IX) como un polvo blanco después de filtración de la suspensión y secado.

Datos físicos: pf: 125,1°C; $[\alpha]_D^{25}$: -9,1°; LC-MS: m/z = 575 ($[M + H]^+$);

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,33 (d, *J*=6,80 Hz, 6 H) 2,21-2,34 (m, 2 H) 2,41 (dd, 1 H) 2,58 (s, 3 H) 2,59-2,66 (m, 1 H) 3,14 (hept, 1 H) 3,38 (ddd, 1 H) 3,55 (dt, *J*=10,58, 7,93 Hz, 1 H) 3,64 (s, 3 H) 3,95 (s, 3 H) 4,98 y 5,06 (AB, *J*=12,34 Hz, 2H) 5,37 (s, 1 H) 7,14-7,19 (m, 2 H) 7,22-7,28 (m, 3 H) 7,38 (d, *J*=9,32 Hz, 1 H) 7,45 (d, *J*=3,78 Hz, 2 H) 7,88 (d, *J*=9,32 Hz, 1H);

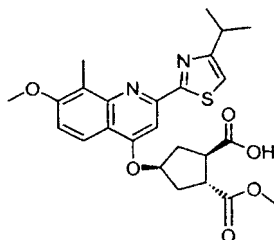
ES 2 345 857 T3

C-NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,77, 22,30, 30,40, 35,10, 35,93, 44,66, 45,02, 51,90, 56,08, 66,00, 78,70, 95,35, 112,83, 115,50, 116,07, 120,07, 120,25, 127,60, 127,91, 128,25, 135,80, 147,86, 151,17, 157,96, 160,31, 164,27, 168,64, 173,12, 173,86.

Se disuelven 20,75 g (74,5 mmol) de compuesto de fórmula (Va), 26,25 g (71 mmol) de compuesto de fórmula (VIII) y 28 g (110 mmol) de trifenilfosfina en 391 ml de tolueno. Se separan por destilación 50 ml de tolueno a fin de eliminar cualesquiera trazas de agua o disolvente alcohólico residual. La mezcla se enfría a 0°C y se añaden gota a gota 21,58 g (110 mmol) de DIAD. La mezcla de reacción se agita durante 2 h a 0°C. Se añaden 7,1 ml de agua para definir el exceso del reactivo de Mitsunobu. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 10 minutos y se separan luego por filtración los sub-productos de Mitsunobu y se lavan con 25 ml de tolueno. El filtrado y las capas de lavado se concentran a vacío y el residuo aceitoso caliente se diluye con 355 ml de metanol. La mezcla se enfría 0°C y se agita luego durante una noche a 0°C. Se obtienen 30,6 g (75% de rendimiento) de compuesto de fórmula (IX) como un polvo blanco después de filtración de la suspensión y secado.

Ejemplo 10

Preparación del compuesto de fórmula (X)



(X)

Se disolvieron 1,50 g (2,61 mmol) del compuesto de fórmula (IX) y 1,25 ml (7,83 mmol) de trietilsilano en 2,6 ml de THF. Se añadieron 29,3 mg (0,13 mmol) de acetato de paladio y la mezcla se agitó durante una noche a reflujo. La mezcla se enfrió a la temperatura ambiente. A continuación, se añadieron 150 mg de Norit A *Supra*, 150 mg de Dicalita y 0,2 ml de HCl acuoso 1N, y la mezcla se calentó a reflujo durante 2-3 horas. La mezcla se filtró en caliente y el filtrado se concentró a vacío hasta sequedad. El residuo se suspendió en 2 ml de metanol hirviente. La suspensión se enfrió a 0°C y se agitó ulteriormente durante 1-2 h. Se obtuvieron 800 mg (rendimiento 63%) de compuesto de fórmula (X) como un polvo blanco después de filtración y secado.

Datos físicos: pf: 161,3°C; LC-MS: m/z = 483 ([M-H]⁻);

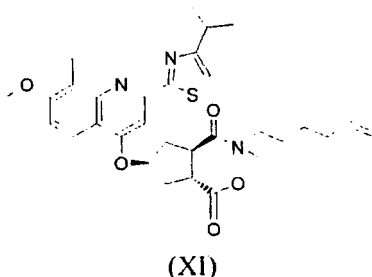
H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,34 (d, $J=7,05$ Hz, 6 H) 2,19-2,30 (m, 2 H) 2,38 (dd, $J=13,85$, 7,81 Hz, 1H) 2,58 (s, 3 H) 2,60 (ddd, $J=9,88$, 4,85, 4,66 Hz, 1 H) 3,15 (hept, 1 H) 3,23 (ddd, 1 H) 3,49 (ddd, $J=10,70$, 7,93, 7,81 Hz, 1H) 3,67 (s, 3 H) 3,96 (s, 3 H) 5,34 (s, 1H) 7,40 (d, $J=9,32$ Hz, 1 H) 7,44 (d, $J=0,76$ Hz, 1H) 7,46 (s, 1 H) 7,96 (d, $J=9,06$ Hz, 1H) 12,47 (s, 1H);

C-NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,77, 22,30, 30,40, 35,35, 36,06, 44,57, 45,09, 51,84, 56,05, 78,72, 95,30, 112,77, 115,44, 116,12, 120,07, 120,36, 147,83, 151,18, 157,94, 160,42, 164,25, 168,65, 174,11, 174,74.

Se disolvieron 4,48 g (7,79 mmol) del compuesto de fórmula (IX), 3,74 ml (23,37 mmol) de trietilsilano y 87 mg (0,39 mmol) de acetato de paladio en 8 ml de MeTHF. La mezcla se agitó durante una noche a reflujo. La mezcla se enfrió a 60°C. Se añadieron 220 mg de Norit A *Supra*, 220 mg de dicalita, 0,52 ml de agua y 0,6 ml de HCl concentrado, y la mezcla se calentó a reflujo durante 1-2 horas. La mezcla se enfrió a 50-55°C, se filtró y se lavó el sólido con 8 ml de MeTHF. Se combinaron el filtrado y el lavado y la solución resultante (15,4 g de solución-25% p/p de compuesto de fórmula (X)) se utilizó en el paso siguiente.

Ejemplo 11

Preparación del compuesto de fórmula (XI)



Se añadieron 11,49 g (34,58 mmol) del compuesto de fórmula (VIII) y 9,52 g (36,30 mmol) de trifenilfosfina a una solución del compuesto de fórmula (VII) en tolueno (34,58 mmol del compuesto de fórmula (VII) para 184,86 g de solución). Se separaron por destilación 64 ml de disolvente a fin de eliminar las trazas de agua y/o alcoholes, y la mezcla se enfrió luego a 0°C. Se añadieron 7,2 ml (36,30 mmol) de DIAD. La mezcla se agitó durante 2 horas a 0°C. Después del análisis, se añadieron cantidades adicionales de trifenilfosfina (0,9 g, 3,46 moles) y DIAD (0,68 ml, 9,46 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó ulteriormente a 0°C durante una hora, después de lo cual se dejó calentar a la temperatura ambiente durante 15 horas con agitación. La mezcla se enfrió luego y se agitó ulteriormente durante 1-2 horas a 0°C, después de lo cual el material sólido precipitado se separó por filtración y se lavó con 17 ml de tolueno (la solución consiste principalmente en óxido de trifenilfosfina, 18 g de peso húmedo). Se destilaron 140 ml de disolvente del filtrado y se añadieron 103,7 ml de n-butanol. La destilación se continuó y se separaron por destilación 88 ml de disolventes, después de los cuales se enfrió la mezcla a 80°C y se añadieron 103,7 ml de isopropanol y 1,73 g de dicalita. La mezcla se filtró en caliente. El filtrado se enfrió a 30°C, se sembró con el compuesto de fórmula (XI), se enfrió y se agitó a 0°C durante 56 horas. La mezcla se filtró, se lavó la torta del filtro con 10,4 ml de isopropanol frío y el producto se secó a 70°C a vacío. Rendimiento: 15,00 g (71%).

Datos físicos: pf: 130,7°C; [α]_D: -12,6°; LC-MS: m/z = 580 ([M + H]⁺), H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, mezcla de rotámeros) δ ppm 1,19 (m, 2 H-un rotámero) 1,34 (d, J=6,80 Hz, 6 H) 1,36-1,43 (m, 4H-un rotámero) 1,46-1,61 (m, 2 H-un rotámero) 1,76-1,87 (m, 1H) 1,92 (q, J=6,80 Hz, 2 H-un rotámero) y 2,07 (q, J=6,88 Hz, 2 H-un rotámero) 2,20-2,40 (m, 2 H) 2,58 (s, 3 H) 2,71-2,78 (m, 1H) 2,79 (s, 3 H-un rotámero) y 2,98 (s, 3 H-un rotámero) 3,14 (hept, J=6,75 Hz, 1 H) 3,21-3,52 (m, 4 H) 3,62 (s, 3 H) 3,62-3,70 (m, 1H) 3,96 (s, 3 H) 4,86 (dd, J=10,20, 0,88 Hz, 1 H-un rotámero) 4,92 (dd, J=18,13, 1,51 Hz, 1H-un rotámero) 4,96 (dd, J=11,08, 1,00 Hz, 1H-un rotámero) 5,03 (dd, J=17,12, 1,51 Hz, 1H-un rotámero) 5,33 (s, 1 H) 5,68 (ddt, J=17,12, 10,32, 6,74 Hz, 1H-un rotámero) y 5,81 (ddt, J=17,00, 10,20, 6,68 Hz, 1H-un rotámero) 7,40-7,48 (m, 3 H) 8,03 (d, J=8,81 Hz, 1 H-un rotámero) y 8,04 (d, J=9,06 Hz, 1 H-un rotámero)

C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, mezcla de rotámeros) δ ppm 9,77, 22,26, 22,80, 25,14, 25,23, 25,90, 27,56, 30,40, 32,75, 32,86, 33,12, 34,61, 35,68, 35,73, 36,21, 36,76, 42,20, 42,61, 44,92, 45,19, 46,67, 48,58, 51,62, 51,65, 56,06, 78,23, 78,30, 95,35, 95,39, 112,77, 112,86, 114,61, 114,89, 115,47, 116,13, 116,17, 119,99, 120,03, 120,50, 120,56, 138,41, 138,49, 147,83, 147,85, 151,19, 151,20, 157,98, 158,00, 160,55, 160,58, 164,22, 168,64, 168,67, 171,93, 173,95, 174,10.

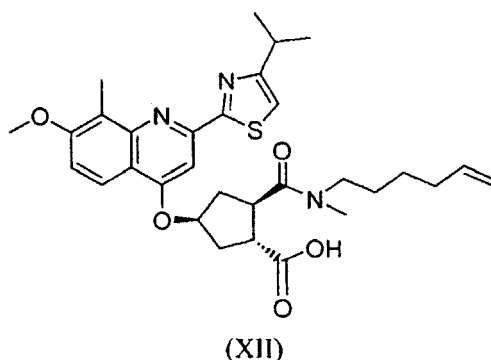
Se disolvieron 730 mg (1,51 mmol) del compuesto de fórmula (X) y 213 mg (1,88 mmol) de NMHA en una mezcla THF-MeTHF (3 ml + 3 ml). La mezcla se calentó a 50°C. Se añadieron luego 465 mg (1,88 mmol) de EEDQ y la mezcla se agitó durante una noche a 50°C. Se añadieron 43 mg (0,38 mmol) de NMHA y 93 mg (0,38 mmol) de EEDQ, y la mezcla se agitó durante 2 días a 50°C. La mezcla se concentró a vacío, se redisolvió luego en 3 ml de MeTHF y se lavó sucesivamente con 6 ml de HCl 1N acuoso, 3 ml de agua y 1,5 ml de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. Se separó el sólido por filtración y el filtrado se concentró a sequedad a vacío. Se obtuvieron 0,95 g de compuesto bruto de fórmula (XI) como un sólido blanquecino.

El sólido bruto se resuspendió en 6 ml de heptano hirviendo. La suspensión se enfrió a la temperatura ambiente y se agitó ulteriormente durante una noche a la temperatura ambiente. Se obtuvieron 710 mg (81% de rendimiento) de compuesto purificado de fórmula (XI) como un polvo blanco después de filtración y secado.

Se añadieron 1,23 g (10,9 mmol) de NMHA y 2,69 g (10,9 mmol) de EEDQ a 15,4 g de solución al 25% p/p de compuesto de fórmula (X) en MeTHF (7,8 mmol de compuesto de fórmula (X)). La mezcla se agitó durante una noche a 50°C y se enfrió luego a la temperatura ambiente. A continuación, se añadieron 28 ml de agua, 3,1 ml de HCl concentrado y 10 ml de tolueno, se separaron las capas resultantes y la capa orgánica se lavó con 16 ml de agua. La capa orgánica se trató con 2,38 g de alúmina básica, 1,94 g de dicalita y 1,01 g de Norit A *Supra*, y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se suspendió en 51 ml de heptano. La suspensión se agitó durante una noche a la temperatura ambiente y luego 2 h a 0°C. Se obtuvieron 2,25 g (50% de rendimiento) del compuesto de fórmula (XI) después de filtración y secado.

Ejemplo 12

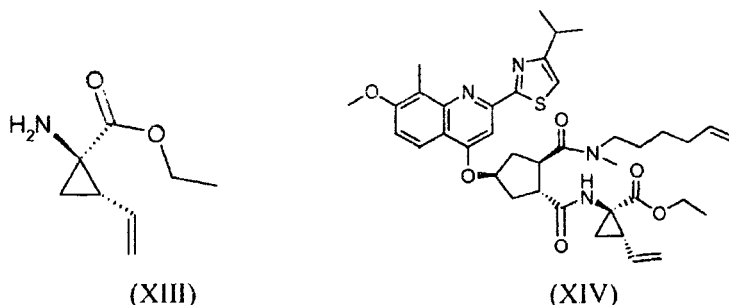
Preparación del compuesto de fórmula (XII)



Se disolvieron 600 mg (1,03 mmol) del compuesto de fórmula (XI) en 4,1 ml de THF, y se añadieron luego 45,6 mg (1,1 mmol) de LiOH·H₂O disuelto previamente en 1 ml de agua. La mezcla resultante se agitó 2-3 horas a la temperatura ambiente. Los análisis LC y LC-MS demostraron la conversión prácticamente completa del compuesto de fórmula (XI) en compuesto de fórmula (XII). Esta solución se utilizó en el paso siguiente tal como se obtuvo. Datos físicos: LC-MS: m/z = 564 ([M-H]⁻).

Ejemplo 13

Preparación del compuesto de fórmula (XIV)



Se añadieron 1,14 mmol del compuesto de fórmula (XIII) y 294 mg (1,19 mmol) de EEDQ a 1,03 mmol del compuesto de fórmula (XII) como sal de Li en solución en THF-agua (4,1 ml + 1 ml). La mezcla se agitó durante una noche a la temperatura ambiente. A continuación, se añadieron 2,1 ml de tolueno y 1,5 ml de HCl acuoso 1 N. Se separaron las dos capas y la capa orgánica se lavó sucesivamente con 0,52 ml de agua, 1,55 ml de NaOH acuoso 1 N, 0,52 ml de agua, y 0,52 ml de salmuera. La capa orgánica se secó luego sobre sulfato de sodio. Se separaron los sólidos por filtración y el filtrado se concentró a sequedad a vacío. Se obtuvieron 698 mg (96% de rendimiento) del compuesto bruto de fórmula (XIV) como un compuesto vítreo. Los análisis NMR y LC exhibieron una pureza > 90%.

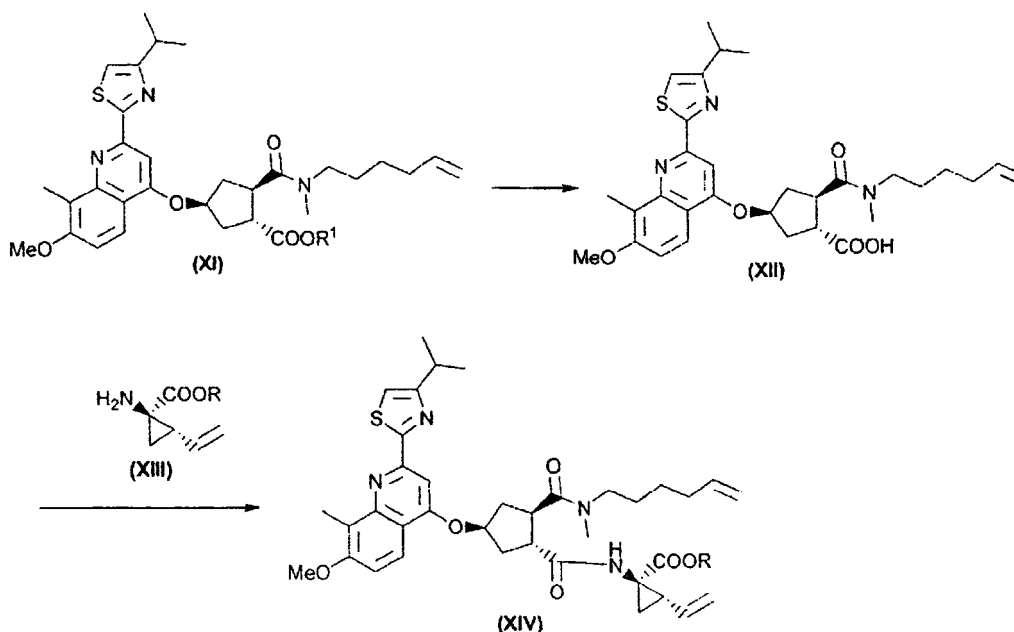
Datos físicos: LC-MS: m/z = 703 ([M + H]⁺).

H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆-mezcla de rotámeros) δ ppm 0,87 (t, *J*=7,30 Hz, 1H) 1,06-1,19 (m, 3 H) 1,19-1,31 (m, 2 H) 1,33 (d, *J*=6,80 Hz, 6 H) 1,35-1,45 (m, 2 H) 1,46-1,66 (m, 2 H) 1,84-2,00 (m, 2 H) 2,00-2,18 (m, 3 H) 2,25-2,36 (m, 1H) 2,58 (s, 3H) 2,64-2,77 (m, 1 H) 2,80 (s, 3 H-un rotámero) 3,00 (s, 3 H-un rotámero) 3,08-3,30 (m, 2 H) 3,34-3,52 (m, 3 H) 3,97 (s, 3 H) 3,98-4,12 (m, 2 H) 4,82-5,13 (m, 3 H) 5,18-5,37 (m, 2 H) 5,55-5,86 (m, 2 H) 7,39-7,50 (m, 3 H) 8,06 (t, *J*=8,94 Hz, 1 H) 8,59 (s, 1H-un rotámero) 8,73 (s, 1H-un rotámero).

C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆-mezcla de rotámeros) δ ppm 9,79, 13,80, 13,96, 13,99, 14,12, 14,53, 18,59, 22,21, 22,30, 25,25, 25,32, 26,02, 27,64, 30,40, 32,07, 32,14, 32,81, 33,19, 34,64, 34,68, 36,31, 36,76, 36,95, 36,98, 42,28, 46,01, 46,43, 46,74, 48,74, 56,10, 60,33, 60,51, 60,59, 78,73, 78,80, 95,34, 95,38, 112,67, 112,76, 114,67, 114,88, 115,47, 116,20, 116,23, 117,34, 120,03, 120,05, 120,59, 120,62, 134,13, 134,18, 138,41, 138,49, 147,85, 151,22, 157,98, 158,0, 160,75, 164,25, 168,66, 168,69, 169,82, 169,85, 172,48, 172,51, 173,66, 173,83.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar el compuesto de fórmula (XIV), partiendo de un compuesto intermedio (XI), que se hidroliza al ácido (XII), que se acopla a su vez con el éster del ácido ciclopropilamino (XIII) para obtener el producto final deseado (XIV), como se reseña en el esquema de reacción siguiente:



en donde R es C₁₋₄alquilo, y R¹, independientemente de R, es también C₁₋₄alquilo.

2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula (XI) se hace reaccionar con un hidróxido de metal alcalino, para obtener un compuesto de fórmula (XII), o su sal de metal alcalino; y en donde el compuesto de fórmula (XII) o una sal del mismo, se hace reaccionar ulteriormente con el compuesto de fórmula (XIII), o una sal del mismo, y un agente de acoplamiento amídico, para obtener un compuesto de fórmula (XIV).

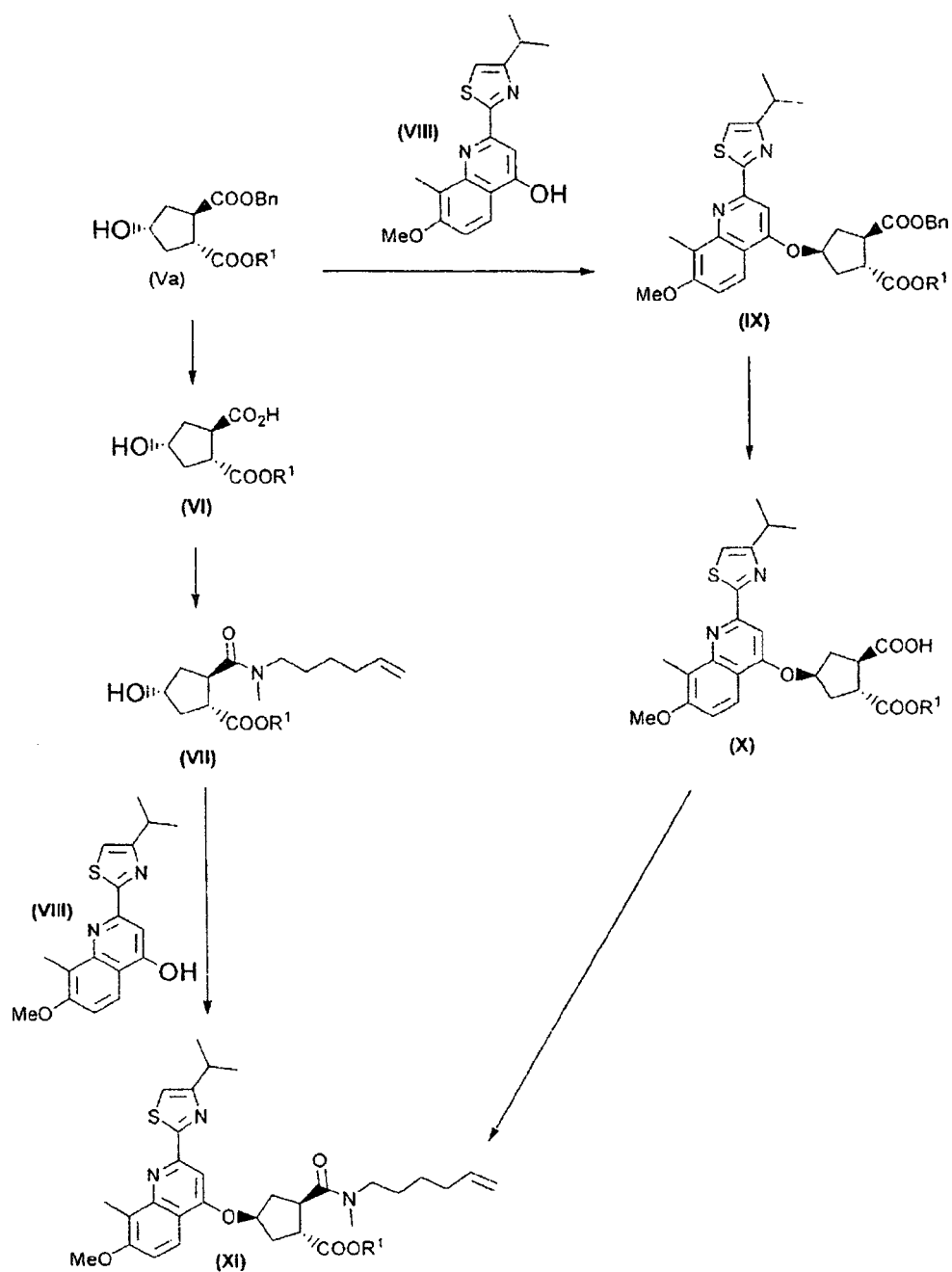
3. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (XI), o una sal del mismo, partiendo de un bis-éster de hidroxyciclopentilo de fórmula (Va), por

(a) reacción del bis-éster de hidroxyciclopentilo de fórmula (Va) con un quinolinol sustituido con tiazolilo (VIII) en una reacción de formación de éter, obteniéndose así un bis-éster de quinoliniloxyciclopentilo de fórmula (IX), en donde el grupo éster que está en posición cis con respecto al grupo éter en el bis-éster de quinoliniloxi-ciclopentilo de fórmula (IX) se escinde selectivamente para dar un ácido mono-carboxílico (X), que se acopla a su vez con una alquenilamina en una reacción de formación de amida, obteniéndose así el producto final deseado de fórmula (XI); o bien por

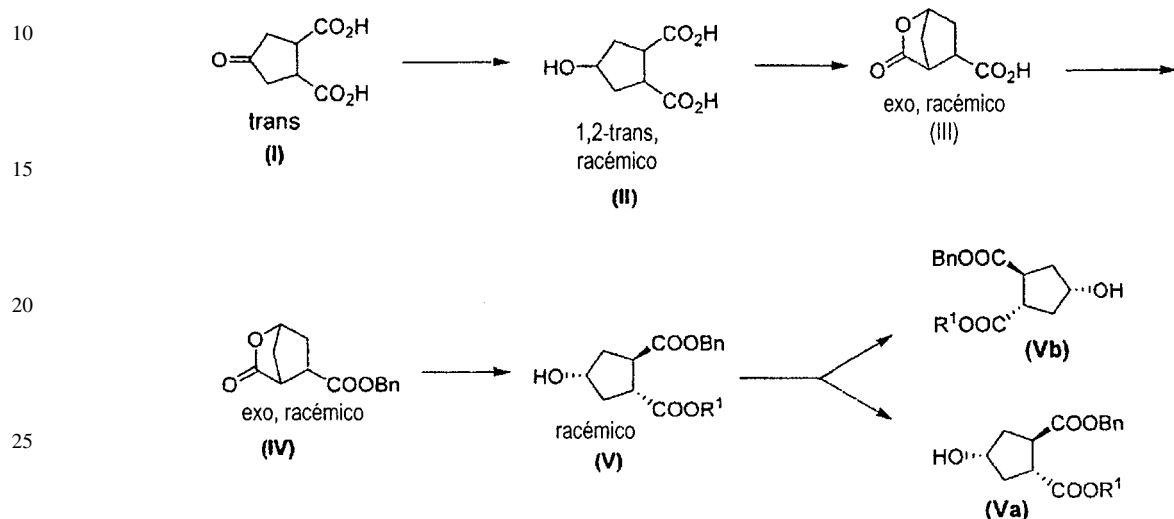
(b) conversión selectiva del bis-éster de hidroxyciclopentilo de fórmula (Va) en el ácido monocarboxílico (VI), que se acopla a su vez con una alquenilamina en una reacción de formación de amida para obtener hidroxyciclopentilamida (VII), que se hace reaccionar a su vez con un quinolinol (VIII) sustituido con tiazolilo, obteniéndose así el producto final deseado de fórmula (XI);

como se reseña en el esquema de reacción siguiente,

en donde R^1 representa C_{1-4} alquilo:



4. Un proceso para preparación del compuesto intermedio (Va), a partir de ácido 4-oxociclopentil-1,2-bis-carboxílico (I), por reducción de la función ceto a un alcohol, obteniéndose así el ácido 4-hidroxi-ciclopentil-1,2-bis-carboxílico (II), que se cicla a su vez para dar la lactona bicíclica (III), en donde el grupo ácido carboxílico en la lactona bicíclica (III) se esterifica con alcohol bencílico obteniéndose así el éster bencílico de la lactona (IV), en donde la lactona se abre y el grupo ácido carboxílico así formado se esterifica con un C₁₋₄alcohol obteniéndose así el bis-éster de hidroxyciclopentilo de fórmula (V), que se resuelve a su vez en los estereoisómeros (Vb) y (Va); como se reseña en el esquema de reacción siguiente, en donde R¹ representa C₁₋₄alquilo:



5. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto (XI) se prepara de acuerdo con el proceso de acuerdo con la reivindicación 3.

6. El proceso de acuerdo con la reivindicaciones 3 ó 5, en donde el compuesto (Va) se prepara de acuerdo con el proceso según la reivindicación 4.

7. El proceso para preparar el compuesto de fórmula (XIV) o de fórmula (XI) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3, 5 ó 6, en donde el compuesto de fórmula (IX) o de fórmula (XI) se obtiene por reacción del compuesto de fórmula (Va), o respectivamente de fórmula (VII), con el compuesto de fórmula (VIII), en presencia de un azodicarboxilato de fórmula R'OOC-N=N-COOR', una fosfina de fórmula R''₃P, y un disolvente orgánico; en donde

R' representa etilo o isopropilo o t-butilo;

R'' representa, cada uno independientemente, fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo; y en donde el compuesto de fórmula (VII) o de fórmula (XI) se obtiene por reacción de un compuesto de fórmula (VI), o respectivamente un compuesto de fórmula (X), con N-metilhex-5-enilamina (NMHA) y un agente de acoplamiento amídico en un disolvente inerte en la reacción; y en donde el compuesto de fórmula (VI) o el compuesto de fórmula (X) se obtiene por reacción del compuesto de fórmula (Va), o respectivamente el compuesto de fórmula (IX), con un agente reductor, en un disolvente inerte en la reacción.

8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el agente de acoplamiento amídico se selecciona de EEDQ, IIDDQ, EDCI, DCC, o 1,3-diisopropilcarbodiimida; y en donde el agente reductor es hidrógeno en presencia de un catalizador metálico, o en donde el agente reductor es ácido fórmico o una sal del mismo, o una mezcla de ácido fórmico y una sal del mismo, trietilsilano, t-butildimetilsilano, fenilsilano, o poli(metilhidrosiloxano) opcionalmente en presencia de una base.

9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el agente reductor es hidrógeno en presencia de un catalizador metálico; la base es una triC₁₋₄alquilamina; y el disolvente orgánico se selecciona de THF, MeTHF, ácido acético, tolueno, o cualquier mezcla de los mismos.

10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el catalizador se selecciona de paladio sobre carbón vegetal, dióxido de paladio sobre carbón vegetal, acetato de paladio, o cloruro de paladio.

11. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 ó 6, en donde el compuesto de fórmula (Va) se obtiene por separación de la mezcla (V) por una separación quiral.

12. El proceso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la separación quiral se realiza por cromatografía quiral en columna.

13. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 ó 6, en donde el compuesto de fórmula (V) se obtiene por reacción de un compuesto de fórmula (IV) con C₁₋₄alcohol y un catalizador ácido; y en donde el compuesto de fórmula (IV) se obtiene por reacción de un compuesto de fórmula (III) con alcohol bencílico; en presencia de un agente de acoplamiento; o en presencia de un cloroformiato de C₁₋₄alquilo de la fórmula ClCOOR", en donde R" es C₁₋₄alquilo, tal como metilo, etilo, 1-propilo, 1-butilo, 2-butilo, y una base orgánica.

14. El proceso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el agente de acoplamiento se selecciona de EDCI, DCC, y diisopropilcarbodiimida.

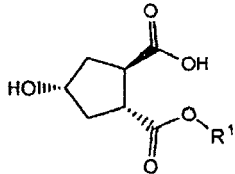
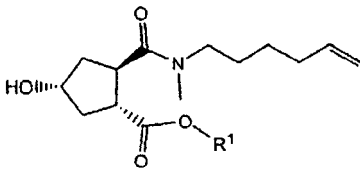
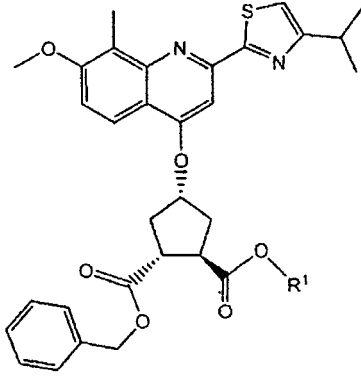
15. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 ó 6, en donde el compuesto de fórmula (III), o una sal del mismo, se obtiene por reacción de un compuesto de fórmula (II) o una sal del mismo, con un cloroformiato de C₁₋₄alquilo de la fórmula ClCOOR", en donde R" es como se define en la reivindicación 20; en presencia de una base orgánica; y en donde el compuesto de fórmula (II) se obtiene por reacción de un compuesto de fórmula (I) con hidrógeno en presencia de un catalizador metálico, opcionalmente en presencia de una base.

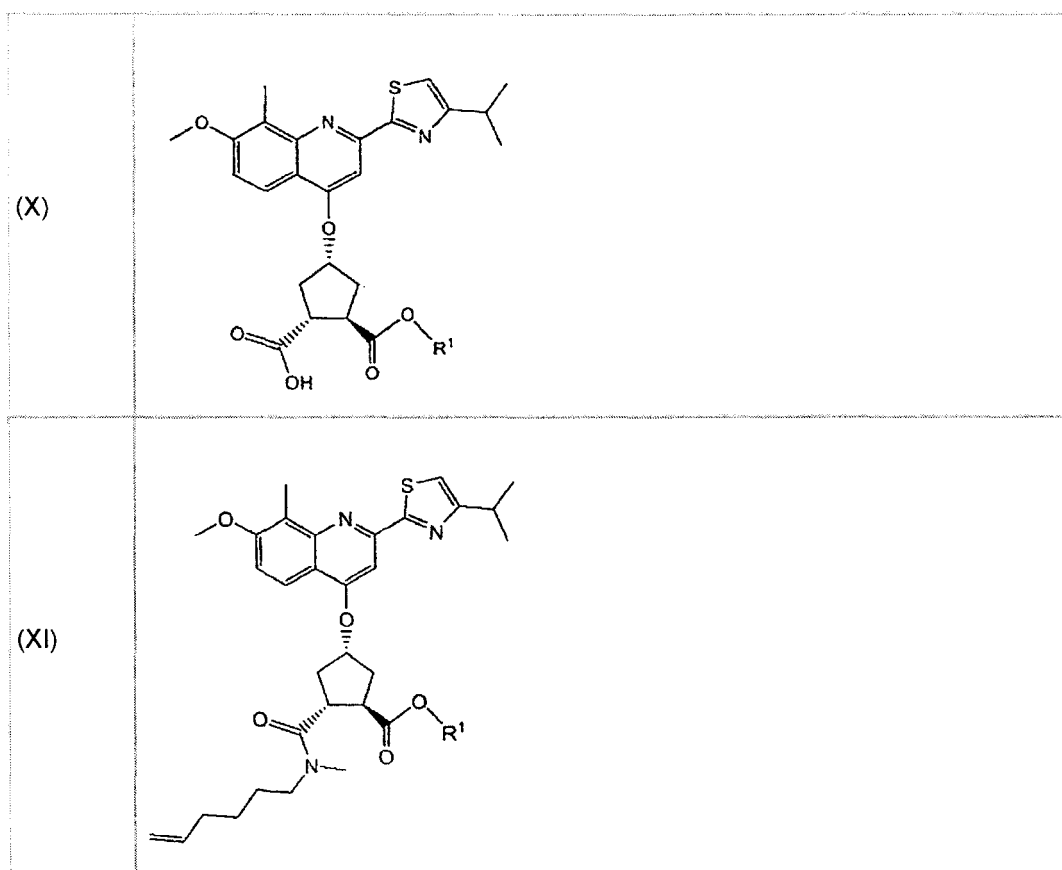
16. El proceso de acuerdo con la reivindicación 15, en donde el catalizador se selecciona de rodio sobre carbón vegetal, rodio sobre alúmina, platino sobre carbón vegetal, o platino sobre alúmina, y en donde la base se selecciona de hidróxido de sodio, alúmina, y una triC₁₋₄alquilamina.

17. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en donde R¹ es metilo.

18. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en donde R es etilo.

19. El compuesto de fórmula (VI), (VII), (IX), (X) o (XI) representado en la tabla siguiente, en donde R¹ es C₁₋₄alquilo:

(VI)	
(VII)	
(IX)	



20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 19, en donde R¹ es metilo.