

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 991 258**

51 Int. Cl.:

C07D 487/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.06.2020** **PCT/US2020/039164**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.12.2020** **WO20263848**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.06.2020** **E 20832011 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2024** **EP 3986400**

54 Título: **Procedimientos y productos intermedios para producir compuestos de diazaespiro-lactama**

30 Prioridad:

24.06.2019 US 201962865840 P

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

03.12.2024

73 Titular/es:

**NAUREX INC. (100.0%)
1 N. Waukegan Road
North Chicago, IL 60064, US**

72 Inventor/es:

**DINH, DANNY, T.;
PERRAULT, WILLIAM, R. y
DIKER, KHALID**

74 Agente/Representante:

QUIRÓS MARÍN, María

ES 2 991 258 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimientos y productos intermedios para producir compuestos de diazaespiro-lactama

5 Campo técnico

El objeto descrito en el presente documento se refiere a procedimientos para producir compuestos de diazaespiro-lactama.

10 Antecedentes

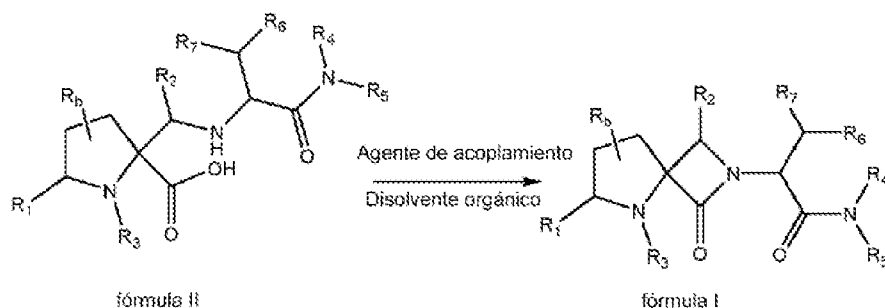
Se cree que el receptor de N-metil-D-aspartato (receptor de NMDA) desempeña un papel principal en la plasticidad sináptica que subyace a muchas funciones cognitivas superiores, tales como adquisición de memoria, retención y aprendizaje, así como en determinadas rutas cognitivas y en la percepción del dolor. El receptor de NMDA también parece estar implicado en un amplio espectro de trastornos del SNC. Por tanto, se cree que los moduladores del receptor de NMDA pueden proporcionar beneficios farmacéuticos.

El documento U.S. 9.512.134 divulga moduladores de receptor de NMDA que pueden ser útiles para tratar, por ejemplo, la depresión. Sigue existiendo una necesidad de procedimientos económicos y sencillos para la preparación de los compuestos de diazaespiro-lactama descritos en el presente documento.

El documento WO 2019/152696, que es técnica anterior de acuerdo con el artículo 54(3) del CPE, los documentos WO2014/120783 WO 2017/201285, WO 2017/201283 y US 2015/336969 divulgan moduladores de receptor de NMDA de espiro-lactama y la producción de los mismos.

25 Sumario

En un aspecto (aspecto 1), se proporciona un procedimiento de producción de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El procedimiento comprende poner en contacto un compuesto de fórmula II y un agente de acoplamiento en un disolvente orgánico para obtener un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



35 en las que:

R_b se selecciona de H, halógeno, ciano y alquilo C_1-C_6 ;

R_1 es H o alquilo C_1-C_6 ;

40 R_2 es H o alquilo C_1-C_6 ;

R_3 se selecciona de alquilo C_1-C_6 y $C(O)OR_8$;

45 R_8 se selecciona de alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_{10} , y $-CH_2-$ cicloalquilo C_3-C_{10} , en el que el cicloalquilo C_3-C_{10} está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres grupos seleccionados de alquilo C_1-C_3 ;

50 R_4 y R_5 se seleccionan independientemente de H, alquilo C_1-C_6 , X, y -alquileo C_1-C_6-X , en el que X se selecciona de:

(i) cicloalquilo C_3-C_6 ;

55 (ii) heteroarilo que incluye desde 5 hasta 6 átomos de anillo en el que uno, dos, o tres de los átomos de anillo se seleccionan independientemente de N, NH, N(alquilo C_1-C_3), O, y S;

(iii) heterociclilo que incluye desde tres hasta seis átomos de anillo en el que 1, 2, o 3 de los átomos de anillo se seleccionan independientemente de N, NH, N(alquilo C₁-C₃), O, y S; y

(iv) fenilo;

en los que el cicloalquilo C₃-C₆, heterociclilo, heteroarilo, y fenilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, hidroxilo, y alcóxido C₁-C₆;

o R₄ y R₅ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo que incluye desde 4 hasta 6 átomos de anillo; en los que el heterociclilo no incluye más de dos heteroátomos de anillo (incluyendo el átomo de nitrógeno unido a R₄ y R₅), y el segundo heteroátomo de anillo, cuando está presente, se selecciona independientemente de -N-alquilo C₁-C₆, O y S; y en los que el heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, y alcóxido C₁-C₆;

R₆ se selecciona de -OH, alcóxido C₁-C₆, -OC(O)-alquilo C₁-C₆, y -OC(O)fenilo; y

R₇ es H o alquilo C₁-C₆.

A continuación se indican algunos ejemplos de realizaciones no limitativos.

Ejemplo de realización 1: Procedimiento según el aspecto 1, en el que el agente de acoplamiento comprende una carbodiimida opcionalmente junto con 1-hidroxibenzotriazol (HOBt).

Ejemplo de realización 2: Procedimiento según el ejemplo de realización 1, en el que el agente de acoplamiento comprende una carbodiimida seleccionada de dicitlohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIC), y clorhidrato de etil-(N',N'-dimetilamino)propilcarbodiimida (EDC).

Ejemplo de realización 3: Procedimiento según el aspecto 1, en el que el agente de acoplamiento comprende al menos uno seleccionado de hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP), hexafluorofosfato de (7-azabenzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyAOP), hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio (PyBrOP), cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (BOP-Cl), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), tetrafluoroborato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TATU), hexafluorofosfato de O-(6-clorobenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HCTU), tetrafluoroborato de O-[(etoxicarbonil)cianometilenamino]-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TOTU), hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenamino)dimetilamino-morfolino-carbenio (COMU), tetrafluoroborato de O-(N-succinimidil)-1,1,3,3-tetrametil-uronio (TSTU), tetrafluoroborato de O-(5-norborneno-2,3-dicarboximido)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TNTU), tetrafluoroborato de O-(1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TPTU), tetrafluoroborato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(3,4-dihidro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-il)uranio (TDBTU), hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametilcloroformamidinio (TCFH), 3-(dietilfosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona (DEPBT), y carbonildiimidazol (CDI).

Ejemplo de realización 4: Procedimiento según el aspecto 1, en el que el agente de acoplamiento comprende un halofosfato de di-alquilo C₁-C₆, un haluro dialquil-fosfínico, o anhídrido de ácido propanofosfónico.

Ejemplo de realización 5: Procedimiento según el ejemplo de aspecto 1, en el que el agente de acoplamiento comprende clorofosfato de dietilo.

Ejemplo de realización 6: Procedimiento según cualquiera del aspecto 1 y los ejemplos de realizaciones 1 a 5, en el que el agente de acoplamiento se usa junto con una base orgánica.

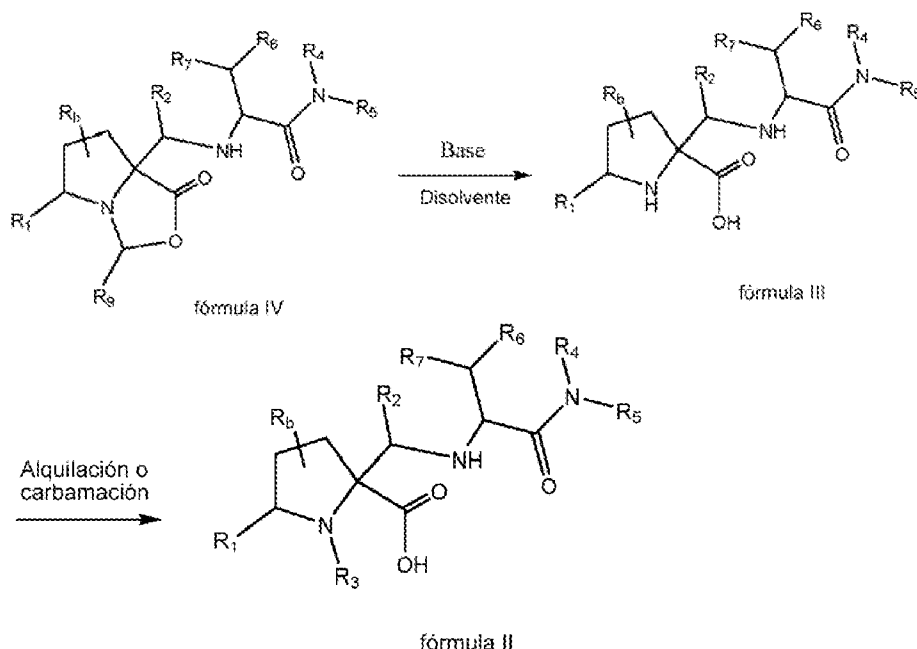
Ejemplo de realización 7: Procedimiento según el ejemplo de realización 6, en el que la base orgánica comprende una amina.

Ejemplo de realización 8: Procedimiento según el ejemplo de realización 7, en el que la base orgánica comprende trietilamina, N,N-diisopropiletilamina (DIPEA), o 4-dimetilaminopiridina (DMAP).

Ejemplo de realización 9: Procedimiento según uno cualquiera del aspecto 1 y los ejemplos de realizaciones 1 a 8, en el que el procedimiento se lleva a cabo en un disolvente orgánico que comprende dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), N-metil-2-pirrolidona (NMP), acetonitrilo (MeCN), diclorometano (DCM), tetrahidrofurano (THF), o 2-metiltetrahidrofurano (2-MeTF).

Ejemplo de realización 10: Procedimiento según el ejemplo de realización 9, en el que el disolvente orgánico comprende THF.

Ejemplo de realización 11: Procedimiento según uno cualquiera del aspecto 1 y los ejemplos de realizaciones 1 a 10, que comprende además poner en contacto un compuesto de fórmula IV con una base en un disolvente para obtener un compuesto de fórmula III, en el que el compuesto de fórmula III se pone posteriormente en contacto con un agente alquilante o agente de carbamación para obtener un compuesto de fórmula II, en el que R_b , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , y R_7 son tal como se describieron en el aspecto 1, y R_9 es $-\text{CCl}_3$:



Ejemplo de realización 12: Procedimiento según el ejemplo de realización 11, en el que la base comprende una amina.

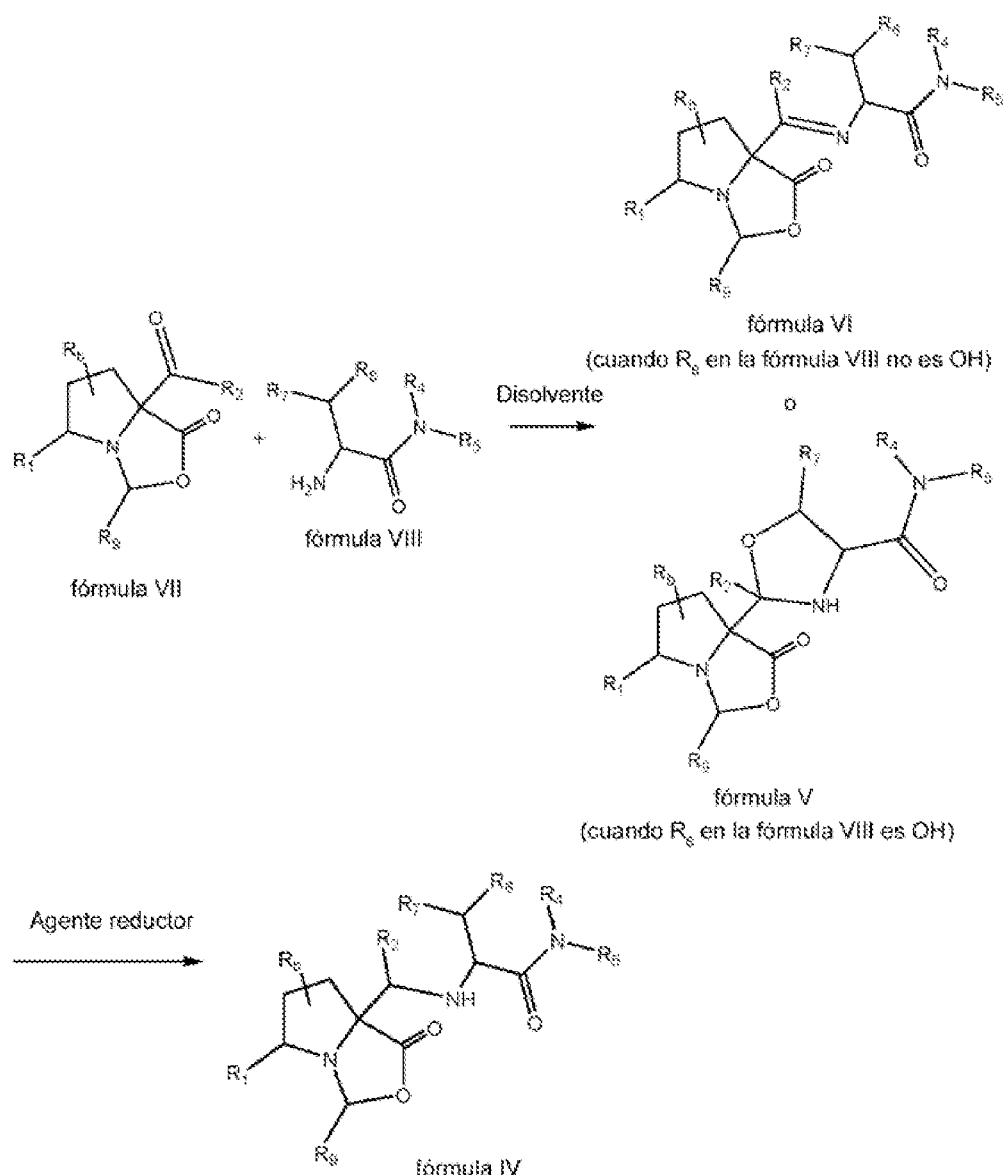
Ejemplo de realización 13: Procedimiento según el ejemplo de realización 12, en el que la base comprende una amina seleccionada de trietilamina y DIPEA.

Ejemplo de realización 14: Procedimiento según uno cualquiera de los ejemplos de realizaciones 11 a 13, en el que el disolvente es un disolvente acuoso.

Ejemplo de realización 15: Procedimiento según uno cualquiera de los ejemplos de realizaciones 11 a 14, en el que el disolvente acuoso comprende una mezcla de agua con acetonitrilo, una mezcla de agua con THF, una mezcla de agua con 2-MetF, una mezcla de agua con metanol, una mezcla de agua con etanol, una mezcla de agua con isopropanol, una mezcla de agua con DMF, o una mezcla de agua con DMSO.

Ejemplo de realización 16: Procedimiento según uno cualquiera de los ejemplos de realizaciones 11 a 15, en el que el agente alquilante es haluro de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ y el agente de carbamación es dicarbonato de di- R_8 , en el que R_8 es tal como se definió en el ejemplo de realización 1.

Ejemplo de realización 17: Procedimiento según uno cualquiera del aspecto 1 y los ejemplos de realizaciones 1 a 16, que comprende además poner en contacto un compuesto de fórmula VII con una amina de fórmula VIII para obtener un producto condensado de fórmula V o VI, que posteriormente se pone en contacto con un agente reductor para obtener un compuesto de fórmula IV, en el que R_b , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , y R_7 son tal como se definieron en el aspecto 1, R_9 es tal como se definió en el ejemplo de realización 11:



Ejemplo de realización 18: Procedimiento según el ejemplo de realización 17, en el que el disolvente para la reacción de condensación comprende diclorometano, dimetilformamida, tetrahidrofurano, o acetonitrilo.

Ejemplo de realización 19: Procedimiento según el ejemplo de realización 17, en el que el disolvente para la reacción de condensación comprende tolueno.

Ejemplo de realización 20: Procedimiento según uno cualquiera de los ejemplos de realizaciones 17 a 19, en el que, antes de ponerlo en contacto con el agente reductor, no se aísla el compuesto de fórmula V o VI.

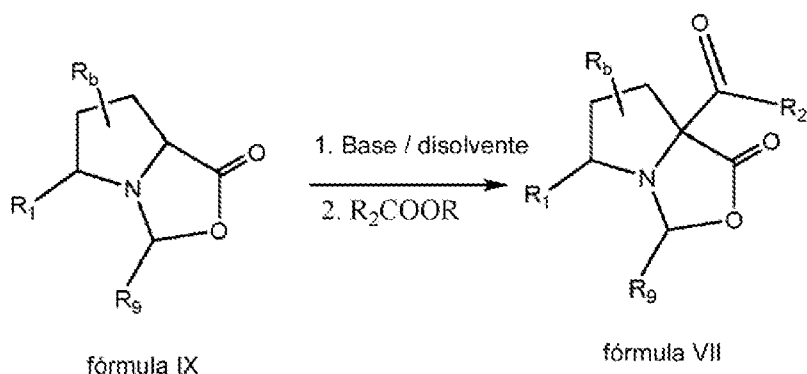
Ejemplo de realización 21: Procedimiento según uno cualquiera de los ejemplos de realizaciones 17 a 20, en el que el agente reductor comprende un borohidruro.

Ejemplo de realización 22: Procedimiento según el ejemplo de realización 21, en el que el agente reductor comprende un borohidruro seleccionado de borohidruro de sodio, borohidruro de litio, borohidruro de calcio, borohidruro de magnesio, triacetoxiborohidruro de sodio ($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$), NBu_4BH_4 , NaCNBH_3 , y $\text{NMe}_4\text{BH}(\text{OAc})_3$.

Ejemplo de realización 23: Procedimiento según el ejemplo de realización 22, en el que el agente reductor comprende triacetoxiborohidruro de sodio ($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$).

Ejemplo de realización 24: Procedimiento según uno cualquiera del aspecto 1 y los ejemplos de realizaciones 1 a 23, que comprende además poner en contacto un compuesto de fórmula IX con una base que se sabe en la técnica que desprotona el carbono α junto a un carbonilo (CO) en un disolvente, lo cual va seguido posteriormente por adición de

R_2COOR para obtener el compuesto de fórmula VII, en el que R es metilo o etilo, R_b , R_1 , y R_2 son tal como se definieron en el aspecto 1 y R_9 es tal como se definió en el ejemplo de realización 11:



Ejemplo de realización 25: Procedimiento según el ejemplo de realización 24, en el que la desprotonación se lleva a cabo a una temperatura por debajo de 0 °C.

Ejemplo de realización 26: Procedimiento según el ejemplo de realización 25, en el que la desprotonación se lleva a cabo a una temperatura de -80 a -20 °C.

Ejemplo de realización 27: Procedimiento según uno cualquiera de los ejemplos de realizaciones 24 a 26, en el que la base comprende diisopropilamida de litio.

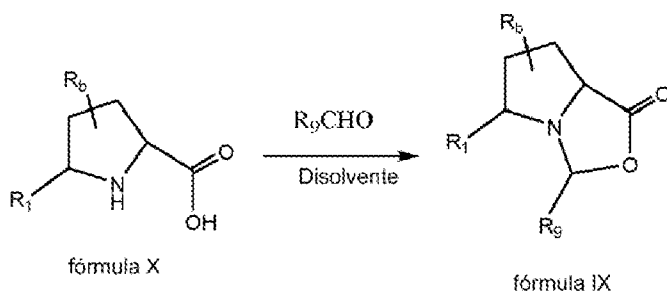
Ejemplo de realización 28: Procedimiento según uno cualquiera de los ejemplos de realizaciones 24 a 27, en el que el disolvente comprende tolueno opcionalmente mezclado con metil terc-butil éter (MTBE), THF opcionalmente mezclado con tolueno o MTBE, o 2-MetF opcionalmente mezclado con tolueno o MTBE.

Ejemplo de realización 29: Procedimiento según uno cualquiera de los ejemplos de realizaciones 24 a 28, en el que se añade $R_2C(O)OR$ a la fórmula IX desprotonada a una temperatura por debajo de 0 °C.

Ejemplo de realización 30: Procedimiento según el ejemplo de realización 29, en el que se añade $R_2C(O)OR$ a la fórmula IX desprotonada a una temperatura de -80 a -20 °C.

Ejemplo de realización 31: Procedimiento según el ejemplo de realización 30, en el que se añade $R_2C(O)OR$ a la fórmula IX desprotonada a una temperatura de aproximadamente -60 °C.

Ejemplo de realización 32: Procedimiento según uno cualquiera del aspecto 1 y los ejemplos de realizaciones 1 a 31, que comprende además poner en contacto un compuesto de fórmula X con un aldehído R_9CHO , o hidrato del mismo, para obtener un compuesto de fórmula IX, en el que R_b y R_1 son tal como se definieron en el aspecto 1 y R_9 es tal como se definió en el ejemplo de realización 11:



Ejemplo de realización 33: Procedimiento según el ejemplo de realización 32, en el que el disolvente usado para obtener el compuesto de fórmula IX comprende THF, acetonitrilo, o tolueno.

Ejemplo de realización 34: Procedimiento según uno cualquiera del aspecto 1 y los ejemplos de realizaciones 1 a 33, en el que:

R_b se selecciona de H, halógeno, ciano y alquilo C_1-C_6 ;

R_1 es H o alquilo C_1-C_6 ;

R₂ es H o alquilo C₁-C₆;

R₃ se selecciona de alquilo C₁-C₆ y C(O)OR₈;

R₈ se selecciona de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, y -CH₂-cicloalquilo C₃-C₁₀, en el que el cicloalquilo C₃-C₁₀ está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres grupos seleccionados de alquilo C₁-C₃;

R₄ y R₅ se seleccionan independientemente de H y alquilo C₁-C₆; o R₄ y R₅ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo que incluye desde 4 hasta 6 átomos de anillo; en los que el heterociclilo no incluye más de dos heteroátomos de anillo (incluyendo el átomo de nitrógeno unido a R₄ y R₅), y el segundo heteroátomo de anillo, cuando está presente, se selecciona independientemente de N-alquilo C₁-C₆, O y S; y en los que el heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, y alcoilo C₁-C₆;

R₆ se selecciona de -OH, alcoilo C₁-C₆, -OC(O)-alquilo C₁-C₆, y -OC(O)fenilo;

R₇ es H o alquilo C₁-C₆; y

R₉ se selecciona de CCl₃.

Ejemplo de realización 35: Procedimiento según el ejemplo de realización 34, en el que R₁ y R₂ son H.

Ejemplo de realización 36: Procedimiento según el ejemplo de realización 34, en el que cada uno de R₁, R₂, R₄, y R₅ es H.

Ejemplo de realización 37: Procedimiento según uno cualquiera de los ejemplos de realizaciones 34 a 36, en el que R₆ es OH.

Ejemplo de realización 38: Procedimiento según uno cualquiera de los ejemplos de realizaciones 34 a 37, en el que R₇ es alquilo C₁-C₆.

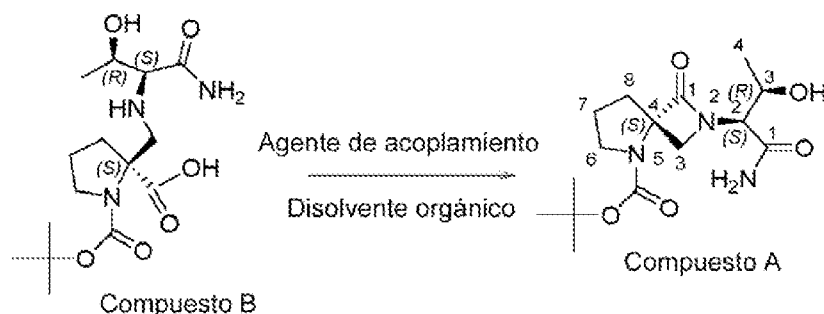
Ejemplo de realización 39: Procedimiento según el ejemplo de realización 38, en el que R₇ es metilo.

Ejemplo de realización 40: Procedimiento según uno cualquiera de los ejemplos de realizaciones 34 a 39, en el que R₃ es OC(O)R₈.

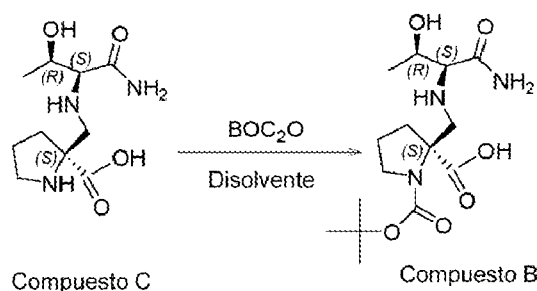
Ejemplo de realización 41: Procedimiento según el ejemplo de realización 40, en el que R₈ es alquilo C₁-C₆.

Ejemplo de realización 42: Procedimiento según el ejemplo de realización 41, en el que R₈ es butilo terciario.

Ejemplo de realización 43: Procedimiento según el aspecto 1, en el que el procedimiento produce (S)-2-((2S,3R)-1-amino-3-hidroxi-1-oxobutan-2-il)-1-oxo-2,5-diazaespiro[3,4]octano-5-carboxilato de terc-butilo ("compuesto A"), y que comprende poner en contacto el compuesto B y un agente de acoplamiento en un disolvente orgánico para obtener el compuesto A, en el que el agente de acoplamiento comprende un agente reconocido en la técnica para acoplar una amina y ácido carboxílico para formar un enlace amida:



y en el que el compuesto B se obtiene poniendo en contacto el compuesto C con dicarbonato de di-terc-butilo (BOC₂O) en un disolvente orgánico:



Ejemplo de realización 44: Procedimiento según el ejemplo de realización 43, en el que el agente de acoplamiento comprende una carbodiimida opcionalmente junto con 1-hidroxibenzotriazol (HOBt).

Ejemplo de realización 45: Procedimiento según el ejemplo de realización 44, en el que el agente de acoplamiento comprende una carbodiimida seleccionada de dicitohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIC), y clorhidrato de etil-(N',N'-dimetilamino)propilcarbodiimida (EDC).

Ejemplo de realización 46: Procedimiento según el ejemplo de realización 43, en el que el agente de acoplamiento comprende hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP), hexafluorofosfato de (7-azabenzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyAOP), hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio (PyBrOP), cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (BOP-Cl), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), tetrafluoroborato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TATU), hexafluorofosfato de O-(6-clorobenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HCTU), tetrafluoroborato de O-[(etoxicarbonil)cianometilnamino]-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TOTU), hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenamino)dimetilamino-morfolino-carbenio (COMU), tetrafluoroborato de O-(N-succinimidil)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TSTU), tetrafluoroborato de O-(5-norborneno-2,3-dicarboximido)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TNTU), tetrafluoroborato de O-(1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TPTU), tetrafluoroborato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(3,4-dihidro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-il)uranio (TDBTU), hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametilcloroformamidinio (TCFH), 3-(dietilfosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona (DEPBT), o carbonildiimidazol (CDI).

Ejemplo de realización 47: Procedimiento según el ejemplo de realización 43, en el que el agente de acoplamiento comprende un halofosfato de di-alquilo C₁-C₆, un haluro dialquil-fosfínico, o anhídrido de ácido propanofosfónico.

Ejemplo de realización 48: Procedimiento según el ejemplo de realización 47, en el que el agente de acoplamiento comprende clorofosfato de dietilo.

Ejemplo de realización 49: Procedimiento según uno cualquiera de los ejemplos de realizaciones 43 a 48, en el que el agente de acoplamiento se usa junto con una base orgánica.

Ejemplo de realización 50: Procedimiento según el ejemplo de realización 49, en el que la base orgánica comprende una amina.

Ejemplo de realización 51: Procedimiento según el ejemplo de realización 50, en el que la base orgánica comprende trietilamina, N,N-diisopropiletilamina (DIPEA), o 4-dimetilaminopiridina (DMAP).

Ejemplo de realización 52: Procedimiento según el ejemplo de realización 51, en el que la base orgánica comprende trietilamina.

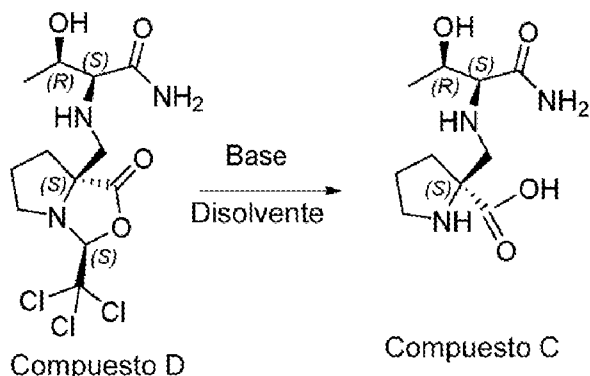
Ejemplo de realización 53: Procedimiento según uno cualquiera de los ejemplos de realizaciones 43 a 52, en el que el disolvente orgánico usado para preparar el compuesto A comprende dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), N-metil-2-pirrolidona (NMP), acetonitrilo (MeCN), diclorometano (DCM), tetrahidrofurano (THF), o 2-metiltetrahidrofurano (2-MetF).

Ejemplo de realización 54: Procedimiento según el ejemplo de realización 53, en el que el disolvente comprende THF.

Ejemplo de realización 55: Procedimiento según uno cualquiera de los ejemplos de realizaciones 43 a 54, en el que el disolvente usado para preparar el compuesto B comprende acetonitrilo, metanol, etanol, isopropanol, MTBE, tolueno, acetona, CH₂Cl₂, THF, 2-MetF, agua, y mezclas de los mismos.

Ejemplo de realización 56: Procedimiento según uno cualquiera de los ejemplos de realizaciones 43 a 55, que

comprende además poner en contacto el compuesto D con una base en un disolvente para obtener el compuesto C:



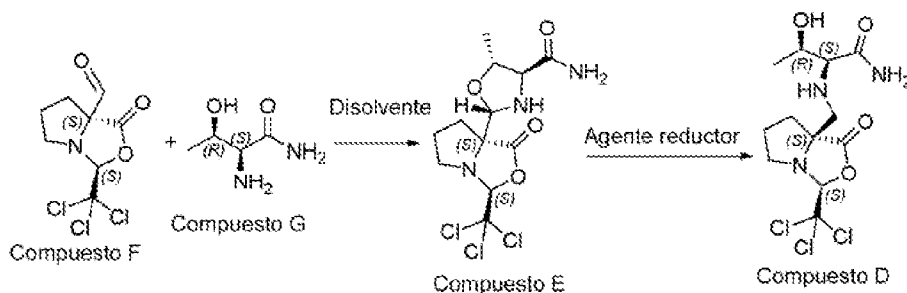
5 Ejemplo de realización 57: Procedimiento según el ejemplo de realización 56, en el que la base comprende una amina.

Ejemplo de realización 58: Procedimiento según el ejemplo de realización 57, en el que la base comprende trietilamina o DIPEA.

10 Ejemplo de realización 59: Procedimiento según uno cualquiera de los ejemplos de realizaciones 55 a 58, en el que el disolvente es un disolvente acuoso.

15 Ejemplo de realización 60: Procedimiento según el ejemplo de realización 59, en el que el disolvente acuoso comprende una mezcla de agua con acetonitrilo, una mezcla de agua con THF, una mezcla de agua con 2-MetF, una mezcla de agua con metanol, una mezcla de agua con etanol, una mezcla de agua con isopropanol, una mezcla de agua con DMF, o una mezcla de agua con DMSO.

20 Ejemplo de realización 61: Procedimiento según uno cualquiera de los ejemplos de realizaciones 43 a 60, que comprende además condensar el compuesto F con el compuesto G para obtener el compuesto E, que posteriormente se pone en contacto con un agente reductor para obtener el compuesto D:



25 Ejemplo de realización 62: Procedimiento según el ejemplo de realización 61, en el que el disolvente para la reacción de condensación comprende diclorometano.

Ejemplo de realización 63: Procedimiento según el ejemplo de realización 61, en el que el disolvente para la reacción de condensación comprende tolueno.

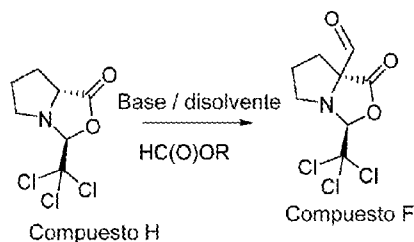
30 Ejemplo de realización 64: Procedimiento según uno cualquiera de los ejemplos de realizaciones 61 a 63, en el que el agente reductor comprende un borohidruro.

35 Ejemplo de realización 65: Procedimiento de cualquiera del ejemplo de realización 64, en el que el agente reductor comprende un borohidruro seleccionado de borohidruro de sodio, borohidruro de litio, borohidruro de calcio, borohidruro de magnesio, triacetoxiborohidruro de sodio ($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$), NBu_4BH_4 , NaCNBH_3 , y $\text{NMe}_4\text{BH}(\text{OAc})_3$.

Ejemplo de realización 66: Procedimiento según uno cualquiera de los ejemplos de realizaciones 61 a 65, en el que, antes de ponerlo en contacto con el agente reductor, no se aísla el compuesto E.

40 Ejemplo de realización 67: Procedimiento según uno cualquiera de los ejemplos de realizaciones 43 a 66, que comprende además poner en contacto el compuesto H con una base que se sabe en la técnica que desprotona el carbono α junto a un carbonilo (CO) en un disolvente, lo cual va seguido posteriormente por contacto con HCOOR ,

en el que R es metilo o etilo, para obtener el compuesto F:



5 Ejemplo de realización 68: Procedimiento según el ejemplo de realización 67, en el que la desprotonación se lleva a cabo a una temperatura por debajo de 0 °C.

Ejemplo de realización 69: Procedimiento según el ejemplo de realización 68, en el que la desprotonación se lleva a cabo a una temperatura de -80 a -20 °C.

10 Ejemplo de realización 70: Procedimiento según el ejemplo de realización 69, en el que la desprotonación se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente -45 °C.

15 Ejemplo de realización 71: Procedimiento según uno cualquiera de los ejemplos de realizaciones 67 a 70, en el que la base comprende diisopropilamida de litio.

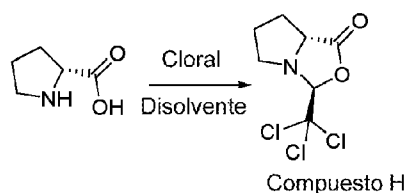
Ejemplo de realización 72: Procedimiento según uno cualquiera de los ejemplos de realizaciones 67 a 71, en el que el disolvente comprende metil terc-butil éter (MTBE), tolueno opcionalmente mezclado con MTBE, THF opcionalmente mezclado con tolueno, THF opcionalmente mezclado con MTBE, 2-MetF opcionalmente mezclado con tolueno, o 2-MetF opcionalmente mezclado con MTBE.

Ejemplo de realización 73: Procedimiento según uno cualquiera de los ejemplos de realizaciones 67 a 72, en el que se añade HC(O)OR al compuesto H desprotonado a una temperatura por debajo de 0 °C.

25 Ejemplo de realización 74: Procedimiento según el ejemplo de realización 73, en el que se añade HC(O)OR al compuesto H desprotonado a una temperatura de -80 a -20 °C.

Ejemplo de realización 75: Procedimiento según el ejemplo de realización 74, en el que se añade HC(O)OR al compuesto H desprotonado a una temperatura de aproximadamente -60 °C.

30 Ejemplo de realización 76: Procedimiento según uno cualquiera de los ejemplos de realizaciones 43 a 75, que comprende además poner en contacto D-prolina con cloral para obtener el compuesto H:



35 Ejemplo de realización 77: Procedimiento según el ejemplo de realización 76, en el que el disolvente usado para obtener el compuesto H comprende THF, 2-MetF, acetonitrilo, tolueno, diclorometano, cloroformo, o MTBE.

40 Ejemplo de realización 78: Procedimiento según el ejemplo de realización 77, en el que el disolvente usado para obtener el compuesto H comprende acetonitrilo.

Descripción detallada

I. Definiciones

45 Tal como se usa en el presente documento, el término "alqueno" se refiere a un hidrocarburo lineal o ramificado, insaturado, que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono, tal como un grupo lineal o ramificado de 2-6 ó 3-4 átomos de carbono, denominado en el presente documento, por ejemplo, alqueno C₂-C₆, y alqueno C₃-C₄, respectivamente. Los grupos alqueno a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, vinilo, alilo, butenilo, pentenilo, etc.

El término "alquilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a un hidrocarburo lineal o ramificado,

saturado, tal como un grupo lineal o ramificado de 1 a 6, de 1 a 4, o de 1 a 3 átomos de carbono, denominado en el presente documento alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₄, y alquilo C₁-C₃, respectivamente. Los grupos alquilo a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 3-metil-2-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 2-metil-1-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, etc.

El término "alcoxilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado unido a un oxígeno (alquil-O-). Los grupos alcoxilo a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, grupos alcoxilo de 1-6 o de 2 a 6 átomos de carbono, denominados en el presente documento alcoxilo C₁-C₆, y alcoxilo C₂-C₆, respectivamente. Los grupos alcoxilo a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a metoxilo, etoxilo, isopropoxilo, etc.

El término "alquilen" tal como se usa en el presente documento se refiere a un hidrocarburo lineal o ramificado, saturado, bivalente, tal como un grupo lineal o ramificado de 1 a 6, de 1 a 4, o de 1 a 3 átomos de carbono, denominado en el presente documento alquilen C₁-C₆, alquilen C₁-C₄, y alquilen C₁-C₃, respectivamente. Los grupos alquilen a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-), propileno (-CH₂CH₂CH₂-), e isopropileno (-CH₂CH(CH₃)).

El término "alquinilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a un hidrocarburo lineal o ramificado, insaturado, que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono, tal como un grupo lineal o ramificado de 2-6, o 3-6 átomos de carbono, denominado en el presente documento alquinilo C₂-C₆, y alquinilo C₃-C₆, respectivamente. Los grupos alquinilo a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, metilpropinilo, etc.

El término "cicloalquilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo hidrocarbonado monocíclico saturado o parcialmente insaturado (no aromático) de, por ejemplo, 3-6, o 4-6 carbonos, denominado en el presente documento, por ejemplo, "cicloalquilo C₃-C₆" o "cicloalquilo C₄-C₆", y derivado de un cicloalcano. Los grupos cicloalquilo a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ciclohexano, ciclohexeno, ciclopentano, ciclobutano, ciclopropano o ciclopentano.

El término "haloalquilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado, saturado, en el que uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo están sustituidos por uno o más halógenos independientemente seleccionados. El término "haloalquilo" abarca grupos alquilo en los que todos los átomos de hidrógeno del grupo alquilo están sustituidos por halógenos independientemente seleccionados (algunas veces denominados grupos "perhalo"alquilo). Los grupos haloalquilo a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, CH₂F, CH₂CH₂Cl, CF₃, CHFCH₂Cl.

El término "heteroarilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a un sistema de anillo monocíclico, aromático, de 4-6 miembros, que contiene uno o más heteroátomos, por ejemplo de uno a tres heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno, y azufre. Cuando sea posible, dicho anillo de heteroarilo puede estar unido al radical adyacente a través de carbono o nitrógeno. Los ejemplos de anillos de heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, furano, tiofeno, pirrol, tiazol, oxazol, isotiazol, isoxazol, imidazol, pirazol, triazol, piridina, y pirimidina.

Los términos "heterociclilo" o "grupo heterocíclico" tal como se usan en el presente documento se refieren a estructuras de anillo saturadas o parcialmente insaturadas (pero no aromáticas), de 4 a 7 miembros, cuyas estructuras de anillo incluyen de uno a tres heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno, y azufre. Un heterociclo puede estar condensado a uno o más anillos de fenilo, parcialmente insaturados, o saturados. Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, pirrolidina, piperidina, morfina, tiomorfina, y piperazina.

Tal como se usa en el presente documento, "aislado" significa que un compuesto está sustancialmente libre de disolventes y/o impurezas.

En particular, con respecto a productos intermedios (es decir compuestos distintos de los compuestos de fórmula I o el compuesto A), "aislado" significa sustancialmente libre de impurezas relacionadas (por ejemplo, impurezas que contienen una estructura del producto intermedio aislado cuya masa molecular es de al menos el 50 % de la masa molecular del producto intermedio) sin tener en cuenta disolventes o impurezas no relacionadas tales como compuestos inorgánicos, en el que "sustancialmente libre de impurezas relacionadas" significa que las impurezas relacionadas juntas son menos del 20 % del peso del producto intermedio. Por tanto, en algunas realizaciones, el contenido en disolvente para productos intermedios aislados puede ser de más del 50 % en peso cuando se lleva un producto intermedio a la siguiente etapa. Asimismo, en algunas realizaciones el contenido en compuestos inorgánicos para productos intermedios aislados también puede ser de más del 50 % en peso cuando se lleva un producto intermedio a la siguiente etapa.

De manera similar, con respecto a compuestos de fórmula I (por ejemplo, el compuesto A), "aislado" significa sustancialmente libre de todas las impurezas relacionadas y no relacionadas, disolventes, y compuestos

inorgánicos, en el que “sustancialmente libre de todas las impurezas relacionadas y no relacionadas, disolventes, y compuestos inorgánicos” significa que las impurezas relacionadas juntas son menos del 3 % en peso del peso total de la masa obtenida (incluyendo compuesto objetivo, disolvente, etc.), las impurezas no relacionadas juntas son menos del 3 % en peso del peso total de la masa obtenida (incluyendo compuesto objetivo, disolvente, etc.), los disolventes (distintos de agua) son menos del 5 % del peso total de la masa obtenida (incluyendo compuesto objetivo, disolvente, etc.), y los compuestos inorgánicos son menos del 3 % en peso del peso total de la masa obtenida (incluyendo compuesto objetivo, disolvente, etc.). Por tanto, en algunas realizaciones, con frecuencia hay agua presente a hasta el 5 % en peso en compuestos aislados de fórmula I (por ejemplo, el compuesto A). De manera similar, en algunas realizaciones, los disolventes son menos del 0,5 % en peso en el compuesto A aislado. En algunas realizaciones, la pureza absoluta en una base corregida con respecto a agua y disolvente es habitualmente superior al 98 % en peso en compuestos aislados de fórmula I (por ejemplo, el compuesto A).

El término “hidrato” tal como se usa en el presente documento con referencia a un aldehído (por ejemplo “un aldehído o hidrato del mismo”) se refiere a la forma de hidrato del aldehído:



En particular, en algunas realizaciones, cuando se pone un aldehído en contacto con otro compuesto (por ejemplo, en una reacción química), el aldehído puede estar originalmente en su forma de hidrato, que puede tener, por ejemplo, mejores propiedades de manipulación que la forma de aldehído (por ejemplo, el hidrato de cloral, $\text{Cl}_3\text{CH}(\text{OH})_2$, puede ser más fácil de manipular que el propio cloral, Cl_3CHO , porque el hidrato de cloral es cristalino y no es propenso a la posible polimerización a la que puede ser propenso el cloral). Por consiguiente, aunque la especie en una reacción química que reacciona con el compuesto con el que se pone en contacto es un aldehído, el reactivo original usado en la reacción puede estar en forma de hidrato del aldehído que puede estar en equilibrio con la forma de aldehído (y dicho equilibrio puede desplazarse hacia el aldehído mediante eliminación de agua, por ejemplo usando tamices moleculares, destilación conjunta con acetonitrilo u otros disolventes, y/u otros métodos de eliminación de agua identificables por un experto).

El término “poner en contacto” tal como se usa en el presente documento se refiere a poner dos o más sustancias (por ejemplo, compuestos) en proximidad suficientemente estrecha de tal manera que puede producirse una reacción química de las moléculas de las dos sustancias. En algunas realizaciones, la puesta en contacto de las dos sustancias se produce cuando las dos sustancias se disuelven en un disolvente. En algunas realizaciones, se pone una primera sustancia en contacto con una segunda sustancia disolviendo y/o suspendiendo la primera sustancia en un disolvente (por ejemplo, un disolvente líquido) y o bien i) añadiendo la segunda sustancia (por ejemplo, pura o en un disolvente tal como un disolvente líquido) a la disolución o suspensión de la primera sustancia, o bien ii) añadiendo la disolución o suspensión de la primera sustancia a la segunda sustancia (que a su vez puede estar disuelta y/o en suspensión en un disolvente) permitiendo de ese modo que reaccionen las moléculas de las dos sustancias.

Los compuestos de la divulgación pueden contener uno o más centros quirales y/o dobles enlaces y, por tanto, existir como estereoisómeros, tales como isómeros geométricos, enantiómeros o diastereómeros. El término “estereoisómeros”, cuando se usa en el presente documento, consiste en todos los isómeros geométricos, enantiómeros o diastereómeros. Estos compuestos pueden designarse mediante los símbolos “R” o “S”, dependiendo de la configuración de sustituyentes alrededor del átomo de carbono estereogénico. La presente invención abarca diversos estereoisómeros de estos compuestos y mezclas de los mismos. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros. Las mezclas de enantiómeros o diastereómeros pueden designarse “(+ - .)”, o “+/-”, o “±” en la nomenclatura, pero el experto en la técnica reconocerá que una estructura puede designar un centro quiral de manera implícita.

Pueden prepararse enantiómeros y diaestereoisómeros individuales de compuestos de la presente divulgación mediante síntesis a partir de materiales de partida comercialmente disponibles que contienen centros asimétricos o estereogénicos, o mediante preparación de mezclas racémicas seguido por métodos de resolución bien conocidos por los expertos habituales en la técnica. Estos métodos de resolución se muestran a modo de ejemplo mediante (1) unión de una mezcla de enantiómeros a un agente auxiliar quiral, separación de la mezcla resultante de diastereómeros mediante recristalización o cromatografía y liberación del producto ópticamente puro a partir del agente auxiliar, (2) formación de sal empleando un agente de resolución ópticamente activo, (3) separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos en columnas de cromatografía de líquidos quirales o (4) resolución cinética usando reactivos químicos o enzimáticos estereoselectivos. También pueden resolverse mezclas racémicas para dar sus enantiómeros componentes mediante métodos bien conocidos, tales como cromatografía de gases de fase quiral o cristalización del compuesto en un disolvente quiral. Las síntesis estereoselectivas, una reacción química o enzimática en la que un único reactivo forma una mezcla desigual de estereoisómeros durante la creación de un nuevo estereocentro o durante la transformación de uno previamente existente, se conocen bien en la técnica. Las

síntesis estereoselectivas abarcan transformaciones tanto enantio como diastereoselectivas. Por ejemplos, véase Carreira y Kvaemo, *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, 2009.

Quando se proporciona un intervalo de valores, se pretende que cada valor intermedio entre el límite superior e inferior de ese intervalo y cualquier otro valor intermedio o mencionado en ese intervalo mencionado quede abarcado dentro de la divulgación. Por ejemplo, si se menciona un intervalo de 1 μm a 8 μm , se pretende que 2 μm , 3 μm , 4 μm , 5 μm , 6 μm , y 7 μm también queden explícitamente divulgados, así como el intervalo de valores mayores de o iguales a 1 μm y el intervalo de valores menores de o iguales a 8 μm . De manera similar, si se menciona un intervalo tal como alquilo C₁-C₆, se pretende que alquilo C₁, alquilo C₂, alquilo C₃, alquilo C₄, alquilo C₅, y alquilo C₆ también queden explícitamente divulgados.

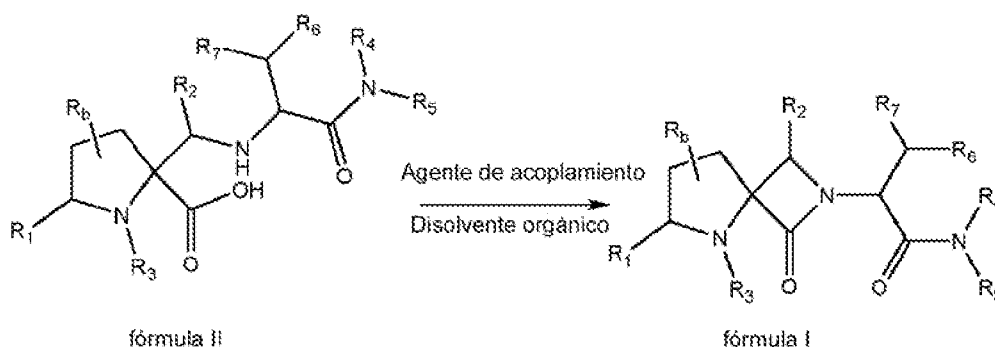
Las formas en singular "un", "una", y "el/la" incluyen referentes en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por tanto, por ejemplo, la referencia a un "liposoma" incluye un único liposoma así como dos o más del mismo o diferentes liposomas, la referencia a un "excipiente" incluye un único excipiente así como dos o más del mismo o diferentes excipientes, y similares.

El término cerrado "consistir esencialmente en" "consistir en" está dentro del alcance del término abierto "que comprende", "que contiene", o "que incluye".

II. Procedimientos

A. Preparación de compuesto de fórmula I

En un aspecto, se proporciona un procedimiento de producción de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El procedimiento comprende poner en contacto un compuesto de fórmula II y un agente de acoplamiento en un disolvente orgánico para obtener un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en las que:

R₆ se selecciona de H, halógeno, ciano y alquilo C₁-C₆;

R₁ es H o alquilo C₁-C₆;

R₂ es H o alquilo C₁-C₆;

R₃ se selecciona de alquilo C₁-C₆ y C(O)OR₈;

R₈ se selecciona de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, y -CH₂-cicloalquilo C₃-C₁₀, en el que el cicloalquilo C₃-C₁₀ está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres grupos seleccionados de alquilo C₁-C₃;

R₄ y R₅ se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁-C₆, X, y -alqueno C₁-C₆-X, en el que X se selecciona de:

(i) cicloalquilo C₃-C₆;

(ii) heteroarilo que incluye desde 5 hasta 6 átomos de anillo en el que uno, dos, o tres de los átomos de anillo se seleccionan independientemente de N, NH, N(alquilo C₁-C₃), O, y S;

(iii) heterociclilo que incluye desde tres hasta seis átomos de anillo en el que 1, 2, o 3 de los átomos de anillo se seleccionan independientemente de N, NH, N(alquilo C₁-C₃), O, y S; y

(iv) fenilo;

5 en los que el cicloalquilo C₃-C₆, heterociclilo, heteroarilo, y fenilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, hidroxilo, y alcóxilo C₁-C₆;

10 o R₄ y R₅ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo que incluye desde 4 hasta 6 átomos de anillo; en los que el heterociclilo no incluye más de dos heteroátomos de anillo (incluyendo el átomo de nitrógeno unido a R₄ y R₅), y el segundo heteroátomo de anillo, cuando está presente, se selecciona independientemente de N-alquilo C₁-C₆, O y S; y en los que el heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, y alcóxilo C₁-C₆;

15 R₆ se selecciona de -OH, alcóxilo C₁-C₆, -OC(O)-alquilo C₁-C₆, y -OC(O)fenilo; y

R₇ es H o alquilo C₁-C₆.

20 En algunas realizaciones, el agente de acoplamiento comprende una carbodiimida opcionalmente junto con 1-hidroxibenzotriazol (HOBt). En algunas realizaciones, el agente de acoplamiento comprende una carbodiimida seleccionada de diciclohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIC), y clorhidrato de etil-(N',N'-dimetilamino)propilcarbodiimida (EDC).

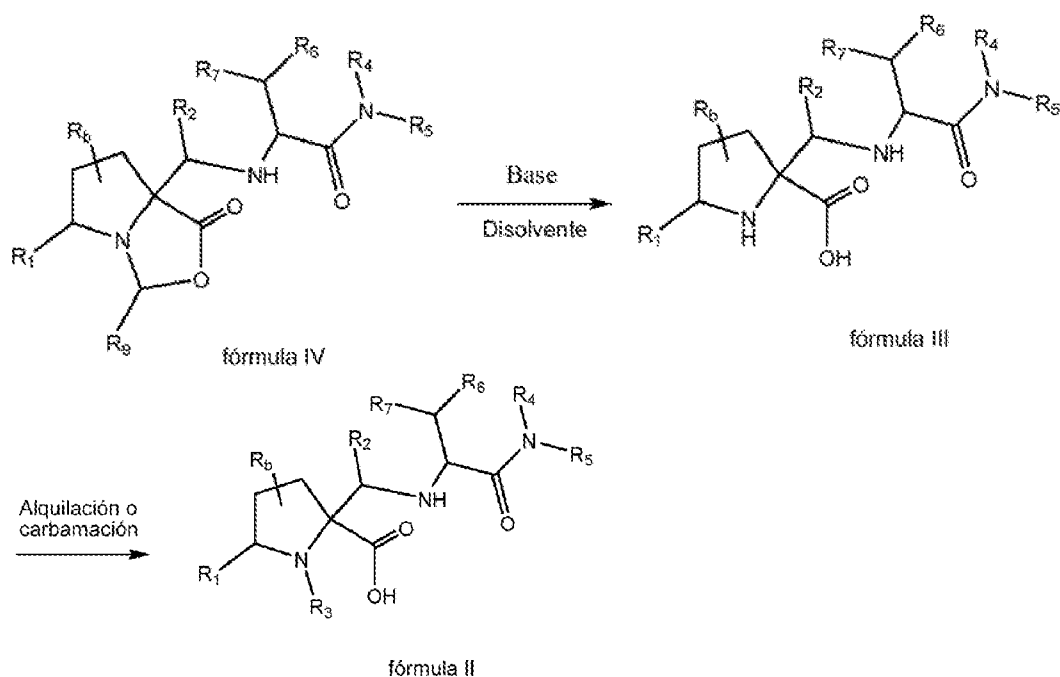
25 En algunas realizaciones, el agente de acoplamiento comprende hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP), hexafluorofosfato de (7-azabenzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyAOP), hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio (PyBrOP), cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (BOP-Cl), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), tetrafluoroborato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TATU), hexafluorofosfato de O-(6-clorobenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HCTU), tetrafluoroborato de O-[(etoxicarbonil)cianometilnamino]-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TOTU), hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminoxil)dimetilamino-morfolino-carbenio (COMU), tetrafluoroborato de O-(N-succinimidil)-1,1,3,3-tetrametil-uronio (TSTU), tetrafluoroborato de O-(5-norborneno-2,3-dicarboximido)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TNTU), tetrafluoroborato de O-(1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TPTU), tetrafluoroborato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(3,4-dihidro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-il)urano (TDBTU), hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametilcloroformamidinio (TCFH), 3-(dietilfosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona (DEPBT), o carbonildiimidazol (CDI).

40 En algunas realizaciones, el agente de acoplamiento es un halofosfato de di-alquilo C₁-C₆ (tal como un clorofosfato de di-alquilo C₁-C₆), un haluro dialquil-fosfínico, o anhídrido de ácido propanofosfónico (por ejemplo T3P®). En algunas realizaciones, el agente de acoplamiento comprende clorofosfato de dietilo.

45 En algunas realizaciones, el agente de acoplamiento se usa junto con una base orgánica. En algunas realizaciones, la base orgánica comprende una amina. En algunas realizaciones, la base orgánica comprende trietilamina, N,N-diisopropiletilamina (DIPEA), o 4-dimetilaminopiridina (DMAP). En algunas realizaciones, la base orgánica comprende trietilamina.

50 En algunas realizaciones, el procedimiento se lleva a cabo en un disolvente orgánico que comprende dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), N-metil-2-pirrolidona (NMP), acetonitrilo (MeCN), diclorometano (DCM), tetrahidrofurano (THF), o 2-metiltetrahidrofurano (2-MetF). En algunas realizaciones, el disolvente comprende THF.

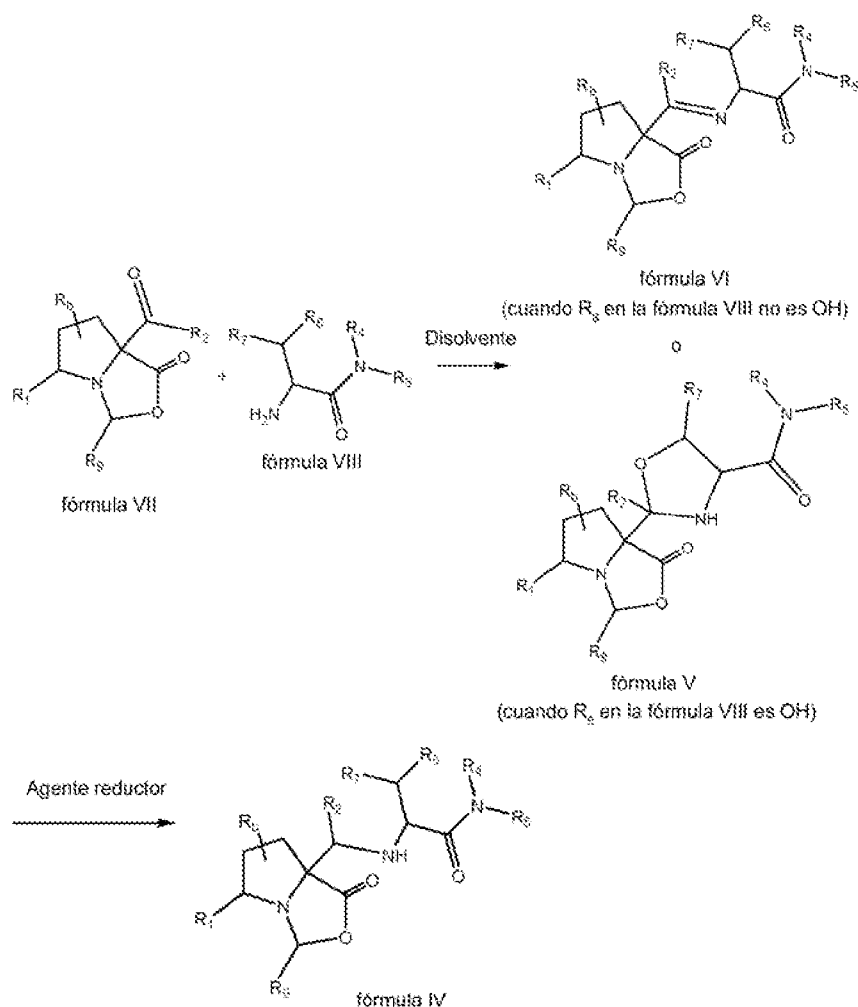
55 En algunas realizaciones, el procedimiento comprende además poner en contacto un compuesto de fórmula IV con una base en un disolvente para obtener un compuesto de fórmula III, en el que el compuesto de fórmula III se somete posteriormente a agente alquilante (tal como haluro de alquilo) o agente de carbamación (tal como dicarbonato de di-R₈, por ejemplo BOC₂O) para obtener un compuesto de fórmula II, en la que R_b, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, y R₇ son tal como se describieron anteriormente, y R₉ es -CCl₃:



5 En algunas realizaciones, la base comprende una amina. En algunas realizaciones, la base comprende una amina seleccionada de trietilamina o DIPEA.

10 En algunas realizaciones, el disolvente es un disolvente acuoso. En algunas realizaciones, el disolvente acuoso es una mezcla de agua con acetonitrilo o una mezcla de agua con THF (o con 2-MetF). En otras realizaciones, el disolvente acuoso es una mezcla de agua con metanol, una mezcla de agua con etanol, una mezcla de agua con isopropanol, una mezcla de agua con DMF, o una mezcla de agua con DMSO.

15 En algunas realizaciones, el procedimiento comprende además poner en contacto un compuesto de fórmula VII con una amina de fórmula VIII para obtener un producto condensado de fórmula V o VI, que posteriormente se pone en contacto con un compuesto reductor para obtener un compuesto de fórmula IV, en la que R_b, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, y R₉ son tal como se describieron anteriormente:

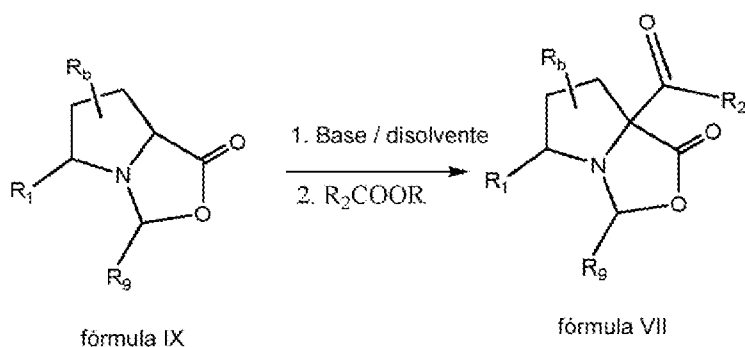


En algunas realizaciones, el disolvente para la reacción de condensación comprende diclorometano. En algunas realizaciones, el disolvente para la reacción de condensación comprende tolueno. En algunas realizaciones, el disolvente comprende DMF. En algunas realizaciones, el disolvente comprende THF. En algunas realizaciones, el disolvente comprende 2-MetF. En algunas realizaciones, el disolvente comprende DMF. En algunas realizaciones, el disolvente comprende acetonitrilo.

En algunas realizaciones, el agente reductor comprende un borohidruro. En algunas realizaciones, el agente reductor comprende un borohidruro seleccionado de borohidruro de sodio, borohidruro de litio, borohidruro de calcio, borohidruro de magnesio, triacetoxiborohidruro de sodio ($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$), NBu_4BH_4 , NaCNBH_3 , y $\text{NMe}_4\text{BH}(\text{OAc})_3$. En algunas realizaciones, el agente reductor comprende triacetoxiborohidruro de sodio ($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$).

En algunas realizaciones, antes de ponerlo en contacto con el agente reductor, no se aísla el compuesto de fórmula V o VI.

En algunas realizaciones, el procedimiento comprende además poner en contacto el compuesto de fórmula IX con una base que se sabe en la técnica que desprotona el carbono α junto a un carbonilo (CO) en un disolvente (por ejemplo diisopropilamida de litio (LDA), *tert*-butóxido de potasio (KOtBu), y otros identificables por un experto tras leer la presente divulgación), lo cual va seguido posteriormente por adición de $\text{R}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}$ (R es metilo, etilo, fenilo, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, o $-\text{CH}_2\text{CN}$) para obtener el compuesto de fórmula VII:



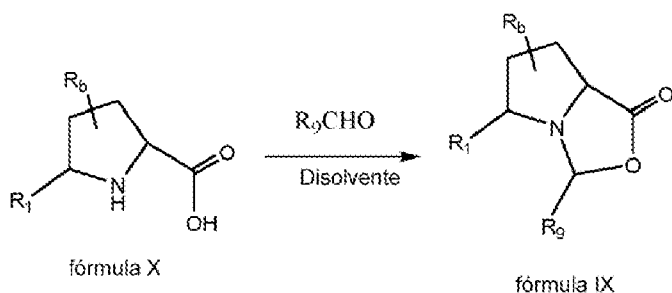
En algunas realizaciones, la desprotonación se lleva a cabo a una temperatura por debajo de 0 °C, tal como a una temperatura de -80 a -20 °C.

En algunas realizaciones, la base comprende diisopropilamida de litio. En algunas realizaciones, la base es *tert*-butóxido de potasio.

En algunas realizaciones, el disolvente comprende tolueno con metil *tert*-butil éter (MTBE) añadido opcionalmente. En algunas realizaciones, el disolvente es MTBE. En algunas realizaciones, el disolvente comprende THF, opcionalmente mezclado con tolueno o MTBE. En algunas realizaciones, el disolvente comprende 2-MetF, opcionalmente mezclado con tolueno o MTBE.

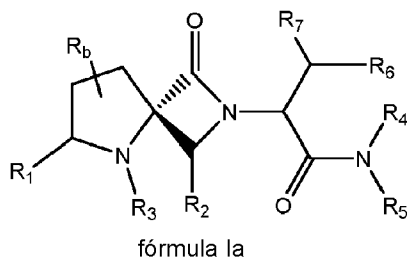
En algunas realizaciones, se añade $\text{R}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}$ a la fórmula IX desprotonada a una temperatura por debajo de 0 °C, tal como a una temperatura de -80 a -20 °C, por ejemplo aproximadamente -60 °C.

En algunas realizaciones, el procedimiento comprende además poner en contacto un compuesto de fórmula X con un aldehído R_9CHO , o un hidrato del mismo, para obtener un compuesto de fórmula IX:

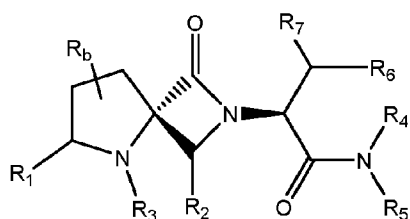


En algunas realizaciones, el disolvente usado para obtener el compuesto de fórmula IX comprende THF, 2-MetF, acetonitrilo, tolueno, diclorometano, cloroformo, o MTBE.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula Ia:

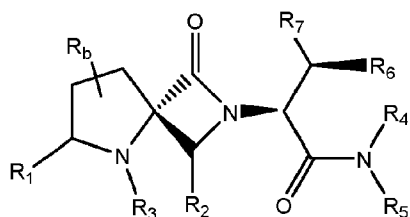


En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula Ia es un compuesto de fórmula Ib:



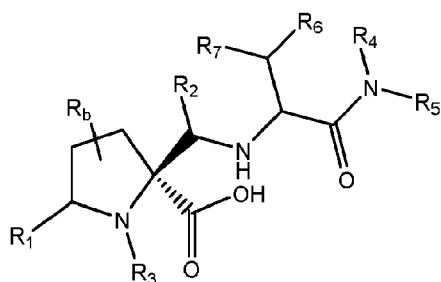
fórmula Ib

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula Ib es un compuesto de fórmula Ic:



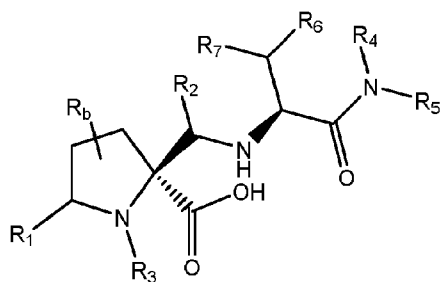
fórmula Ic

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula II es un compuesto de fórmula IIa:



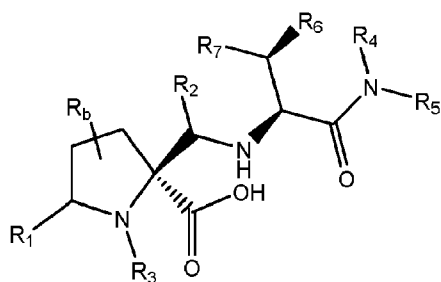
fórmula IIa

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula IIa es un compuesto de fórmula IIb:



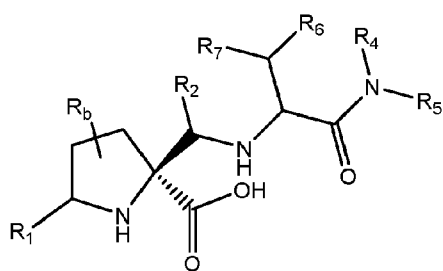
fórmula IIb

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula IIa es un compuesto de fórmula IIc:



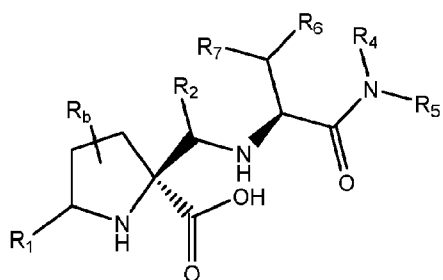
fórmula IIc

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula III es un compuesto de fórmula IIIa:



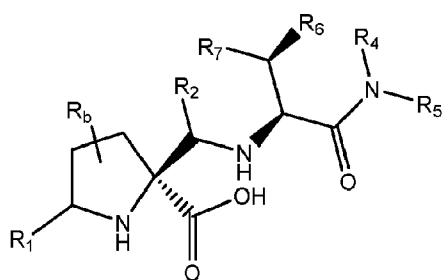
fórmula IIIa

- 5 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula IIIa es un compuesto de fórmula IIIb:



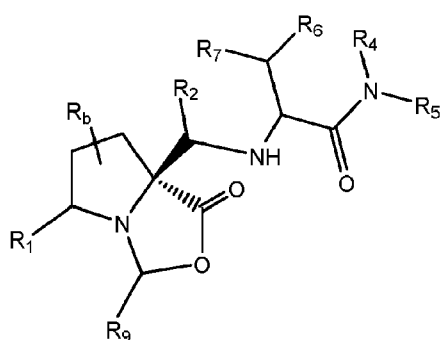
fórmula IIIb

- 10 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula IIIa es un compuesto de fórmula IIIc:



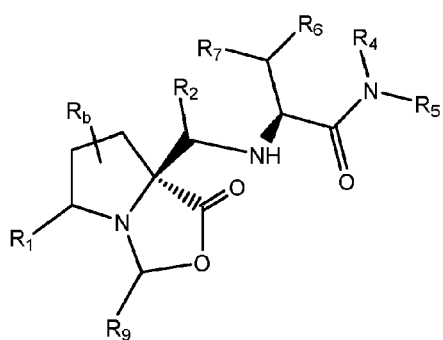
fórmula IIIc

- 15 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula IV es un compuesto de fórmula IVa:



fórmula IVa

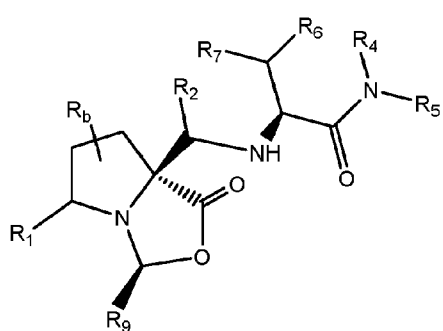
- 20 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula IVa es un compuesto de fórmula IVb:



fórmula IVb

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula IVb es un compuesto de fórmula IVc:

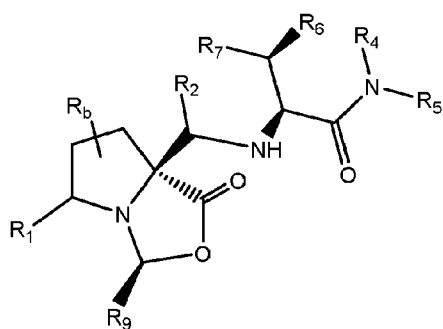
5



fórmula IVc

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula IVb es un compuesto de fórmula IVd:

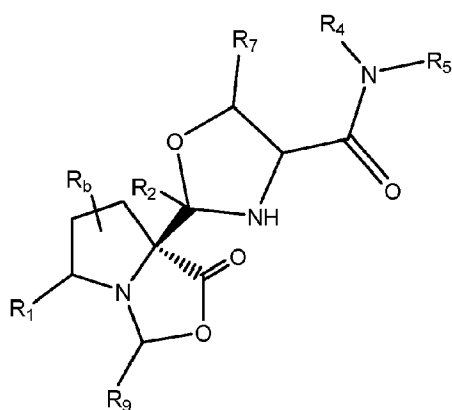
10



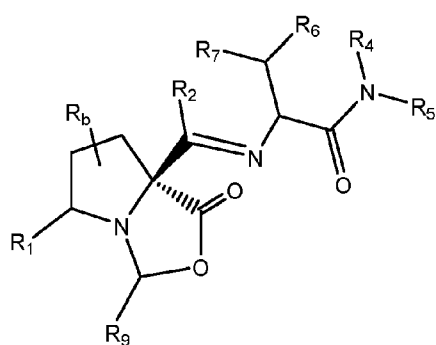
fórmula IVd

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula V y el compuesto de fórmula VI son un compuesto de fórmula Va y un compuesto de fórmula VIa, respectivamente:

15

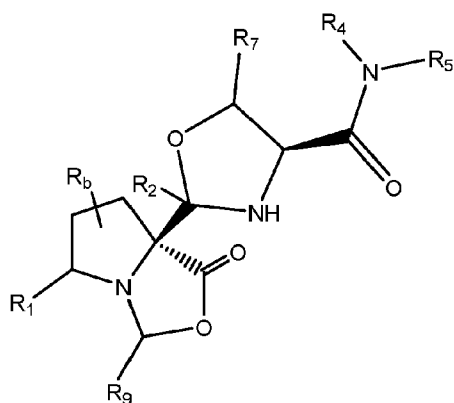


fórmula Va

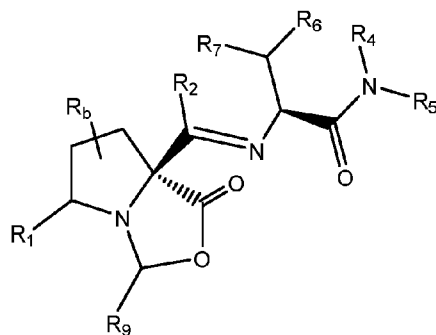


fórmula VIa

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula Va y el compuesto de fórmula VIa son un compuesto de fórmula Vb y un compuesto de fórmula VIb, respectivamente:

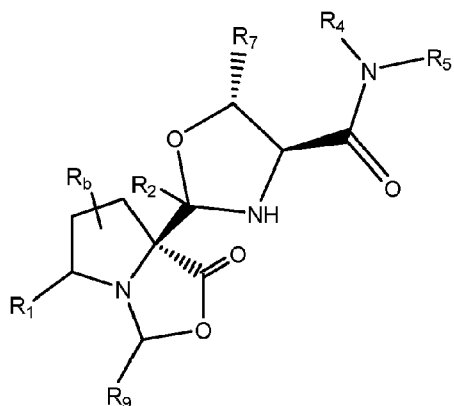


fórmula Vb

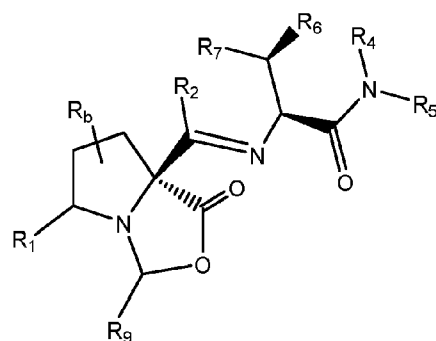


fórmula VIb

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula Vb y el compuesto de fórmula VIb son un compuesto de fórmula Vc y un compuesto de fórmula VIc, respectivamente:

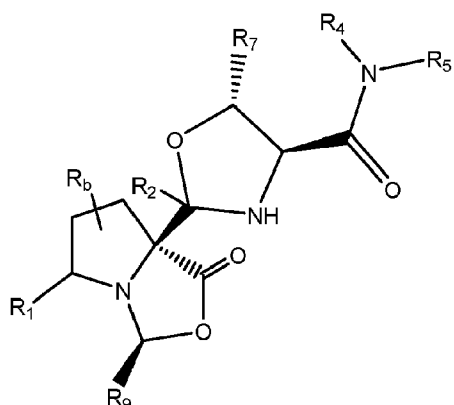


fórmula Vc

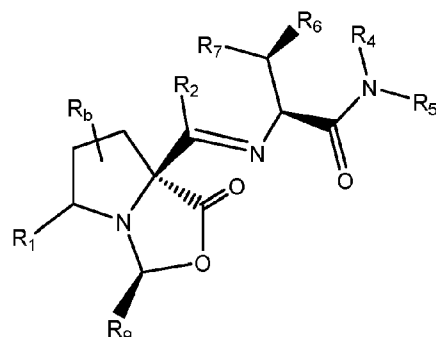


fórmula VIc

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula Vc y el compuesto de fórmula VIc son un compuesto de fórmula Vd y un compuesto de VIId, respectivamente:

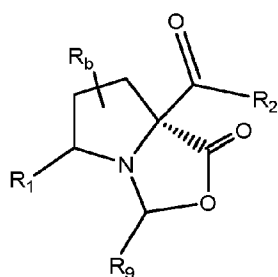


fórmula Vd



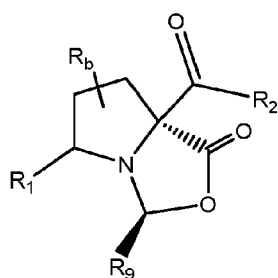
fórmula VIId

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula VII es un compuesto de fórmula VIIa:



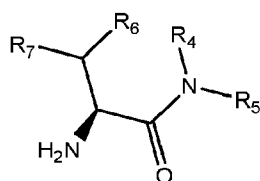
fórmula VIIa

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula VIIa es un compuesto de fórmula VIIb:



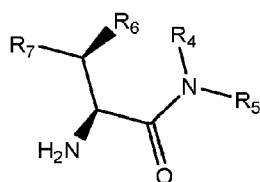
fórmula VIIb

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula VIII es un compuesto de fórmula VIIIa:



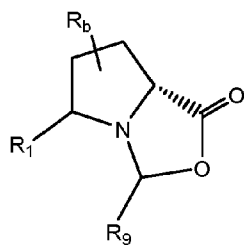
fórmula VIIIa

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula VIIIa es un compuesto de fórmula VIIIb:



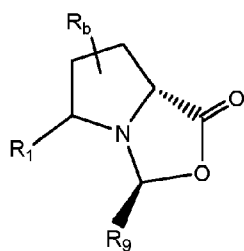
fórmula VIIIb

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula IX es un compuesto de fórmula IXa:



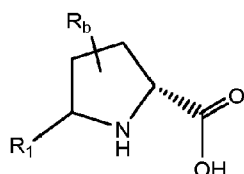
fórmula IXa

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula IXa es un compuesto de fórmula IXb:



fórmula IXb

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula X es un compuesto de fórmula Xa:



fórmula Xa

En algunas realizaciones, en cada una de las fórmulas I a X (incluyendo fórmulas de las mismas en las que el/los centro(s) quiral(es) está(n) definido(s)), cuando sea aplicable,

R_b se selecciona de H, halógeno, ciano y alquilo C₁-C₆;

R₁ es H o alquilo C₁-C₆;

R₂ es H o alquilo C₁-C₆;

R₃ se selecciona de alquilo C₁-C₆ y C(O)OR₈;

R₈ se selecciona de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, y -CH₂-cicloalquilo C₃-C₁₀, en el que el cicloalquilo C₃-C₁₀ está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres grupos seleccionados de alquilo C₁-C₃;

R₄ y R₅ se seleccionan independientemente de H y alquilo C₁-C₆; o R₄ y R₅ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo que incluye desde 4 hasta 6 átomos de anillo; en los que el heterociclilo no incluye más de dos heteroátomos de anillo (incluyendo el átomo de nitrógeno unido a R₄ y R₅), y el segundo heteroátomo de anillo, cuando está presente, se selecciona independientemente de N-alquilo C₁-C₆, O y S; y en los que el heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, y alcoxilo C₁-C₆;

R₆ se selecciona de -OH, alcoxilo C₁-C₆, -OC(O)-alquilo C₁-C₆, y -OC(O)fenilo;

R₇ es H o alquilo C₁-C₆; y

R₉ se selecciona de CCl₃.

En algunas realizaciones, en cada una de las fórmulas I a X (incluyendo fórmulas de las mismas en las que el/los centro(s) quiral(es) está(n) definido(s)), cuando sea aplicable, R₁ y R₂ son H.

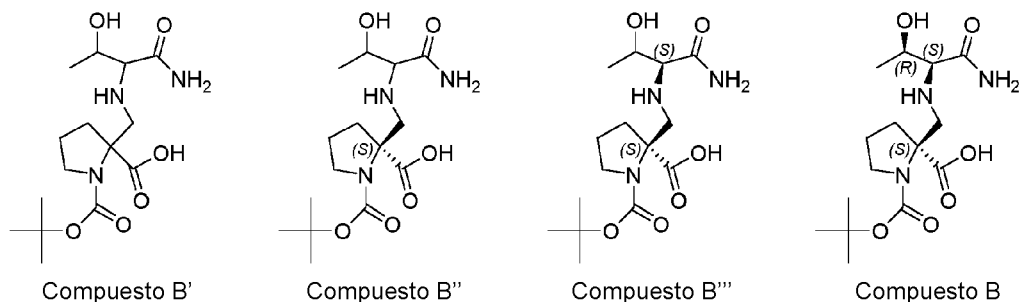
En algunas realizaciones, en cada una de las fórmulas I a X (incluyendo fórmulas de las mismas en las que el/los centro(s) quiral(es) está(n) definido(s)), cuando sea aplicable, cada uno de R₁, R₂, R₄, y R₅ es H.

En algunas realizaciones, en cada una de las fórmulas I a VIII (incluyendo fórmulas de las mismas en las que el/los centro(s) quiral(es) está(n) definido(s)), R₆ es OH.

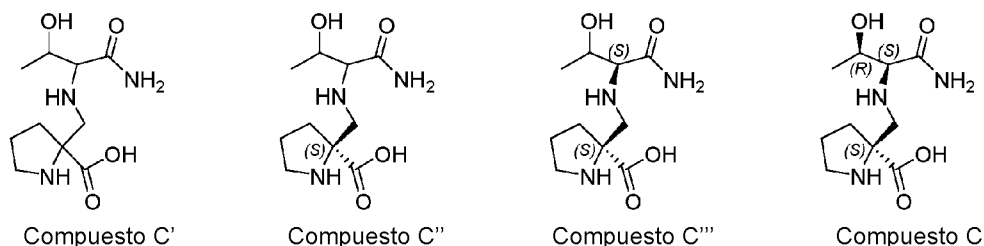
En algunas realizaciones, en cada una de las fórmulas I a VIII (incluyendo fórmulas de las mismas en las que el/los centro(s) quiral(es) está(n) definido(s)), R₇ es alquilo C₁-C₆, tal como metilo.

En algunas realizaciones, en cada de fórmula I y II (incluyendo fórmulas de las mismas en las que el/los centro(s) quiral(es) está(n) definido(s)), R₃ es OC(O)R₈, en el que R₈ es alquilo C₁-C₆, tal como butilo terciario.

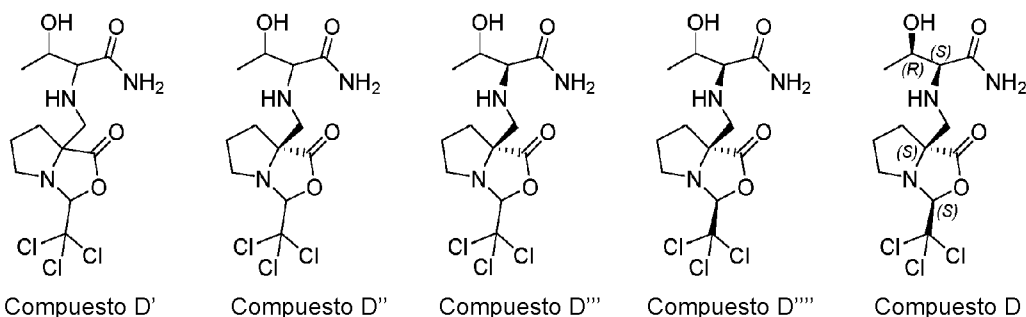
En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula II se selecciona de los siguientes compuestos:



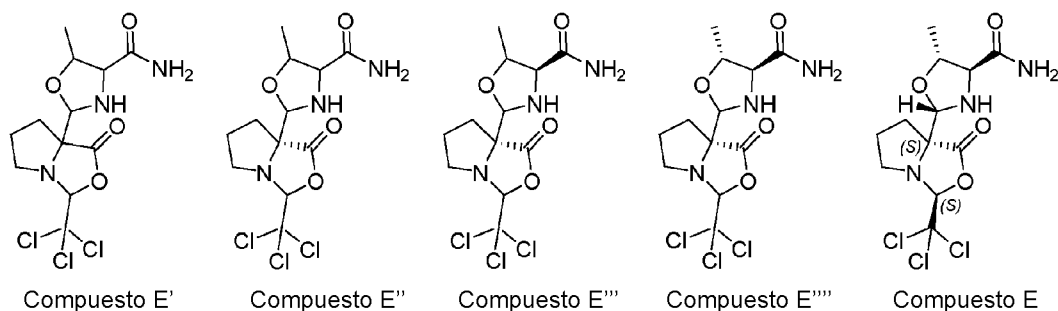
5 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula III se selecciona de los siguientes compuestos:



10 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula IV se selecciona de los siguientes compuestos:



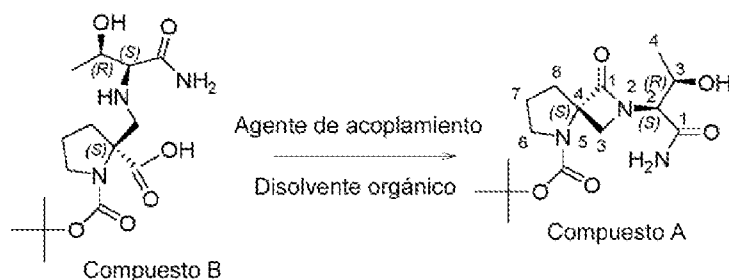
15 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula V se seleccionan de los siguientes compuestos:



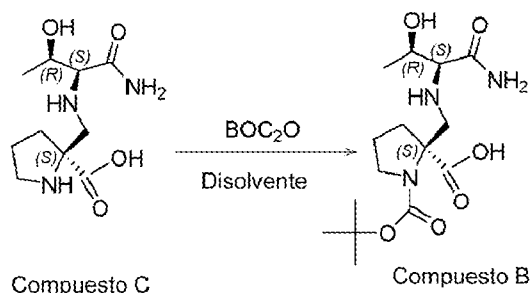
20 B. Preparación del compuesto A

En una realización, se proporciona un procedimiento de producción de (S)-2-((2S,3R)-1-amino-3-hidroxi-1-oxobutan-2-il)-1-oxo-2,5-diazaespiro[3,4]octano-5-carboxilato de terc-butilo ("compuesto A"). Este procedimiento comprende poner en contacto el compuesto B con un agente de acoplamiento en un disolvente orgánico para obtener el

25 compuesto A, en el que el agente de acoplamiento comprende un agente reconocido en la técnica para acoplar una amina y ácido carboxílico para formar un enlace amida:



y en el que el compuesto B se obtiene poniendo en contacto el compuesto C con dicarbonato de di-terc-butilo (BOC_2O) en un disolvente:



En algunas realizaciones, el agente de acoplamiento comprende una carbodiimida opcionalmente junto con 1-hidroxibenzotriazol (HOBt). En algunas realizaciones, el agente de acoplamiento comprende una carbodiimida seleccionada de diciclohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIC), y clorhidrato de etil-(N',N'-dimetilamino)propilcarbodiimida (EDC).

En algunas realizaciones, el agente de acoplamiento comprende hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP), hexafluorofosfato de (7-azabenzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyAOP), hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio (PyBrOP), cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (BOP-Cl), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), tetrafluoroborato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TATU), hexafluorofosfato de O-(6-clorobenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HCTU), tetrafluoroborato de O-[(etoxicarbonil)cianometilnamino]-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TOTU), hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminoxil)dimetilaminomorfolino-carbenio (COMU), tetrafluoroborato de O-(N-succinimidil)-1,1,3,3-tetrametil-uronio (TSTU), tetrafluoroborato de O-(5-norborneno-2,3-dicarboximido)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TNTU), tetrafluoroborato de O-(1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TPTU), tetrafluoroborato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(3,4-dihidro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-il)uranio (TDBTU), hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametilcloroformamidinio (TCFH), 3-(dietilfosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona (DEPBT), o carbonildiidimidazol (CDI).

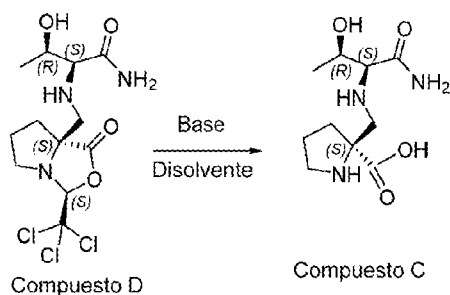
En algunas realizaciones, el agente de acoplamiento es un halofosfato de di-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ (tal como un clorofosfato de di-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$), un haluro dialquil-fosfínico, o anhídrido de ácido propanofosfónico (por ejemplo T3P®). En algunas realizaciones, el agente de acoplamiento comprende clorofosfato de dietilo.

En algunas realizaciones, el agente de acoplamiento se usa junto con una base orgánica. En algunas realizaciones, la base orgánica comprende una amina. En algunas realizaciones, la base orgánica comprende trietilamina, N,N-diisopropiletilamina (DIPEA), o 4-dimetilaminopiridina (DMAP). En algunas realizaciones, la base orgánica comprende trietilamina.

En algunas realizaciones, el procedimiento se lleva a cabo en un disolvente orgánico que comprende dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), N-metil-2-pirrolidona (NMP), acetonitrilo (MeCN), diclorometano (DCM), tetrahidrofurano (THF), o 2-metiltetrahidrofurano (2-MeTF). En algunas realizaciones, el disolvente comprende THF.

En algunas realizaciones, el disolvente usado para preparar el compuesto B comprende acetonitrilo, metanol, etanol, isopropanol, MTBE, tolueno, acetona, CH_2Cl_2 , THF, 2-MeTF, agua, y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, una amina, tal como trietilamina, está presente en la reacción para preparar el compuesto B.

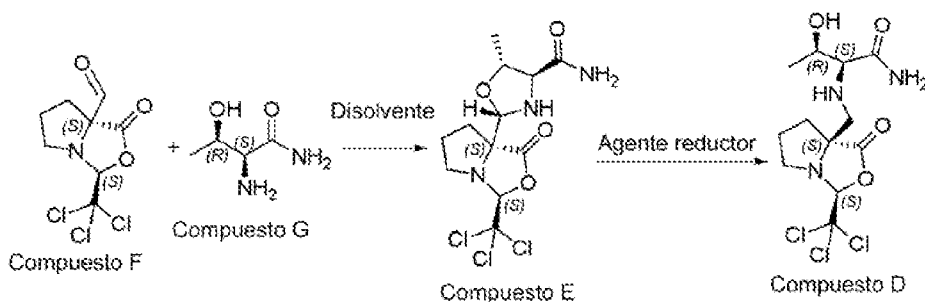
En algunas realizaciones, el procedimiento comprende además poner en contacto el compuesto D con una base en un disolvente para obtener el compuesto C:



En algunas realizaciones, la base comprende una amina. En algunas realizaciones, la base comprende una amina seleccionada de trietilamina y DIPEA.

En algunas realizaciones, el disolvente es un disolvente acuoso. En algunas realizaciones, el disolvente acuoso es una mezcla de agua con acetonitrilo o una mezcla de agua con THF (o con 2-MetF). En otras realizaciones, el disolvente acuoso es una mezcla de agua con metanol, una mezcla de agua con etanol, una mezcla de agua con isopropanol, una mezcla de agua con DMF, o una mezcla de agua con DMSO.

En algunas realizaciones, el procedimiento comprende además poner en contacto el compuesto F con el compuesto G para obtener un producto condensado, compuesto E, que posteriormente se pone en contacto con un compuesto reductor para obtener el compuesto D:

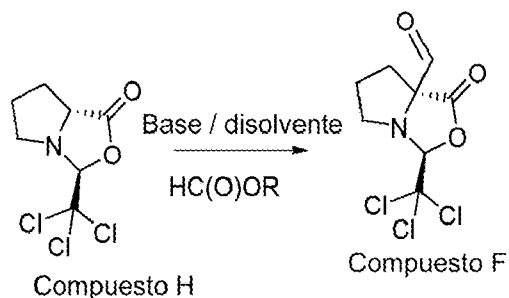


En algunas realizaciones, el disolvente para la reacción de condensación comprende diclorometano. En algunas realizaciones, el disolvente para la reacción de condensación comprende tolueno. En algunas realizaciones, el disolvente comprende DMF. En algunas realizaciones, el disolvente comprende THF. En algunas realizaciones, el disolvente comprende 2-MetF. En algunas realizaciones, el disolvente comprende DMF. En algunas realizaciones, el disolvente comprende acetonitrilo.

En algunas realizaciones, el agente reductor comprende un borohidruro. En algunas realizaciones, el agente reductor comprende un borohidruro seleccionado de borohidruro de sodio, borohidruro de litio, borohidruro de calcio, borohidruro de magnesio, triacetoxiborohidruro de sodio ($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$), NBu_4BH_4 , NaCNBH_3 , y $\text{NMe}_4\text{BH}(\text{OAc})_3$.

En algunas realizaciones, antes de ponerlo en contacto con el agente reductor, no se aísla el compuesto E.

En algunas realizaciones, el procedimiento comprende además poner en contacto el compuesto H con una base que se sabe en la técnica que desprotona el carbono α junto a un carbonilo (CO) en un disolvente, lo cual va seguido posteriormente por adición de $\text{HC}(\text{O})\text{OR}$ (R es metilo, etilo, fenilo, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, o $-\text{CH}_2\text{CN}$) para obtener el compuesto F:



En algunas realizaciones, la desprotonación se lleva a cabo a una temperatura por debajo de 0°C , tal como a una temperatura de -80 a -20°C , por ejemplo aproximadamente -45°C .

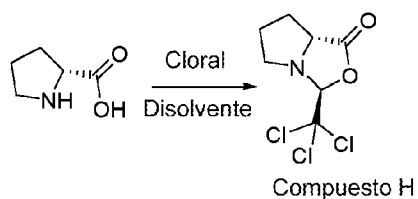
En algunas realizaciones, la base comprende diisopropilamida de litio. En algunas realizaciones, la base es *tert*-butóxido de potasio.

5 En algunas realizaciones, el disolvente comprende tolueno con metil *tert*-butil éter (MTBE) añadido opcionalmente. En algunas realizaciones, el disolvente es MTBE. En algunas realizaciones, el disolvente comprende THF, opcionalmente mezclado con tolueno o MTBE. En algunas realizaciones, el disolvente comprende 2-MetF, opcionalmente mezclado con tolueno o MTBE.

10 En algunas realizaciones, se añade HC(O)OR al compuesto H desprotonado a una temperatura por debajo de 0 °C, tal como a una temperatura de -80 a -20 °C, por ejemplo aproximadamente -60 °C.

En algunas realizaciones, el procedimiento comprende además poner en contacto D-prolina con cloral para obtener el compuesto H:

15



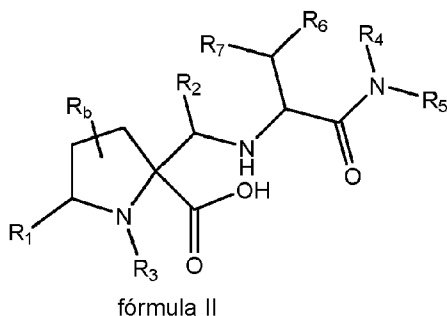
20 En algunas realizaciones, el disolvente usado para obtener el compuesto H comprende THF, 2-MetF, acetonitrilo, tolueno, diclorometano, cloroformo, o MTBE. En algunas realizaciones, el disolvente usado para obtener el compuesto H comprende acetonitrilo.

III. Productos intermedios

A. Compuesto de fórmula II

25

El compuesto que se usa en el procedimiento de producción del compuesto de diazaespiro-lactama de fórmula I es un compuesto de fórmula II:



30

en la que:

R_b se selecciona de H, halógeno, ciano y alquilo C₁-C₆;

35

R₁ es H o alquilo C₁-C₆;

R₂ es H o alquilo C₁-C₆;

40 R₃ se selecciona de alquilo C₁-C₆ y C(O)OR₈;

R₈ se selecciona de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, y -CH₂-cicloalquilo C₃-C₁₀, en el que el cicloalquilo C₃-C₁₀ está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres grupos seleccionados de alquilo C₁-C₃;

45

R₄ y R₅ se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁-C₆, X, y alqueno C₁-C₆-X, en el que X se selecciona de:

(i) cicloalquilo C₃-C₆;

50

(ii) heteroarilo que incluye desde 5 hasta 6 átomos de anillo en el que uno, dos, o tres de los átomos de anillo se seleccionan independientemente de N, NH, N(alquilo C₁-C₃), O, y S;

(iii) heterociclilo que incluye desde tres hasta seis átomos de anillo en el que 1, 2, o 3 de los átomos de anillo se seleccionan independientemente de N, NH, N(alquilo C₁-C₃), O, y S; y

(iv) fenilo;

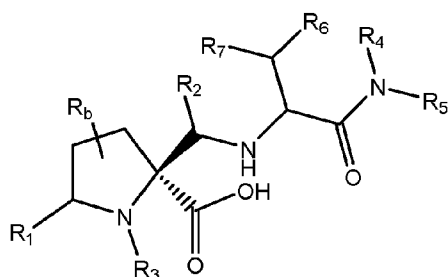
en los que el cicloalquilo C₃-C₆, heterociclilo, heteroarilo, y fenilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, hidroxilo, y alcóxilo C₁-C₆;

o R₄ y R₅ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo que incluye desde 4 hasta 6 átomos de anillo; en los que el heterociclilo no incluye más de dos heteroátomos de anillo (incluyendo el átomo de nitrógeno unido a R₄ y R₅), y el segundo heteroátomo de anillo, cuando está presente, se selecciona independientemente de N-alquilo C₁-C₆, O y S; y en los que el heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, y alcóxilo C₁-C₆;

R₆ se selecciona de -OH, alcóxilo C₁-C₆, -OC(O)-alquilo C₁-C₆, y -OC(O)fenilo; y

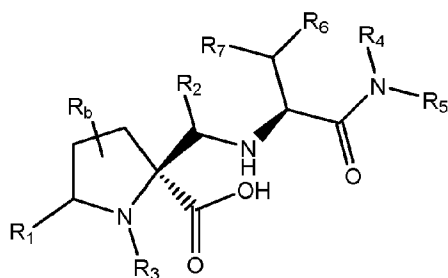
R₇ es H o alquilo C₁-C₆.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula II es un compuesto de fórmula IIa:



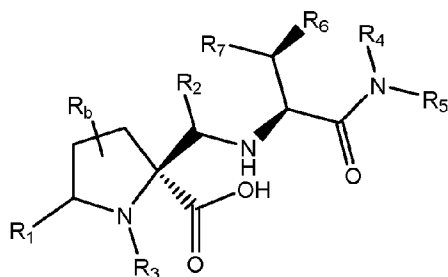
fórmula IIa

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula IIa es un compuesto de fórmula IIb:



fórmula IIb

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula IIb es un compuesto de fórmula IIc:



fórmula IIc

En algunas realizaciones, en cada una de las fórmulas II, IIa, IIb, y IIc:

R_b se selecciona de H, halógeno, ciano y alquilo C_1-C_6 ;

5 R_1 es H o alquilo C_1-C_6 ;

R_2 es H o alquilo C_1-C_6 ;

R_3 se selecciona de alquilo C_1-C_6 y $C(O)OR_8$;

10 R_8 se selecciona de alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_{10} , y $-CH_2-$ cicloalquilo C_3-C_{10} , en el que el cicloalquilo C_3-C_{10} está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres grupos seleccionados de alquilo C_1-C_3 ;

15 R_4 y R_5 se seleccionan independientemente de H y alquilo C_1-C_6 ; o R_4 y R_5 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo que incluye desde 4 hasta 6 átomos de anillo; en los que el heterociclilo no incluye más de dos heteroátomos de anillo (incluyendo el átomo de nitrógeno unido a R_4 y R_5), y el segundo heteroátomo de anillo, cuando está presente, se selecciona independientemente de N-alquilo C_1-C_6 , O y S; y en los que el heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de
20 halógeno, ciano, alquilo C_1-C_6 , y alcoilo C_1-C_6 ;

R_6 se selecciona de $-OH$, alcoilo C_1-C_6 , $-OC(O)-$ alquilo C_1-C_6 , y $-OC(O)$ fenilo; y

R_7 es H o alquilo C_1-C_6 .

25 En algunas realizaciones, en cada una de las fórmulas II, IIa, IIb, y IIc, R_1 y R_2 son H.

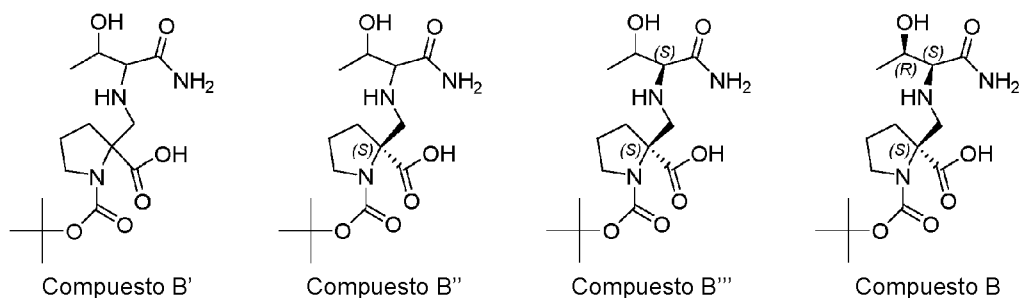
En algunas realizaciones, en cada una de las fórmulas II, IIa, IIb, y IIc, cada uno de R_1 , R_2 , R_4 , y R_5 es H.

30 En algunas realizaciones, en cada una de las fórmulas II, IIa, IIb, y IIc, R_6 es OH.

En algunas realizaciones, en cada una de las fórmulas II, IIa, IIb, y IIc, R_7 es alquilo C_1-C_6 , tal como metilo.

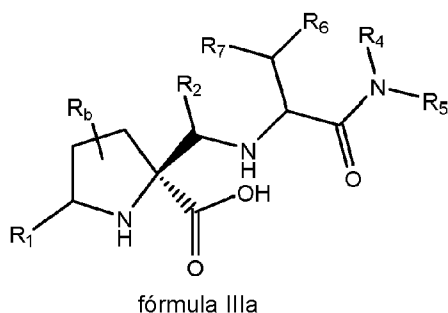
35 En algunas realizaciones, en cada una de las fórmulas II, IIa, IIb, y IIc, R_3 es $OC(O)R_8$, en el que R_8 es alquilo C_1-C_6 , tal como butilo terciario.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula II se selecciona de los siguientes compuestos:

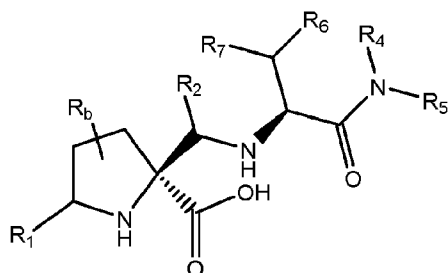


B. Compuesto de fórmula III

45 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula III anterior, que se produce opcionalmente como producto intermedio en el procedimiento para producir un compuesto de fórmula I, es un compuesto de fórmula IIIa:

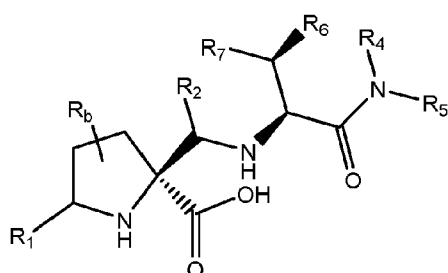


En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula IIIa es un compuesto de fórmula IIIb:



5 fórmula IIIb

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula IIIb es un compuesto de fórmula IIIc:



10 fórmula IIIc

En algunas realizaciones, en cada una de las fórmulas II, IIa, IIb, y IIc:

R_b se selecciona de H, halógeno, ciano y alquilo C₁-C₆;

R₁ es H o alquilo C₁-C₆;

R₂ es H o alquilo C₁-C₆;

R₈ se selecciona de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, y -CH₂-cicloalquilo C₃-C₁₀, en el que el cicloalquilo C₃-C₁₀ está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres grupos seleccionados de alquilo C₁-C₃;

R₄ y R₅ se seleccionan independientemente de H y alquilo C₁-C₆; o R₄ y R₅ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo que incluye desde 4 hasta 6 átomos de anillo; en los que el heterociclilo no incluye más de dos heteroátomos de anillo (incluyendo el átomo de nitrógeno unido a R₄ y R₅), y el segundo heteroátomo de anillo, cuando está presente, se selecciona independientemente de N-alquilo C₁-C₆, O y S; y en los que el heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, y alcoxilo C₁-C₆;

R₆ se selecciona de -OH, alcoxilo C₁-C₆, -OC(O)-alquilo C₁-C₆, y -OC(O)fenilo; y

R₇ es H o alquilo C₁-C₆.

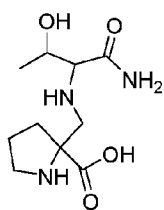
En algunas realizaciones, en cada una de las fórmulas III, IIIa, IIIb, y IIIc, R₁ y R₂ son H.

En algunas realizaciones, en cada una de las fórmulas III, IIIa, IIIb, y IIIc, cada uno de R₁, R₂, R₄, y R₅ es H.

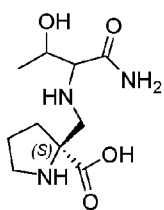
En algunas realizaciones, en cada una de las fórmulas III, IIIa, IIIb, y IIIc, R₆ es OH.

En algunas realizaciones, en cada una de las fórmulas III, IIIa, IIIb, y IIIc, R₇ es alquilo C₁-C₆, tal como metilo.

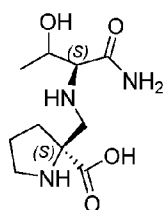
En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula III se selecciona de los siguientes compuestos:



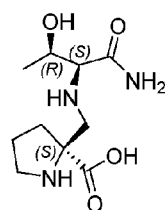
Compuesto C'



Compuesto C''



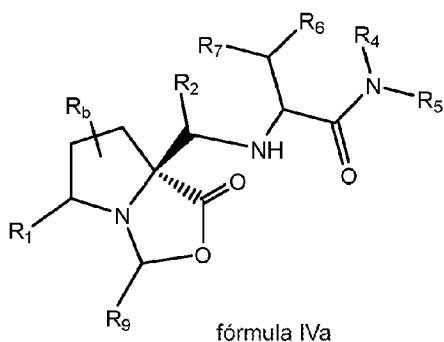
Compuesto C'''



Compuesto C

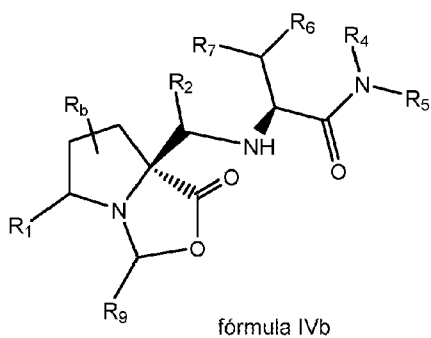
C. Compuesto de fórmula IV

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula IV anterior, que se usa opcionalmente en el procedimiento para producir un compuesto de fórmula I, es un compuesto de fórmula IVa:



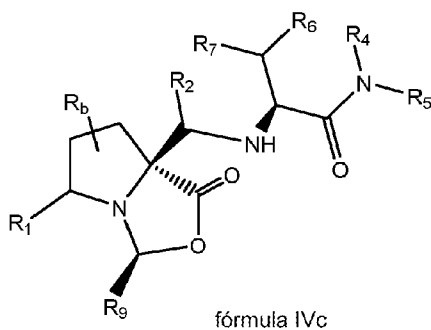
fórmula IVa

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula IVa es un compuesto de fórmula IVb:



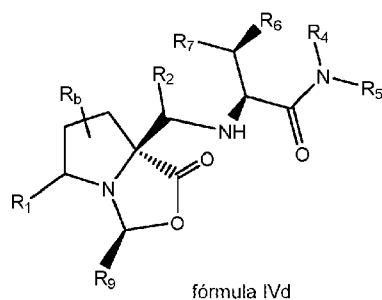
fórmula IVb

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula IVb es un compuesto de fórmula IVc:



fórmula IVc

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula IVc es un compuesto de fórmula IVd:



En algunas realizaciones, en cada una de las fórmulas IV, IVa, IVb, IVc, y IVd:

5 R_b se selecciona de H, halógeno, ciano y alquilo C_1-C_6 ;

R_1 es H o alquilo C_1-C_6 ;

R_2 es H o alquilo C_1-C_6 ;

10 R_4 y R_5 se seleccionan independientemente de H y alquilo C_1-C_6 ; o R_4 y R_5 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo que incluye desde 4 hasta 6 átomos de anillo; en los que el heterociclilo no incluye más de dos heteroátomos de anillo (incluyendo el átomo de nitrógeno unido a R_4 y R_5), y el segundo heteroátomo de anillo, cuando está presente, se selecciona independientemente de -N-alquilo C_1-C_6 , O y S; y en los que el heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de

15 halógeno, ciano, alquilo C_1-C_6 , y alcoxilo C_1-C_6 ;

R_6 se selecciona de -OH, alcoxilo C_1-C_6 , -OC(O)-alquilo C_1-C_6 , y -OC(O)fenilo;

20 R_7 es H o alquilo C_1-C_6 ; y

R_9 es $-CCl_3$.

En algunas realizaciones, en cada una de las fórmulas IV, IVa, IVb, IVc, y IVd, R_1 y R_2 son H.

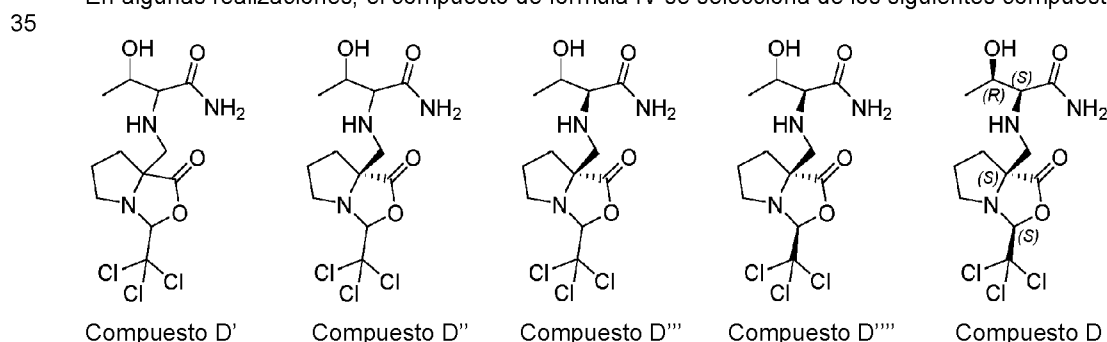
25 En algunas realizaciones, en cada una de las fórmulas IV, IVa, IVb, IVc, y IVd, R_9 es CCl_3 .

En algunas realizaciones, en cada una de las fórmulas IV, IVa, IVb, IVc, y IVd, cada uno de R_1 , R_2 , R_4 , y R_5 es H.

30 En algunas realizaciones, en cada una de las fórmulas IV, IVa, IVb, IVc, y IVd, R_6 es OH.

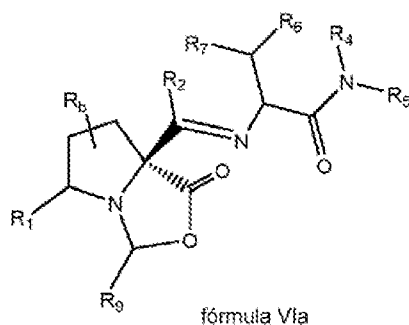
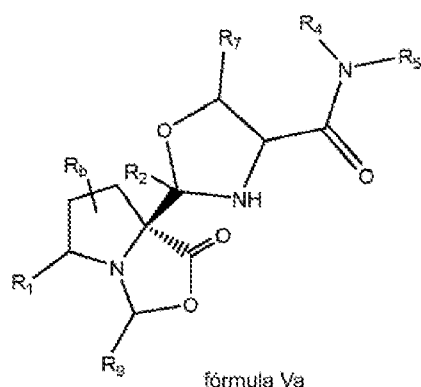
En algunas realizaciones, en cada una de las fórmulas IV, IVa, IVb, IVc, y IVd, R_7 es alquilo C_1-C_6 , tal como metilo.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula IV se selecciona de los siguientes compuestos:

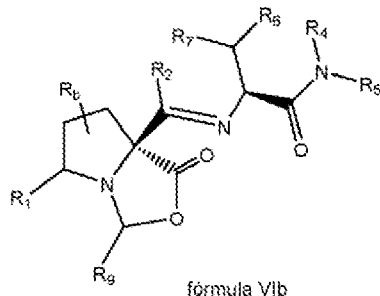
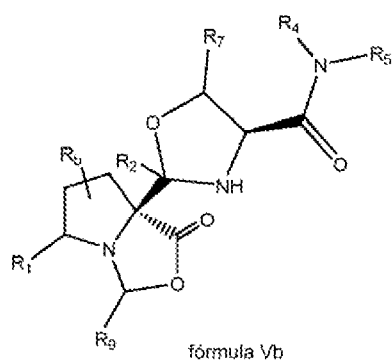


D. Compuesto de fórmula V y compuesto de fórmula VI

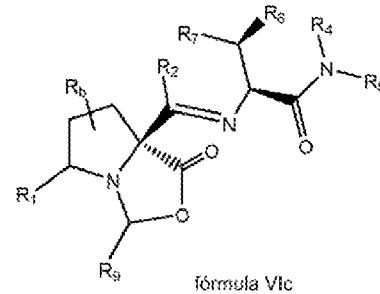
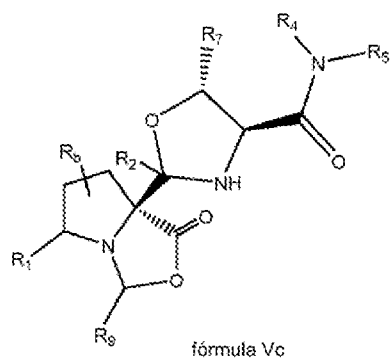
40 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula V y el compuesto de fórmula VI, que se producen opcionalmente como productos intermedios en el procedimiento para producir un compuesto de fórmula I, son un compuesto de fórmula Va y un compuesto de fórmula VIa, respectivamente:



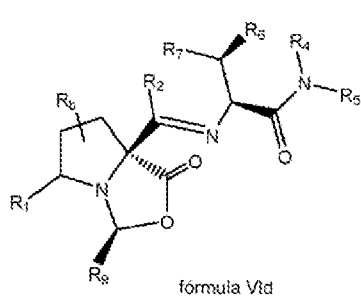
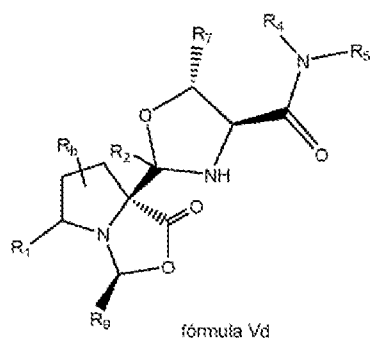
En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula Va y el compuesto de fórmula VIa son un compuesto de fórmula Vb y un compuesto de fórmula VIb, respectivamente:



En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula Vb y el compuesto de fórmula VIb son un compuesto de fórmula Vc y un compuesto de fórmula VIc, respectivamente:



En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula Vc y el compuesto de fórmula VIc son un compuesto de fórmula Vd y un compuesto de VIId, respectivamente:



En algunas realizaciones, en cada una de las fórmulas V, Va, Vb, Vc, Vd, VI, VIa, VIb, VIc, y VIId:

R_b se selecciona de H, halógeno, ciano y alquilo C₁-C₆;

R₁ es H o alquilo C₁-C₆;

5 R₂ es H o alquilo C₁-C₆;

10 R₄ y R₅ se seleccionan independientemente de H y alquilo C₁-C₆; o R₄ y R₅ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo que incluye desde 4 hasta 6 átomos de anillo; en los que el heterociclilo no incluye más de dos heteroátomos de anillo (incluyendo el átomo de nitrógeno unido a R₄ y R₅), y el segundo heteroátomo de anillo, cuando está presente, se selecciona independientemente de N-alquilo C₁-C₆, O y S; y en los que el heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, y alcoxilo C₁-C₆;

15 R₆ se selecciona de alcoxilo C₁-C₆, -OC(O)-alquilo C₁-C₆, y -OC(O)fenilo;

R₇ es H o alquilo C₁-C₆; y

R₉ es -CCl₃.

20 En algunas realizaciones, en cada una de las fórmulas V, Va, Vb, Vc, Vd, VI, VIa, VIb, VIc, y VId, R₁ y R₂ son H.

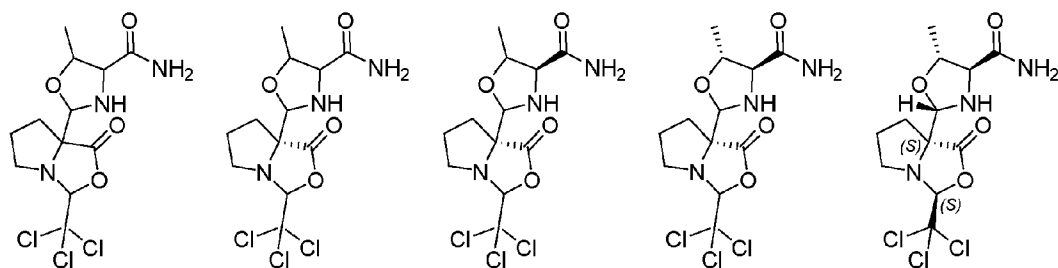
En algunas realizaciones, en cada una de las fórmulas V, Va, Vb, Vc, Vd, VI, VIa, VIb, VIc, y VId, y IVd, R₉ es CCl₃.

25 En algunas realizaciones, en cada una de las fórmulas V, Va, Vb, Vc, Vd, VI, VIa, VIb, VIc, y VId, cada uno de R₁, R₂, R₄, y R₅ es H.

En algunas realizaciones, en cada una de las fórmulas V, Va, Vb, Vc, Vd, VI, VIa, VIb, VIc, y VId, R₆ es OH.

30 En algunas realizaciones, en cada una de las fórmulas V, Va, Vb, Vc, Vd, VI, VIa, VIb, VIc, y VId, R₇ es alquilo C₁-C₆, tal como metilo.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula V se selecciona de los siguientes compuestos:



35 Compuesto E'

Compuesto E''

Compuesto E'''

Compuesto E''''

Compuesto E

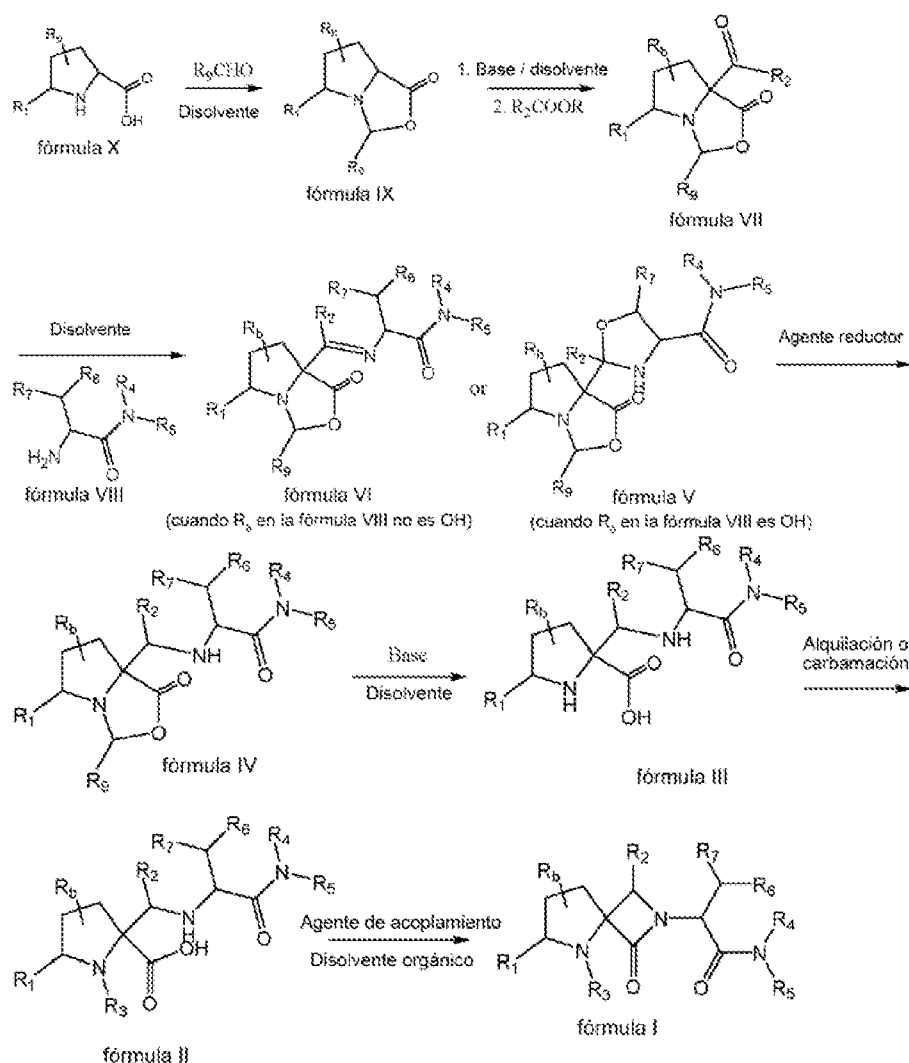
IV Ejemplos

Los siguientes ejemplos son de naturaleza ilustrativa y no se pretende de ningún modo que sean limitativos.

40 EJEMPLO 1

PREPARACIÓN DE COMPUESTO DE FÓRMULA I

45 El compuesto de fórmula I puede prepararse mediante el siguiente esquema general:



El compuesto de fórmula IX se prepara a partir de la reacción de una prolina o derivado de la misma (fórmula X) con un aldehído $R_9\text{CHO}$, o hidrato del mismo. La desprotonación del compuesto de fórmula IX con una base tal como diisopropilamida de litio o una base similar y el posterior tratamiento con $R_2\text{C(O)OR}$ proporciona el compuesto de fórmula VII. La condensación del compuesto de fórmula VII con un compuesto de fórmula VIII da un compuesto de fórmula V (cuando R_6 en la fórmula VIII es OH) o VI (cuando R_6 en la fórmula VIII no es OH). Someter el compuesto de fórmula V o VI a un agente reductor (tal como un tipo de borohidruro de agente reductor) produce un compuesto de fórmula IV. Tratar el compuesto de fórmula IV con un agente básico tal como una amina orgánica abre el anillo de 5 miembros y proporciona un compuesto de fórmula III. Proteger el nitrógeno en el anillo de 5 miembros con un dicarbonato o un agente alquilante conduce a un compuesto de fórmula II. El compuesto de fórmula II se cicla en presencia de un agente de acoplamiento para proporcionar el compuesto de fórmula I.

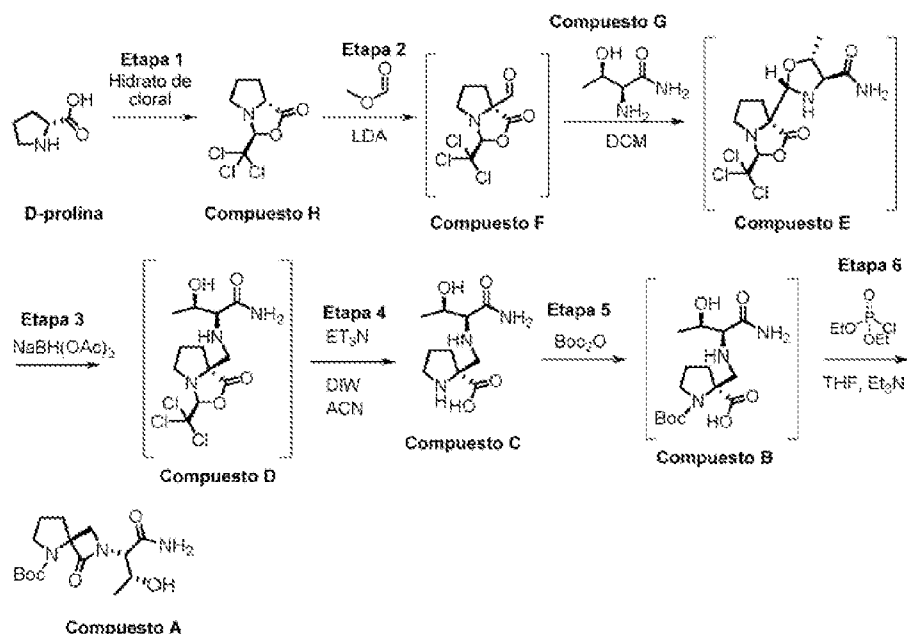
Otras condiciones de reacción, tales como temperatura de reacción, disolvente, y reactivo específico usado para realizar la reacción, pueden determinarse por un experto en la técnica.

Pueden prepararse enantiómeros y diastereómeros individuales de compuestos de las fórmulas anteriores mediante síntesis a partir de materiales de partida comercialmente disponibles que contienen centros asimétricos o estereogénicos, o mediante preparación de mezclas racémicas seguido por métodos de resolución bien conocidos por los expertos habituales en la técnica.

EJEMPLO 2

PREPARACIÓN DE (S)-2-((2S,3R)-1-AMINO-3-HIDROXI-1-OXOBUTAN-2-IL)-1-OXO-2,5-DIAZAESPIRO[3,4]OCTANO-5-CARBOXILATO DE TERC-BUTILO ("COMPUESTO A")

Se preparó el compuesto A mediante el siguiente esquema:



Etapa 1: síntesis del compuesto H

Se cargó un reactor purgado con nitrógeno con acetonitrilo, D-prolina (69,0 kg), tamices moleculares e hidrato de cloral (106 kg). Se calentó la mezcla a 50 °C durante 5,3 horas. La RMN de protón mostró una conversión completa. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite humedecido con acetonitrilo y se aclaró con acetonitrilo. Se concentró el filtrado hasta un volumen total de 100 l a vacío a menos de 45 °C. Se añadió n-butanol (140 l) y se concentró la mezcla a vacío a menos de 45 °C durante 3,5 horas hasta que ya no se observó más destilado. Se mantuvo la mezcla a 20 °C durante la noche, después se enfrió hasta 0-5 °C y se agitó. Se recogió el precipitado mediante filtración a presión, después se lavó con n-butanol. Se secó el sólido resultante a vacío a 45 °C para proporcionar el compuesto H (108,7 kg, rendimiento del 74,2 %). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,1-1,4 (m, 1H), 1,4-1,7 (m, 1H), 1,7-2,0 (m, 1H), 2,1-2,5 (m, 1H), 3,2-3,4 (m, 1H), 3,5-3,8 (m, 1H), 4,1-4,4 (m, 1H), 5,8 (s, 1H). EM (ESI) m/z (M-H+2H₂O)⁻ 277,94.

Etapa 2: síntesis del compuesto F

Se cargó un reactor purgado con nitrógeno con tolueno, MTBE y compuesto H (1 eq). Se enfrió la disolución resultante hasta de -55 a -45 °C. Se añadió una disolución de diisopropilamida de litio (LDA) en THF/n-heptano/etilbenceno (26,8 %, 1,1 eq) a lo largo de 1,3 horas a de -50 a -44 °C. Se agitó la disolución resultante a -45 ± 5 °C durante 37 minutos, después se enfrió hasta de -75 a -65 °C. Se añadió una disolución de formiato de metilo (2 eq.) en MTBE a lo largo de 45 minutos a menos de -60 °C, después se aclaró con MTBE. Se agitó la mezcla durante 44 minutos a de -70 a -60 °C. Se purgó un segundo reactor con nitrógeno y se cargó con agua desionizada y monohidrato de ácido cítrico. Se enfrió la disolución resultante hasta de 0 a 5 °C, y se añadió el contenido del primer reactor a lo largo de 53 minutos a menos de 10 °C y se aclaró con MTBE. Se calentó la mezcla hasta 11 °C y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con MTBE y después se desechó. Se lavaron la fase orgánica principal, después el lavado con MTBE, con una disolución de cloruro de sodio (57 %) en agua (1,8 vol). Se concentraron las fases orgánicas combinadas a vacío a menos de 50 °C. Se añadió tolueno (2×) y se concentró la mezcla tras cada adición hasta que el volumen total era de 47 l. Se enfrió la mezcla hasta 35 °C y se diluyó con cloruro de metileno proporcionando compuesto F como disolución en bruto con un rendimiento del 65,1 %. La cristalización de una muestra de compuesto F en bruto a partir de MTBE/hexanos proporcionó una muestra analítica: ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,7-1,8 (m, 1H), 1,8-1,9 (m, 1H), 2,2-2,3 (m, 2H), 3,3-3,4 (m, 1H), 3,5-3,6 (m, 1H), 5,9 (s, 1H), 9,5 (s, 1H). EM (ESI) m/z (M+H)⁺ 272,0.

Etapa 3: síntesis del compuesto D

Se cargó un reactor purgado con nitrógeno con disolución de compuesto F en bruto, cloruro de metileno y compuesto G (1,2 eq). Se calentó la suspensión resultante hasta 30-35 °C durante 6 horas, después se agitó durante la noche a 20-25 °C. a Compuesto E. Se aisló una muestra analítica de compuesto E mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente de cloruro de metileno/acetato de etilo) seguido por cristalización en acetato de etilo/hexanos. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,2 (d, 3H, J = 8 Hz), 1,8-1,9 (m, 2H), 2,0-2,1 (m, 1H), 2,2-2,3 (m, 1H), 3,1-3,2 (m, 1H), 3,2-3,3 (m, 1H), 3,6-3,8 (m, 2H), 4,7 (d, 2H, J = 15 Hz), 5,5 (s, 1H), 7,2 (s, 1H), 7,5 (s, 1H). EM (ESI) m/z (M+H)⁺ 372,0.

Se enfrió la mezcla de compuesto E en bruto hasta 20 °C y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (3,0 eq) a lo largo de 1,5 h a 20-29 °C, después se agitó la mezcla durante 5 horas a 30-35 °C. Se añadió agua a 15-20 °C a lo largo de 49 min con desprendimiento de gas. Se agitó el medio y después se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa dos veces con cloruro de metileno (2 ×). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con bicarbonato de sodio acuoso saturado. Se determinó mediante ensayo los extractos de cloruro de metileno mediante HPLC que contenían compuesto D puro con un rendimiento del 78,9 %. Se cristalizó una muestra analítica de compuesto D en tolueno/hexano y agua. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,1 (d, 3H, J = 8 Hz), 1,8-1,9 (m, 2H), 2,0-2,1 (m, 2H), 2,7-2,8 (m, 2H), 3,1-3,2 (m, 1H), 3,3-3,4 (m, 1H), 3,6-3,7 (m, 1H), 4,7 (d, 2H, J = 6 Hz), 5,6 (s, 1H), 7,0 (s, 1H), 7,1 (s, 1H). EM (ESI) m/z (M+H)⁺ 374,1.

Etapas 4: síntesis del compuesto C

Se concentró la disolución en bruto de compuesto D a vacío a menos de 45 °C hasta un volumen total de 110 l. Se añadió acetonitrilo y se concentró la mezcla hasta un volumen total de 110 l. Se añadieron acetonitrilo, agua y trietilamina (6 eq) y se calentó la mezcla hasta 45 °C y después se agitó. Se concentró la mezcla a vacío a menos de 50 °C hasta un volumen total de menos de 110 l. Se añadió acetonitrilo y después isopropanol. Se enfrió la mezcla hasta 15-20 °C, se añadió MTBE a lo largo de 1 hora a 15-20 °C y se agitó la suspensión resultante a 15-20 °C y se recogió el producto mediante filtración. Se suspendieron los sólidos en bruto en metanol y se agitaron a 60-65 °C, después se enfrió lentamente la suspensión hasta 20-25 °C. Se recogió el producto mediante filtración y se lavó con metanol y se secaron los sólidos a vacío a 50 °C para dar el compuesto C con un rendimiento del 72,4 %. ¹H-RMN (MeOH-d₄) δ 1,23 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,9-2,1 (m, 3H), 2,2-2,3 (m, 1H), 2,9 (d, 1H, J = 13 Hz), 3,0 (d, 1H, J = 6 Hz), 3,1 (d, 1H, J = 13 Hz), 3,2-3,3 (m, 1H), 3,4-3,5 (m, 1H), 3,8 (pentete, 1H, J=6 Hz). EM (ESI) m/z (M+H)⁺ 246,2.

Etapas 5: síntesis del compuesto B

Se cargó un reactor purgado con nitrógeno secuencialmente con acetona, agua y compuesto C (1 eq). Se añadió trietilamina (6 eq) al medio en 20 minutos a menos de 30 °C y se aclaró con acetona. Se añadió una disolución de dicarbonato de di-terc-butilo (1,3 eq) a la mezcla a menos de 30 °C y se aclaró con acetona (13 l). Se agitó la mezcla a 20-30 °C. n. Se añadió una disolución de dicarbonato de di-terc-butilo (0,5 eq) en acetona a la mezcla. Se añadió una disolución de dicarbonato de di-terc-butilo (0,5 eq) en acetona. Se concentró la mezcla a presión atmosférica hasta un volumen total de 65 l. Se añadió acetona y después THF y se concentró la mezcla hasta un volumen total de 65 l. Se enfrió la suspensión resultante hasta 0-5 °C, después se recogió el precipitado mediante filtración y se lavó con THF y se secó a vacío a 45 °C para proporcionar el compuesto B con un rendimiento del 90,5 %. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,1 (d, 3H, J = 6 Hz), 1,3 (s, 5H), 1,4 (s, 4H), 1,7-1,8 (m, 2H), 1,9-2,0 (m, 1H), 2,2-2,4 (m, 1H), 2,5-3,1 (m, 3H), 3,2-3,5 (m, 3H), 3,6-3,7 (m, 1H), 7,2 (d, 1H, J=16 Hz), 7,4, (d, 1H, J= 16 Hz). EM (ESI) m/z (M+H)⁺ 346,3.

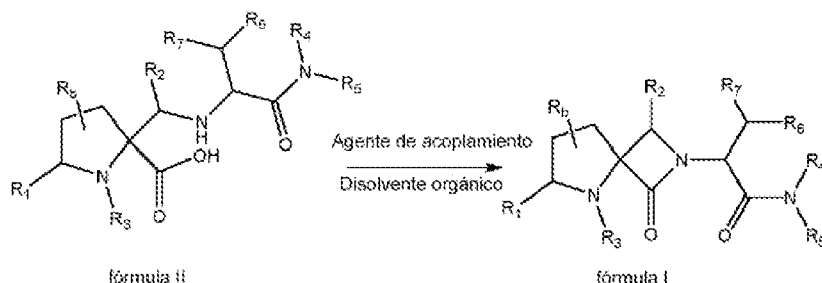
Etapas 6: síntesis del compuesto A

Se cargó un reactor purgado con nitrógeno con THF y compuesto B (1 eq). Se añadió trietilamina (1,8 eq) a 20-25 °C y se aclaró con THF. Se añadió una disolución de clorofosfato de dietilo (1,8 eq) en THF a 20-33 °C. Tras agitar a 25-33 °C, se añadió una disolución de cloruro de sodio en agua a 25-30 °C y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se concentraron las fases orgánicas combinadas a vacío a menos de 60 °C hasta un volumen total de 65 a 70 l. Se añadió acetato de etilo seguido por una disolución de cloruro de sodio en agua (60 l) a la mezcla. Después se añadió ácido fosfórico para ajustar el pH a 2,0. Se agitó la mezcla a 20-25 °C y se separaron las fases y se desechó la fase acuosa. Se lavó la fase orgánica con una mezcla de cloruro de sodio y amoníaco acuoso y se sometió el lavado a retroextracción con acetato de etilo. Se mezclaron las fases orgánicas combinadas con carbón activado y se agitaron durante la noche, después se filtraron a través de Celite humedecido con acetato de etilo y se aclararon con acetato de etilo. Se concentró el filtrado a vacío a menos de 60 °C hasta un volumen total de 100 l. Se añadió acetato de etilo y se concentró la mezcla hasta 100 l tras cada adición. Se añadió acetato de etilo y se enfrió la mezcla hasta 20-25 °C. Se calentó la mezcla hasta 45-55 °C y se retiraron los sólidos residuales mediante filtración, se lavaron con acetato de etilo y se desecharon.

Se concentró el filtrado a vacío a menos de 60 °C hasta un volumen total de 105 l. Se calentó la mezcla hasta 65-70 °C y después se enfrió hasta 25 °C. Se añadió diisopropil éter y se agitó la mezcla a 20-25 °C. Se recogió el precipitado mediante filtración y se lavó con diisopropil éter, después se secó a 50 °C para dar el compuesto A como un polvo cristalino blanco con un rendimiento del 67,2 %. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,1 (m, 3H), 1,3 (s, 4H), 1,4 (s, 5H), 1,7-1,9 (m, 2H), 2,0-2,3 (m, 2H), 3,1-3,5 (m, 3H), 3,5-4,0 (m, 3H), 4,9 (m, 1H), 7,1-7,6 (m, 2H). EM (ESI) m/z (M+Na)⁺ 350,2.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de producción de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula II con un agente de acoplamiento en un disolvente orgánico para obtener un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en las que:

R_b se selecciona de H, halógeno, ciano, y alquilo C_1-C_6 ;

R_1 es H o alquilo C_1-C_6 ;

R_2 es H o alquilo C_1-C_6 ;

R_3 se selecciona de alquilo C_1-C_6 y $C(O)OR_8$;

R_8 se selecciona de alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_{10} , y $-CH_2$ -cicloalquilo C_3-C_{10} , en el que el cicloalquilo C_3-C_{10} está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres grupos alquilo C_1-C_3 ;

R_4 y R_5 se seleccionan independientemente de H, alquilo C_1-C_6 , X, y alqueno C_1-C_6-X , en el que X se selecciona de:

(i) cicloalquilo C_3-C_6 ;

(ii) heteroarilo que contiene desde 5 hasta 6 átomos de anillo en el que uno, dos, o tres de los átomos de anillo se seleccionan independientemente de N, NH, N(alquilo C_1-C_3), O, y S;

(iii) heterociclilo que contiene desde tres hasta seis átomos de anillo en el que 1, 2, o 3 de los átomos de anillo se seleccionan independientemente de N, NH, N(alquilo C_1-C_3), O, y S; y

(iv) fenilo;

en los que el cicloalquilo C_3-C_6 , heterociclilo, heteroarilo, y fenilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C_1-C_6 , hidroxilo, y alcoxilo C_1-C_6 ;

o R_4 y R_5 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo que contiene desde 4 hasta 6 átomos de anillo; en los que el heterociclilo no contiene más de dos heteroátomos de anillo incluyendo el átomo de nitrógeno unido a R_4 y R_5 , y el segundo heteroátomo de anillo, cuando está presente, se selecciona independientemente de N-alquilo C_1-C_6 , O y S; y en los que el heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C_1-C_6 , y alcoxilo C_1-C_6 ;

R_6 se selecciona de $-OH$, alcoxilo C_1-C_6 , $-OC(O)$ -alquilo C_1-C_6 , y $-OC(O)$ fenilo; y

R_7 es H o alquilo C_1-C_6 .

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el agente de acoplamiento es al menos uno seleccionado de hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP), hexafluorofosfato de (7-azabenzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyAOP), hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio (PyBrOP), cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (BOP-Cl), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio

(TBTU), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), tetrafluoroborato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TATU), hexafluorofosfato de O-(6-clorobenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HCTU), tetrafluoroborato de O-
 5 [(etoxicarbonil)cianometilamino]-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TOTU), hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminoxidimetilamino-morfolino-carbenio (COMU), tetrafluoroborato de O-(N-succinimidil)-1,1,3,3-tetrametil-uronio (TSTU), tetrafluoroborato de O-(5-norborneno-2,3-dicarboximido)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TNTU), tetrafluoroborato de O-(1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TPTU), tetrafluoroborato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(3,4-dihidro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-il)urano (TDBTU), hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametilcloroformamidinio (TCFH), 3-(dietilfosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona (DEPBT), y carbonildiimidazol (CDI).

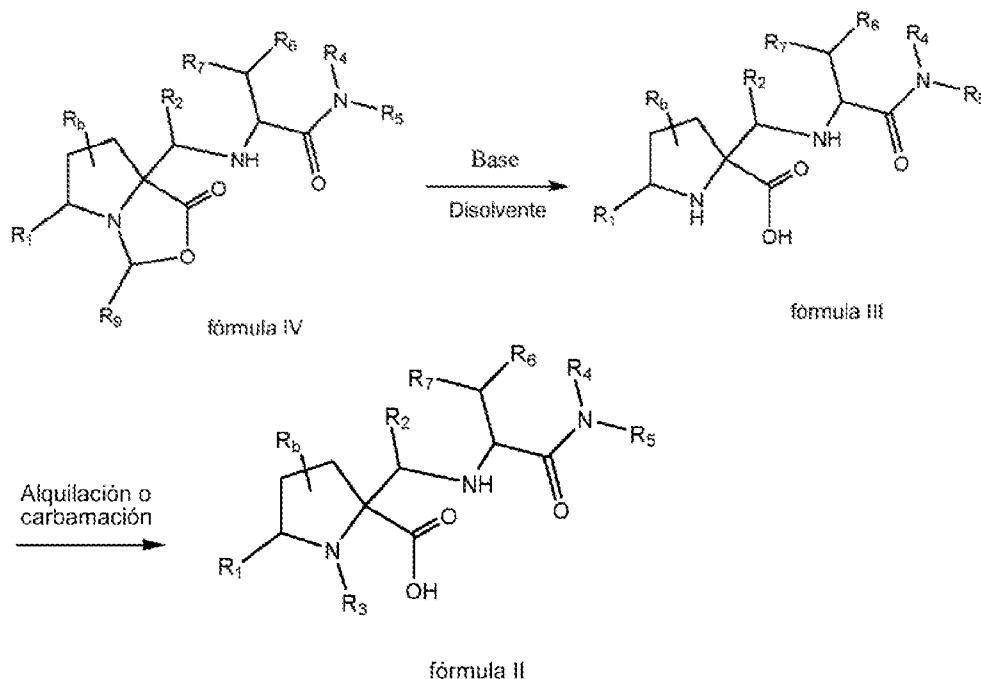
3. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el agente de acoplamiento es una carbodiimida opcionalmente junto con 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), seleccionándose la carbodiimida de dicianohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIC), y clorhidrato de etil-(N',N'-dimetilamino)propilcarbodiimida (EDC).

4. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el agente de acoplamiento se selecciona de un halofosfato de di-alquilo C₁-C₆, un haluro dialquil-fosfínico, y anhídrido de ácido propanofosfónico.

5. Procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el agente de acoplamiento se usa junto con una base orgánica, comprendiendo la base orgánica una amina.

6. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el disolvente orgánico se selecciona de dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), N-metil-2-pirrolidona (NMP), acetonitrilo (MeCN), diclorometano (DCM), tetrahidrofurano (THF), y 2-metiltetrahidrofurano (2-MetF).

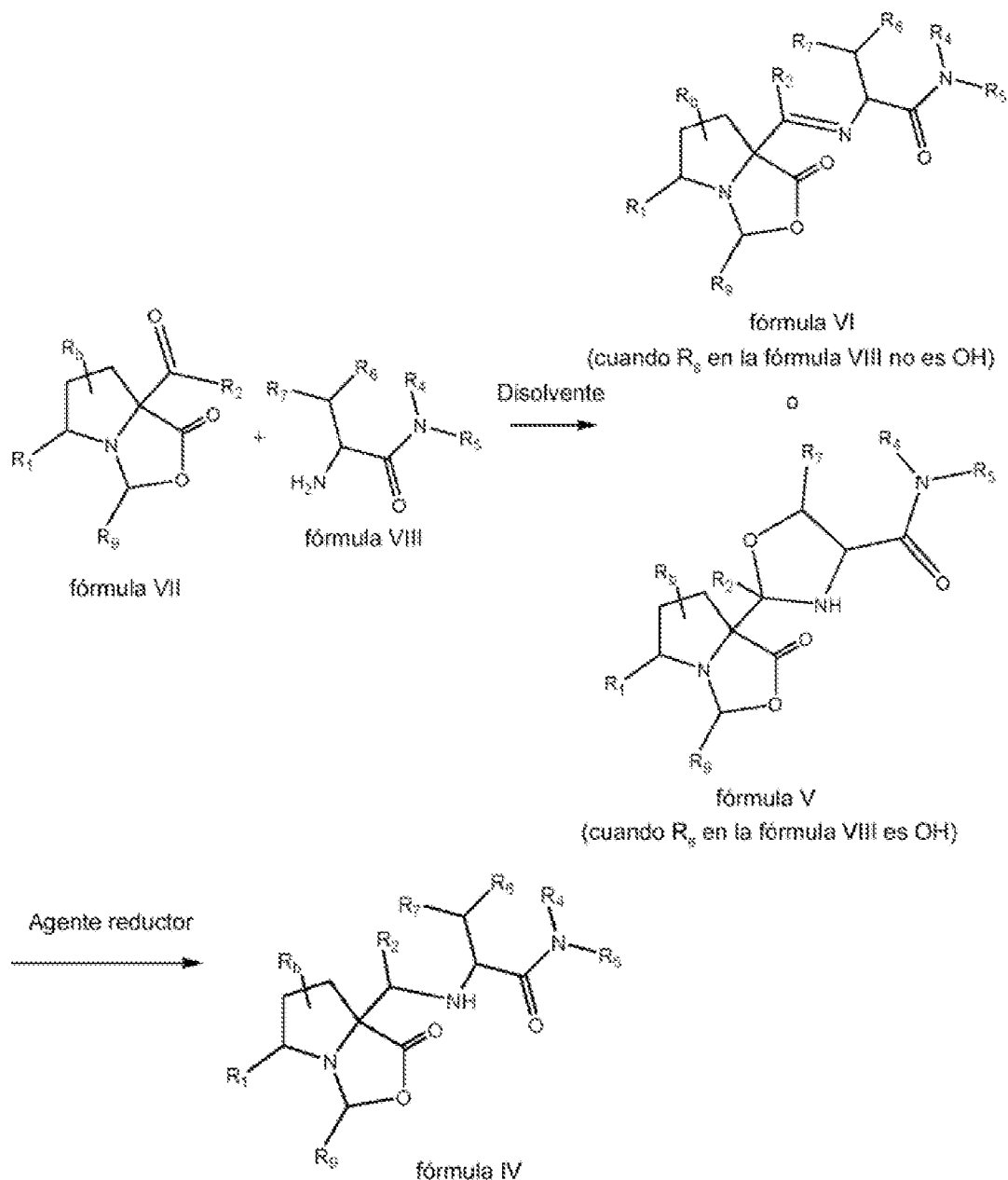
7. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende además poner en contacto un compuesto de fórmula IV con una base en un disolvente para obtener un compuesto de fórmula III, y posteriormente poner en contacto el compuesto de fórmula III con un agente alquilante o agente de carbamación para obtener un compuesto de fórmula II, en la que R_b, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, y R₇ son tal como se definieron en la reivindicación 1, y R₉ es -CCl₃:



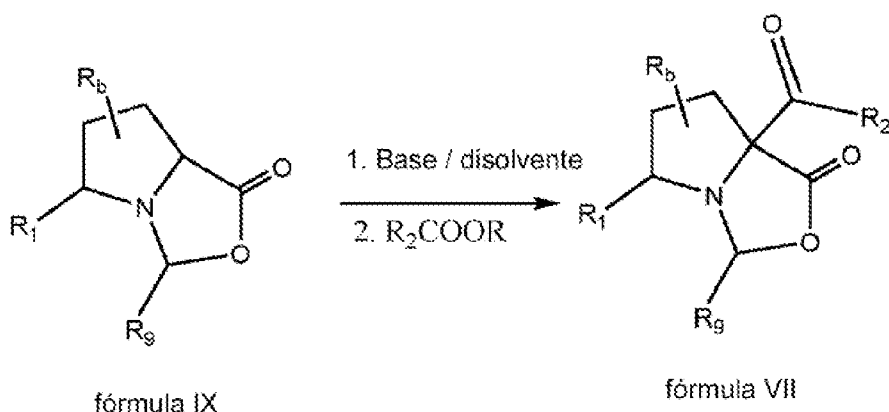
8. Procedimiento según la reivindicación 7, en el que la base comprende una amina, el disolvente es un disolvente acuoso, el agente alquilante es haluro de alquilo C₁-C₆, y el agente de carbamación es dicarbonato de di-R₈, en el que R₈ es tal como se definió en la reivindicación 1.

9. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende además poner en contacto un compuesto de fórmula VII con una amina de fórmula VIII en un disolvente para obtener un producto condensado de fórmula V o VI, que posteriormente se pone en contacto con un agente reductor para obtener un compuesto de fórmula IV, en el que R_b, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, y R₇ son tal como se

definieron en la reivindicación 1, y R_9 es $-\text{CCl}_3$

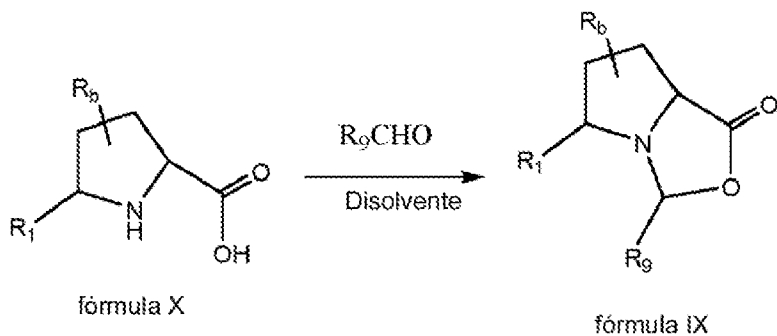


- 5 10. Procedimiento según la reivindicación 9, en el que el disolvente para la reacción de condensación se selecciona de diclorometano, dimetilformamida, tetrahidrofurano, acetonitrilo, y tolueno.
11. Procedimiento según la reivindicación 9 o la reivindicación 10, en el que el agente reductor es un borohidruro seleccionado de borohidruro de sodio, borohidruro de litio, borohidruro de calcio, borohidruro de magnesio, triacetoxiborohidruro de sodio ($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$), NBu_4BH_4 , NaCNBH_3 , y $\text{NMe}_4\text{BH}(\text{OAc})_3$.
- 10
12. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende además poner en contacto un compuesto de fórmula IX con una base en un disolvente para desprotonar el carbono α junto a un carbonilo (CO) en el disolvente, seguido por adición de R_2COOR para obtener un compuesto de fórmula VII, en el que R es metilo o etilo, R_b , R_1 , y R_2 son tal como se definieron en la reivindicación 1, y R_9 es $-\text{CCl}_3$.
- 15



13. Procedimiento según la reivindicación 12, en el que la desprotonación se lleva a cabo a una temperatura de -80 a -20 °C, la base es diisopropilamida de litio, y el disolvente es tolueno opcionalmente mezclado con metil terc-butil éter (MTBE), THF opcionalmente mezclado con tolueno o MTBE, o 2-MetF opcionalmente mezclado con tolueno o MTBE.

14. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que comprende además poner en contacto un compuesto de fórmula X con un aldehído R_9CHO , o hidrato del mismo, en un disolvente para obtener un compuesto de fórmula IX, en el que R_b y R_1 son tal como se definieron en la reivindicación 1, y R_9 es $-\text{CCl}_3$.



15. Procedimiento según la reivindicación 14, en el que el disolvente se selecciona de THF, acetonitrilo, y tolueno.