

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 958 066**

51 Int. Cl.:

C07D 211/62 (2006.01)

C07B 53/00 (2006.01)

C07D 401/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.01.2018** **PCT/JP2018/002878**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.08.2018** **WO18143165**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.01.2018** **E 18747316 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.07.2023** **EP 3578545**

54 Título: **Procedimiento para producir compuestos de pirrolidina ópticamente activos**

30 Prioridad:

31.01.2017 JP 2017014999

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

31.01.2024

73 Titular/es:

MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION
(100.0%)

3-2-10, Dosho-machi, Chuo-ku Osaka-shi
Osaka 541-8505, JP

72 Inventor/es:

TESHIMA, TAKAO;
YAMAGAMI, TAKAFUMI;
YAMAGUCHI, TETSUO y
ANDO, JUNKI

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 958 066 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para producir compuestos de pirrolidina ópticamente activos

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un proceso nuevo para preparar compuestos de pirrolidina ópticamente activos que son útiles como compuestos intermedios sintéticos para principios activos.

10 **Técnica anterior**

El compuesto de pirrolidina ópticamente activo es un compuesto que contiene sustituyentes ópticamente activos en la posición 3- y en la posición 4- en el anillo de pirrolidina, y es útil como compuesto intermedio sintético para principios activos. Como proceso para preparar el compuesto de pirrolidina ópticamente activo, por ejemplo, el documento de patente 1 divulga que el nitrometano se hace reaccionar con un derivado de benzaldehído, y el derivado de nitroestileno obtenido se somete a una reacción aditiva de un diéster de ácido malónico, seguida de la ciclación del compuesto intermedio de la reacción (véase la página 330, ejemplo de referencia 112 y páginas siguientes). En este caso, en todas las etapas, la reacción se lleva a cabo en un sistema de disolventes orgánicos de una sola capa que es diferente del disolvente que se emplea en la etapa previa a ésta y, además, en todas las etapas, se llevan a cabo procedimientos de aislamiento, tales como la purificación y el secado.

Además, el documento de patente 2 divulga que el nitrometano se hace reaccionar con benzaldehído para obtener cristales hidratados de nitroestileno, los cristales se deshidratan *in situ*, posteriormente se someten a una reacción aditiva de un diéster de ácido malónico en un disolvente orgánico, seguido de una reacción de reducción y una reacción de ciclación del compuesto intermedio de la reacción. En este caso, la reacción del nitroestileno con el diéster de ácido malónico se lleva a cabo en un disolvente orgánico monofásico después de eliminar el agua contenida en los cristales de nitroestileno con un tratamiento, tal como un procedimiento de separación en un embudo de separación, o un procedimiento azeotrópico.

Por consiguiente, aún no se conoce ningún proceso para someter al nitroestileno, o a derivados del mismo, sin obtener cristales del mismo o de los mismos, a una reacción aditiva de un derivado del ácido malónico,.

Además, en general, los nitrocompuestos, tales como los derivados del nitroestileno, comportan cierto peligro de explosión. En especial, en la producción industrial en la que se trata una gran cantidad de compuestos, se recomienda evitar obtener cristales de nitrocompuestos o someter los nitrocompuestos a procedimientos de tratamiento, tales como el secado.

Lista de citas

40 **Documentos de patente**

Documento de patente 1: WO 2015/182723

Documento de patente 2: WO 2007/066828

45

Sumario de la invención

Problemas que va a resolver la invención

Para la reacción aditiva de un derivado del ácido malónico a determinados derivados de nitroestileno, a veces la reacción conocida llevada a cabo en un sistema de disolventes orgánicos de una sola capa no puede proporcionar una velocidad de reacción, un rendimiento de la reacción y una enantioselectividad suficientes. Además, cuando se emplea un disolvente que contiene agua en la etapa previa a la reacción aditiva, para llevar a cabo la reacción en uno o más disolventes orgánicos es necesario obtener un derivado de nitroestileno que comporta cierto peligro de explosión en forma de un cristal que se emplea como material de partida y también para eliminar completamente la humedad. Por consiguiente, se ha deseado desarrollar un proceso seguro, de alto rendimiento y ventajoso desde el punto de vista industrial para la reacción aditiva de un derivado del ácido malónico a un derivado de nitroestileno.

Además, el compuesto de pirrolidina ópticamente activo que es útil como compuesto intermedio sintético para el principio activo requiere de múltiples etapas para su preparación debido a la complejidad de su estructura, y en el proceso por el que se lleva a cabo la purificación y/o el secado en cada etapa han aparecido algunos problemas relativos a los costes de fabricación.

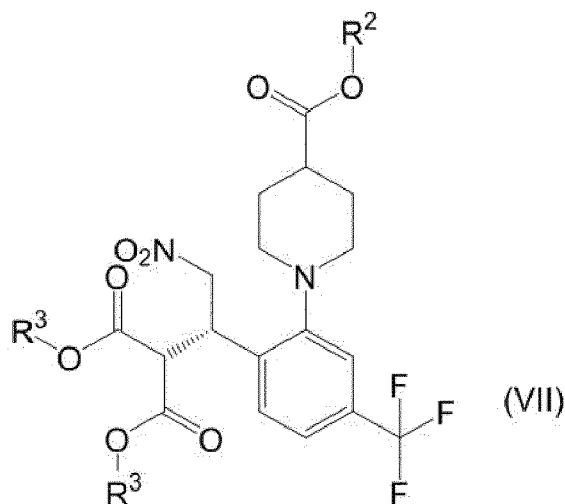
Por tanto, el propósito de la presente invención consiste en proporcionar un proceso para preparar compuestos de pirrolidina ópticamente activos que sean adecuados para la producción industrial que resuelvan estos problemas.

Medios para resolver los problemas

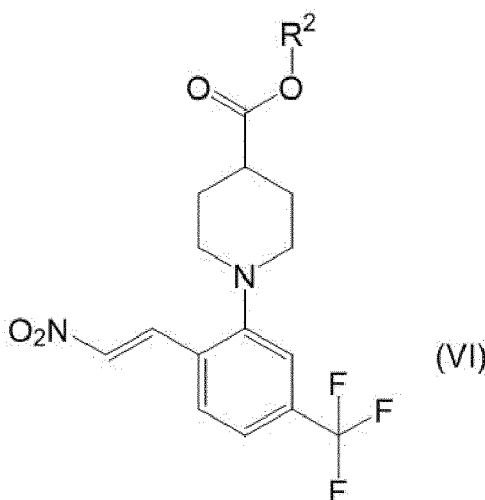
Los presentes inventores han realizado diversos estudios para llevar a cabo cada proceso de modo seguro y reproducible con alto rendimiento y, en consecuencia, descubrieron que, en una reacción aditiva de un derivado del ácido malónico a derivados de nitroestileno, puesto que los derivados de nitroestileno se utilizan en un estado sin purificar, la sustancia ácida que se obtiene de la reacción desarrollada en la etapa previa afecta de modo desfavorable a la reacción y, por consiguiente, desarrollaron un proceso por el cual se lleva a cabo la presente reacción en un sistema de disolventes de dos capas de un disolvente hidrófobo y agua en presencia de una base. Los hallazgos no sólo han mejorado el rendimiento de la reacción y la enantioselectividad de la reacción aditiva de un derivado del ácido malónico a un derivado de nitroestileno, sino que también han eliminado la necesidad de obtener un derivado de nitroestileno que comporta cierto peligro de explosión en forma de un cristal o de secarlo, porque la presencia de agua en el sistema de reacción no produce ningún efecto perjudicial sobre la misma y, por tanto, se mejora la seguridad de la reacción. Además, los presentes inventores han descubierto un proceso en el que las cinco etapas de reacción descritas en el presente documento pueden llevarse a cabo sucesivamente, al mismo tiempo que se mantiene o se mejora el rendimiento de la reacción, la enantioselectividad, la facilidad de ejecución, etc., de cada etapa, y completaron la invención de la presente solicitud.

Es decir, la presente invención incluye los siguientes puntos [1] a [16], aunque no se limita a éstos.

[1] Un proceso para preparar un compuesto representado por la fórmula (VII):



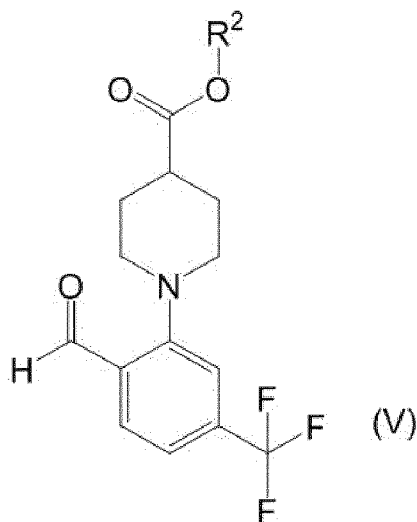
(en donde R^2 y R^3 representan cada uno independientemente un grupo protector para el grupo carboxilo),
que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (VI):



(en donde R^2 representa un grupo protector para el grupo carboxilo)

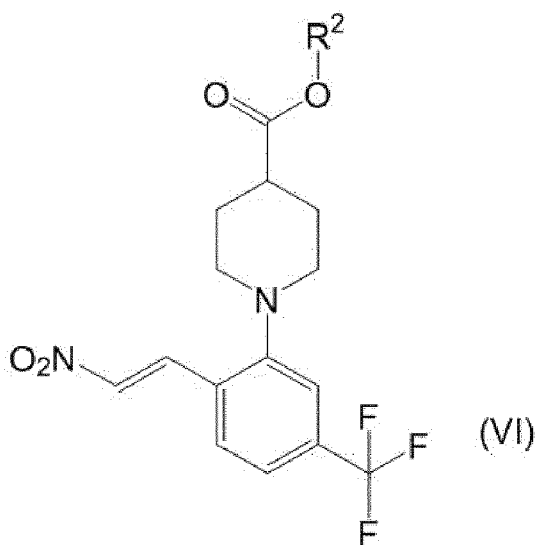
con un derivado del ácido malónico en presencia de una base y un catalizador asimétrico en un sistema de disolventes de dos capas de un disolvente hidrófobo y agua.

[2] El proceso descrito en el punto [1], que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (V):



(en donde R² representa un grupo protector para el grupo carboxilo)

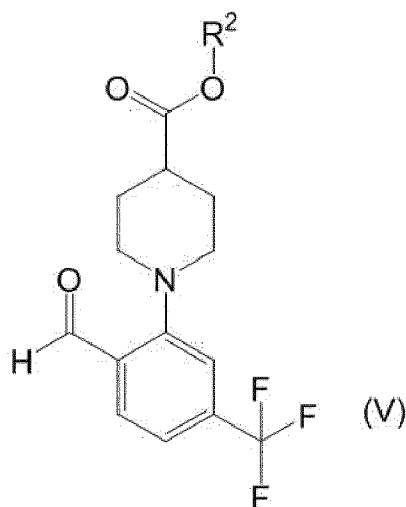
con nitrometano en presencia de una base para preparar un compuesto representado por la fórmula (VI):



(en donde R² representa un grupo protector para el grupo carboxilo), y

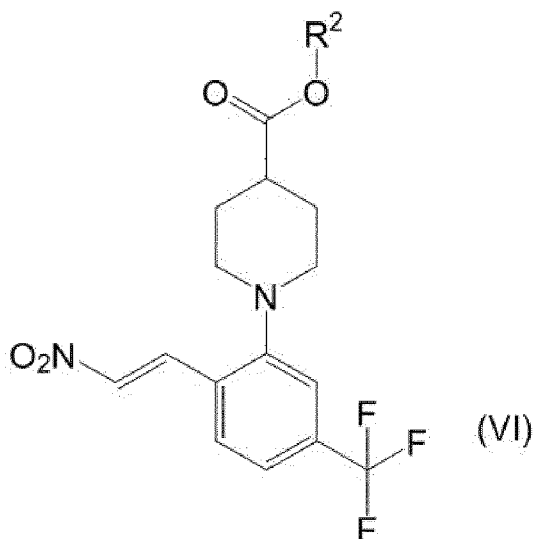
a continuación, el compuesto resultante se aplica a un proceso descrito en el punto [1] como material de partida sin obtenerlo en forma de un cristal ni secarlo.

[2-1] El proceso descrito en el punto [1], que comprende un compuesto representado por la fórmula (V):

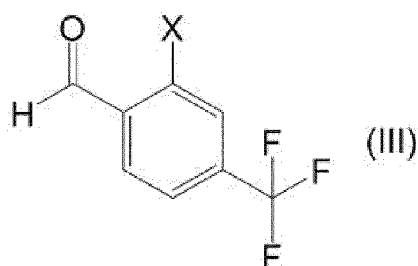


(en donde R^2 representa un grupo protector para el grupo carboxilo)

- 5 con nitrometano en presencia de una base para preparar un compuesto representado por la fórmula (VI):



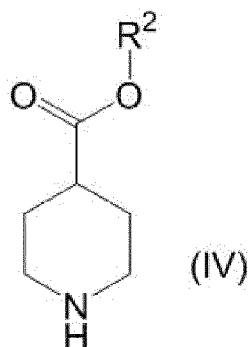
- 10 (en donde R^2 representa un grupo protector para el grupo carboxilo),
- y, a continuación, el compuesto se aplica a un proceso descrito en el punto [1] como material de partida sin obtenerlo en forma de un cristal ni secarlo.
- 15 [2-2] El proceso descrito en el punto [2] o [2-1], que comprende llevar a cabo la reacción en presencia de al menos un compuesto seleccionado de un haluro de alquilsulfonilo opcionalmente sustituido, un haluro de arilsulfonilo opcionalmente sustituido y un haluro de alquilo opcionalmente sustituido.
- 20 [3] El proceso descrito en el punto [2], que comprende llevar a cabo una etapa para preparar el compuesto representado por la fórmula (VI) a partir del compuesto representado por la fórmula (V) en un disolvente hidrófobo, en donde el disolvente hidrófobo es el mismo disolvente hidrófobo que se emplea en la etapa para preparar el compuesto representado por la fórmula (VII) a partir del compuesto representado por la fórmula (VI).
- 25 [4] El proceso descrito en el punto [2], que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (III):



(en donde X representa un átomo de halógeno, un grupo alquilsulfonilo opcionalmente sustituido o un grupo arilsulfonilo opcionalmente sustituido)

5

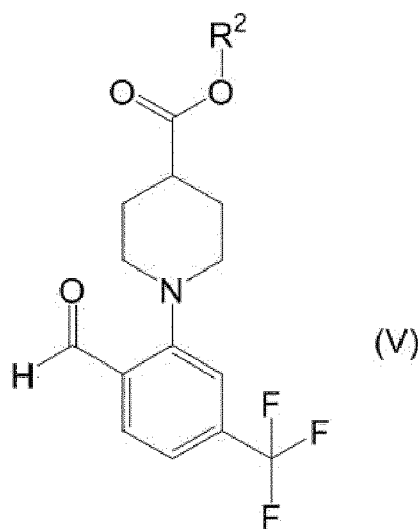
con un compuesto representado por la fórmula (IV):



10

(en donde R² representa un grupo protector para el grupo carboxilo)

para preparar un compuesto representado por la fórmula (V):



15

(en donde R² representa un grupo protector para el grupo carboxilo),

y, a continuación, el compuesto representado por la fórmula (V) se aplica a un proceso descrito en el punto [2] como material de partida, sin aislarlo.

20

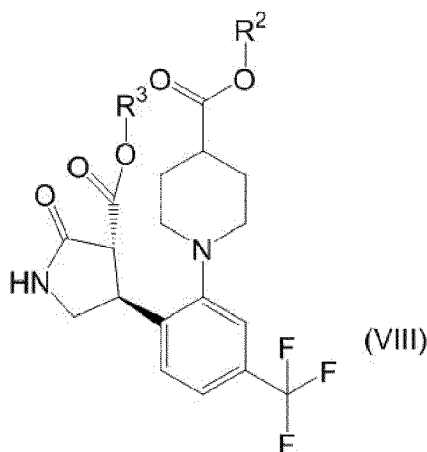
[5] El proceso descrito en el punto [4], que comprende llevar a cabo la etapa para preparar el compuesto representado por la fórmula (V) a partir del compuesto representado por la fórmula (III) y la etapa para preparar el compuesto representado por la fórmula (VI) a partir del compuesto representado por la fórmula (V) en un disolvente hidrófobo, en donde el disolvente hidrófobo es el mismo disolvente hidrófobo que se emplea en la etapa para preparar el compuesto representado por la fórmula (VII) a partir del compuesto representado por la fórmula (VI).

25

[6] El proceso descrito en el punto [4], que comprende llevar a cabo una etapa para preparar el compuesto

representado por la fórmula (V) a partir del compuesto representado por la fórmula (III) en un sistema de disolventes de dos capas de un disolvente hidrófobo y agua, y que comprende llevar a cabo una etapa para preparar el compuesto representado por la fórmula (VI) a partir del compuesto representado por la fórmula (V) en un disolvente hidrófobo, en donde el disolvente hidrófobo que se emplea en estas etapas es el mismo disolvente hidrófobo que se emplea en una etapa para preparar un compuesto representado por la fórmula (VII) a partir de un compuesto representado por la fórmula (VI).

[7] El proceso descrito en cualquiera de los puntos [1] a [6], que comprende someter el compuesto representado por la fórmula (VII) como material de partida a una reacción de cierre de anillo en presencia de un agente reductor para preparar un compuesto representado por la fórmula (VIII):

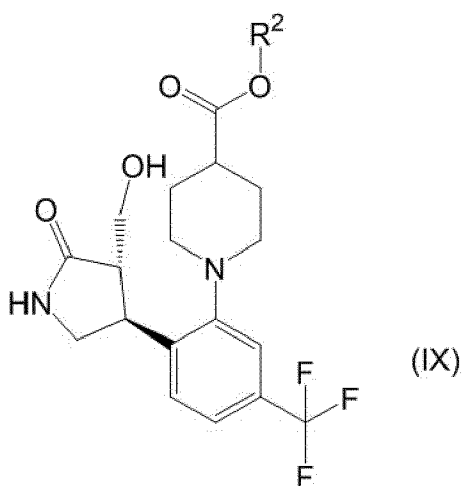


(en donde R^2 y R^3 representan cada uno independientemente un grupo protector para el grupo carboxilo).

[8] El proceso descrito en el punto [7], que comprende aplicar, como material de partida, el compuesto representado por la fórmula (VII), sin aislarlo, al proceso descrito en el punto [7].

[9] El proceso descrito en el punto [7], que comprende obtener el compuesto representado por la fórmula (VII) en forma de un cristal y, a continuación, aplicar el compuesto al proceso descrito en el punto [7].

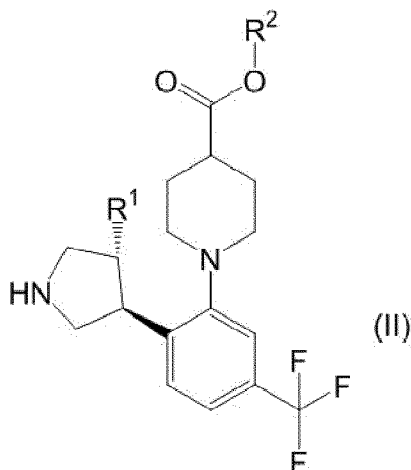
[10] El proceso descrito en cualquiera de los puntos [7] a [9], que comprende someter el compuesto representado por la fórmula (VIII) como material de partida, sin aislarlo, a una reacción de reducción para preparar un compuesto representado por la fórmula (IX):



(en donde R^2 representa un grupo protector para el grupo carboxilo).

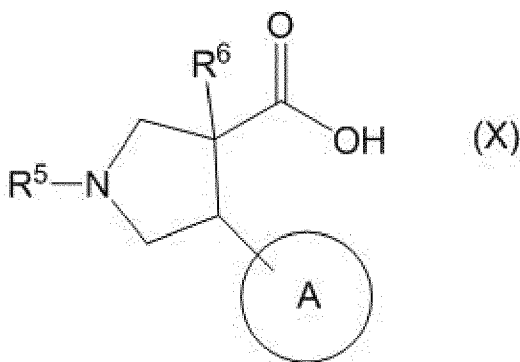
[11] El proceso descrito en el punto [10], en donde la etapa para preparar el compuesto representado por la fórmula (VIII) a partir del compuesto representado por la fórmula (VII) y la etapa para preparar el compuesto representado por la fórmula (IX) a partir del compuesto representado por la fórmula (VIII) se llevan a cabo en el mismo disolvente.

[12] El proceso descrito en el punto [10] o [11], que comprende convertir un grupo hidroxilo en el compuesto representado por la fórmula (IX) en el sustituyente R^1 de acuerdo con un procedimiento conocido y, a continuación, si se desea, convertir el compuesto resultante en sales del mismo para preparar un compuesto representado por la fórmula (II):



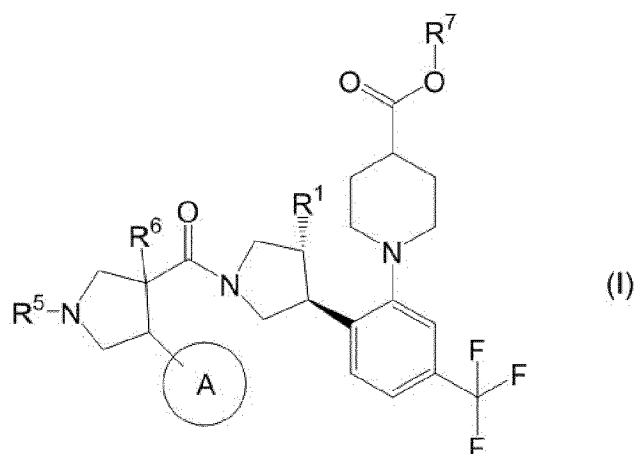
(en donde R^1 representa un grupo metilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano y un grupo alcoxi, y R^2 representa un grupo protector para el grupo carboxilo) o sales del mismo.

[13] El proceso descrito en el punto [12], que comprende hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula (II), o una sal del mismo, con un compuesto representado por la fórmula (X):



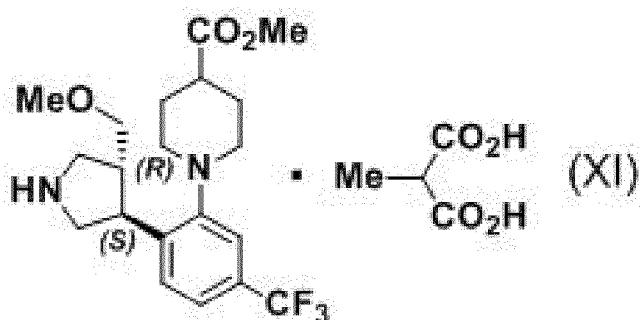
(en donde el anillo A representa un grupo arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, R^5 representa un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico alifático opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido que puede estar parcialmente hidrogenado, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido o un átomo de hidrógeno, y R^6 representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo o un grupo alcoxi opcionalmente sustituido) o una sal del mismo,

de acuerdo con un procedimiento conocido y, a continuación, si se desea, convertir el compuesto resultante en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para preparar un compuesto representado por la fórmula (I):

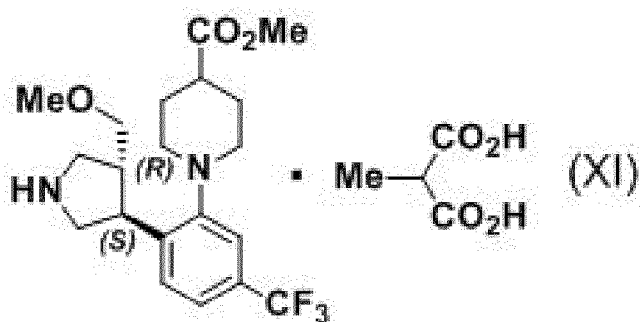


(en donde el anillo A, R^5 y R^6 son los mismos que los definidos anteriormente, R^1 representa un grupo metilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano y un grupo alcoxi, y R^7 representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector para el grupo carboxilo), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[14] El proceso descrito en el punto [12], en donde la sal del compuesto representado por la fórmula (II) es una sal representada por la fórmula (XI):

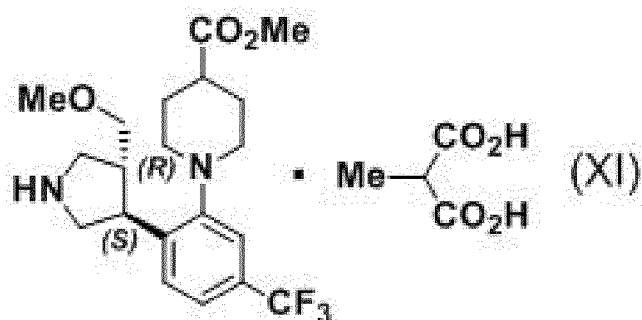


[15] El proceso descrito en el punto [13], en donde la sal del compuesto representado por la fórmula (II) es una sal representada por la fórmula (XI):



y R^1 representa un grupo metoximetilo en el compuesto representado por la fórmula (I).

[16] Una sal representada por la fórmula (XI):



Efecto de la invención

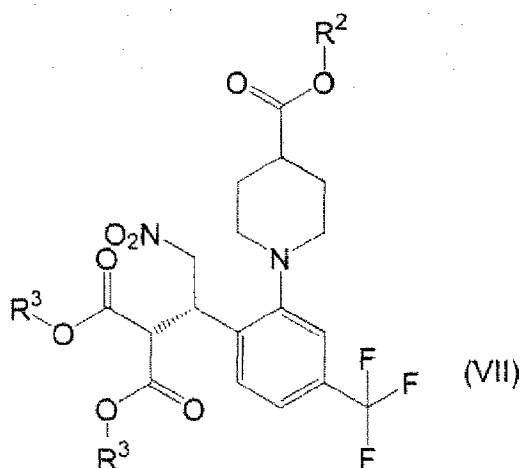
- 5 De acuerdo con la presente invención, puede llevarse a cabo una reacción aditiva de un derivado del ácido malónico a un derivado de nitroestileno con alto rendimiento y con alta enantioselectividad sin disminuir la velocidad de reacción. Además, tal como se describe en el presente documento, tres etapas de reacción, que incluyen la etapa para la reacción aditiva descrita anteriormente, pueden llevarse a cabo en el mismo disolvente, y se puede evitar obtener un compuesto intermedio que comporta cierto peligro de explosión en forma de cristal y secarlo. Además, de
- 10 acuerdo con la presente invención, cinco etapas de reacción, que incluyen las anteriores tres etapas, pueden llevarse a cabo de modo eficaz y sucesivamente, y se puede preparar un compuesto de pirrolidina ópticamente activo que es útil como compuesto intermedio para principios activos, de una manera ventajosa desde el punto de vista industrial.
- 15 De acuerdo con el proceso de la presente invención, la reproducibilidad y los rendimientos de cada etapa son buenos y, además, puesto que no es necesario aislar el producto en cada etapa, es un procedimiento de producción ventajoso por lo que se refiere al coste de fabricación.

Modo para llevar a cabo la invención

20

La presente invención se refiere al siguiente proceso.

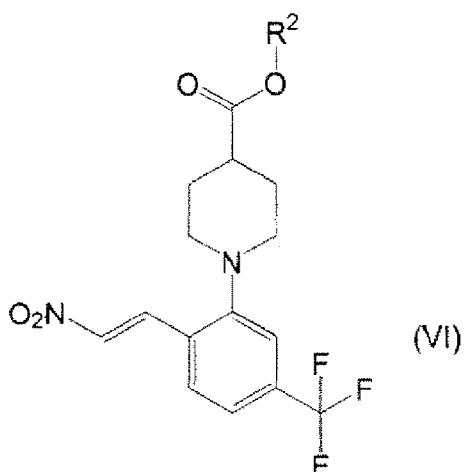
- (1) Un proceso para preparar un compuesto representado por la fórmula (VII):



25

(en donde R^2 y R^3 representan cada uno independientemente un grupo protector para el grupo carboxilo),
que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (VI):

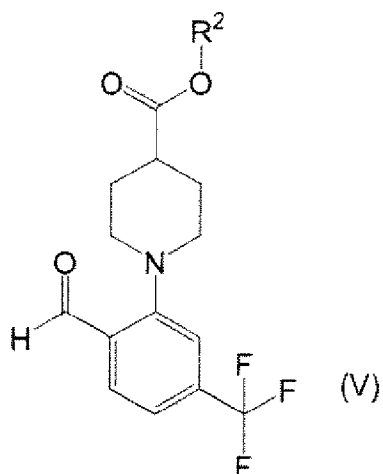
30



(en donde R^2 representa un grupo protector para el grupo carboxilo)

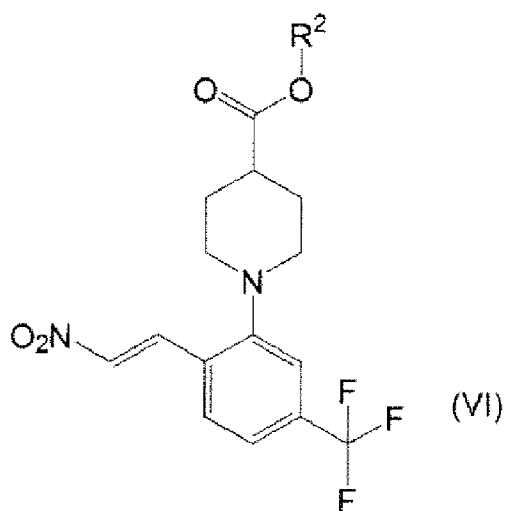
5 con un derivado del ácido malónico en presencia de una base y un catalizador asimétrico en un sistema de disolventes de dos capas de un disolvente hidrófobo y agua.

10 (2) El proceso para preparar un compuesto representado por la fórmula (VII), que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (V):



(en donde R^2 representa un grupo protector para el grupo carboxilo)

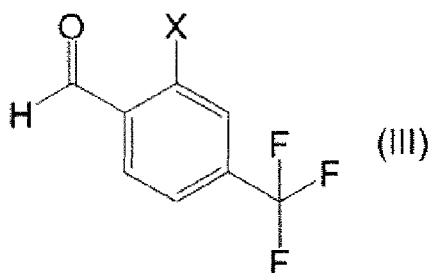
15 con nitrometano en presencia de una base para preparar un compuesto representado por la fórmula (VI):



(en donde R² representa un grupo protector para el grupo carboxilo), y

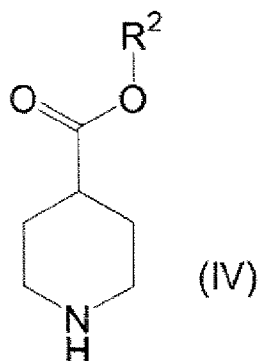
5 a continuación, el compuesto resultante se aplica a un proceso descrito en el punto (1) descrito anteriormente como material de partida sin obtenerlo en forma de un cristal y/o secarlo.

10 (3) El proceso para preparar un compuesto representado por la fórmula (VII), que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (III):

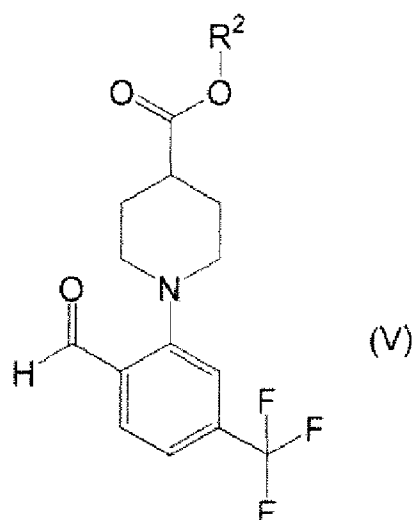


(en donde X representa un átomo de halógeno, un grupo alquilsulfonilo opcionalmente sustituido o un grupo arilsulfonilo opcionalmente sustituido)

15 con un compuesto representado por la fórmula (IV):



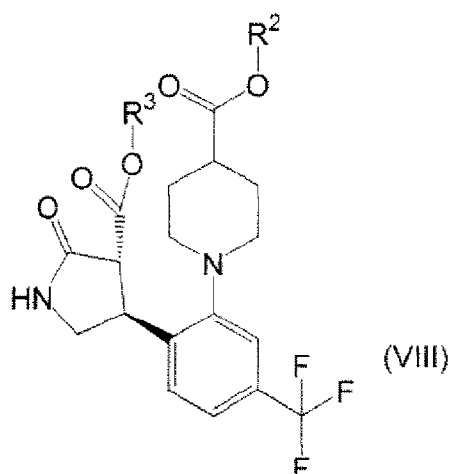
20 (en donde R² representa un grupo protector para el grupo carboxilo), o una sal del mismo, para preparar un compuesto representado por la fórmula (V):



(en donde R^2 representa un grupo protector para el grupo carboxilo),

5 y, a continuación, el compuesto resultante se aplica a un proceso descrito en el punto (2) descrito anteriormente como material de partida, sin aislarlo.

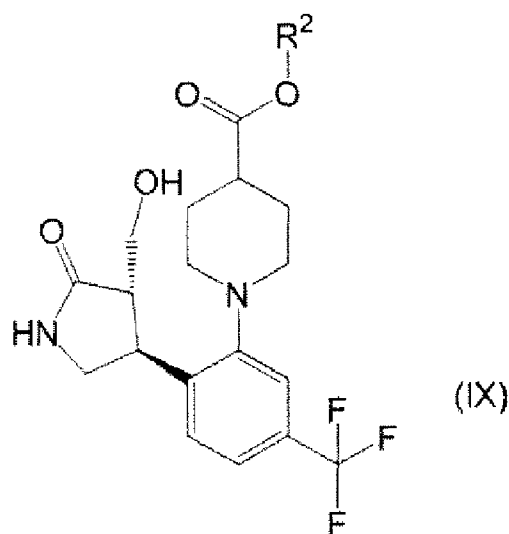
(4) Un proceso para preparar un compuesto representado por la fórmula (VIII):



(en donde R^2 y R^3 representan cada uno independientemente un grupo protector para el grupo carboxilo),

15 que comprende obtener el compuesto representado por la fórmula (VII), que se prepara mediante el proceso descrito en uno cualquiera de los puntos (1) a (3) descritos anteriormente, sin aislarlo ni producirlo en forma de un cristal, y, a continuación, someter el compuesto resultante como material de partida a una reacción de cierre de anillo mediante una reducción en presencia de un agente reductor.

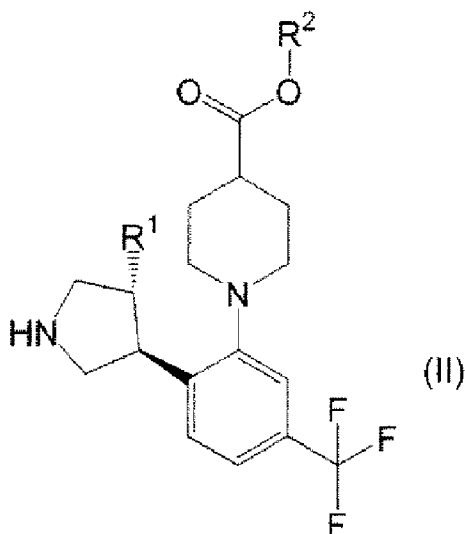
20 (5) Un proceso para preparar un compuesto representado por la fórmula (IX):



(en donde R^2 representa un grupo protector para el grupo carboxilo),

5 que comprende someter el compuesto representado por la fórmula (VIII), que se prepara mediante el proceso descrito en el punto (4) descrito anteriormente, como material de partida sin aislarlo a una reacción de reducción.

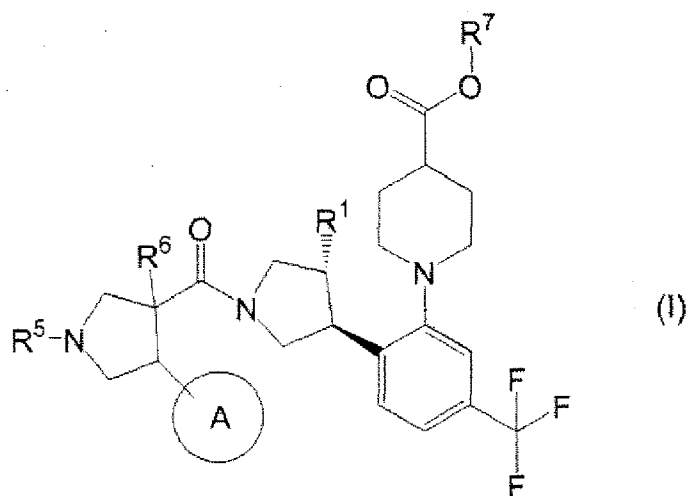
10 (6) Un proceso para preparar un compuesto representado por la fórmula (II):



15 (en donde R^1 representa un grupo alquilo (tal como metilo) opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano y un grupo alcoxi, y R^2 representa un grupo protector para el grupo carboxilo) o sales del mismo,

20 que comprende convertir el compuesto representado por la fórmula (IX), que se prepara mediante el proceso descrito en el punto (5) descrito anteriormente, según un procedimiento conocido y, si se desea, convertir el compuesto resultante en sales del mismo.

(7) Un proceso para preparar un compuesto representado por la fórmula (I):



(en donde el anillo A representa un grupo arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, R¹ representa un grupo alquilo (tal como metilo) opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano y un grupo alcoxi, R⁵ representa un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico alifático opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido que puede estar parcialmente hidrogenado, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido o un átomo de hidrógeno, R⁶ representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo o un grupo alcoxi opcionalmente sustituido, y R⁷ representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector para un grupo)

o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

que comprende convertir el compuesto representado por la fórmula (II), o las sales del mismo, que se prepara mediante el proceso descrito en el punto (6) descrito anteriormente, según un procedimiento conocido, y

a continuación, si se desea, convertir el compuesto resultante en sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

La definición de cada grupo descrito en el presente documento puede combinarse como se desee, a menos que indique lo contrario.

Tal como se emplea en el presente documento, el "grupo alquilo" se refiere a un grupo de cadena hidrocarbonada saturada lineal o ramificada de uno a seis átomos de carbono (C₁₋₆). Se prefiere especialmente un grupo alquilo de uno a cuatro átomos de carbono (C₁₋₄). Algunos ejemplos concretos del mismo incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, 2-metil-n-butilo, i-amilo (3-metil-n-butilo) y 2-metil-n-pentilo. Se prefieren especialmente metilo, etilo, i-propilo o t-butilo.

Tal como se emplea en el presente documento, el sustituyente en un "grupo alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano y un grupo alcoxi" incluye uno o más (por ejemplo, preferentemente de uno a tres, o más preferentemente de uno a dos) grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno (tal como un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo), un grupo hidroxilo, un grupo ciano y un grupo alcoxi (tal como metoxi, etoxi, n-propoxi u i-propoxi), que son iguales o diferentes entre sí. Los ejemplos preferidos del sustituyente incluyen un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi, y los ejemplos más preferidos del sustituyente incluyen un grupo hidroxilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi y otros. Además, algunos ejemplos del grupo alquilo opcionalmente sustituido incluyen clorometilo, cloroetilo, 1-cloroetilo, 1-bromoetilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, metoximetilo, 1-metoxietilo, etoximetilo, 1-etoxietilo y otros.

Tal como se emplea en el presente documento, el "grupo alquenoilo" se refiere a un grupo de cadena hidrocarbonada saturada lineal o ramificada de 2 a 5 átomos de carbono (C₂₋₆) y al menos un doble enlace. Se prefiere especialmente un grupo alquenoilo de dos a cuatro átomos de carbono (C₂₋₄). Algunos ejemplos concretos del mismo incluyen vinilo, propenilo (alilo) o butenilo.

Tal como se emplea en el presente documento, el "grupo alcoxi" se refiere a un grupo monovalente en el que el grupo alquilo descrito anteriormente está unido a un átomo de oxígeno, por ejemplo, un alquil-O- lineal o ramificado

de uno a seis átomos de carbono (C_{1-6}), y se prefiere un alquil-O- de uno a cuatro átomos de carbono (C_{1-4}). Algunos ejemplos concretos del mismo incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, t-butoxi, 2-metil-n-propoxi, 3-metil-n-butoxi y otros. Se prefieren especialmente metoxi, etoxi, i-propoxi y t-butoxi y otros.

5 Tal como se emplea en el presente documento, el "grupo alcanóilo" se refiere a un grupo en el que un grupo carbonilo ($C=O$) está unido al grupo alquilo descrito anteriormente e incluye un grupo alquil- $C(=O)$ lineal o ramificado de uno a seis átomos de carbono (C_{1-6}), y se prefiere un grupo alquil- $C(=O)$ de uno a cuatro átomos de carbono. Algunos ejemplos concretos del mismo incluyen acetilo, propionilo, butirilo y otros.

10 Tal como se emplea en el presente documento, el "grupo alquileo" se refiere a un grupo divalente hidrocarbonado saturado lineal o ramificado de uno o seis átomos de carbono (C_{1-6}) y se prefiere un grupo alquileo de uno a cuatro átomos de carbono (C_{1-4}). Algunos ejemplos concretos del mismo incluyen metileno, etileno, trimetileno (propileno), tetrametileno (n-butileno) y otros.

15 Tal como se emplea en el presente documento, el "grupo alquilenoxi" se refiere a un grupo divalente en el que un átomo de oxígeno está unido al grupo alquileo descrito anteriormente e, incluye concretamente un grupo alquilen-O- de uno a seis átomos de carbono (C_{1-6}), y se prefiere un grupo alquilen-O- de uno a cuatro átomos de carbono (C_{1-4}). El grupo alquilenoxi puede estar unido en forma de sustituyente a dos átomos diferentes (por ejemplo, un átomo de carbono) a la vez o puede estar unido en forma de sustituyente al mismo átomo (por ejemplo, un átomo de carbono) para formar un espiro-anillo.

Tal como se emplea en el presente documento, los ejemplos del "átomo de halógeno" incluyen un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo. Se prefiere especialmente un átomo de flúor o un átomo de cloro.

25 Tal como se emplea en el presente documento, el "grupo haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado sustituido con uno a tres átomos de halógeno, y algunos ejemplos concretos del mismo incluyen difluorometilo, trifluorometilo, 1-fluorometilo, 2-fluorometilo y otros.

30 Tal como se emplea en el presente documento, el "grupo haloalcoxi" se refiere a un grupo alquil-O- sustituido con uno a tres átomos de halógeno, y algunos ejemplos concretos del mismo incluyen trifluorometoxi y otros.

Tal como se emplea en el presente documento, el "grupo hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo hidroxilo, y algunos ejemplos concretos del mismo incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, 2-hidroxio-1,1-dimetiletilo, 4-hidroxio-4-metil-n-pentilo y otros.

35 Tal como se emplea en el presente documento, el "grupo alcoxialquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo alcoxi, y algunos ejemplos concretos del mismo incluyen metoximetilo, metoxietilo, 2-metoxio-1,1-dimetiletilo, 4-metoxio-4-metil-n-pentilo y otros.

40 Tal como se emplea en el presente documento, el "grupo cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado monocíclico de tres a siete átomos de carbono (C_{3-7}) y adamantilo, y algunos ejemplos concretos del mismo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo y otros.

45 Tal como se emplea en el presente documento, el "grupo arilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado cíclico aromático de seis a diez miembros. Se prefiere un grupo arilo monocíclico o bicíclico, y algunos ejemplos concretos del mismo incluyen fenilo, indenilo y naftilo, y se prefiere especialmente fenilo.

50 Tal como se emplea en el presente documento, el "grupo arilo que puede estar parcialmente hidrogenado" incluye el grupo arilo descrito anteriormente y el grupo arilo descrito anteriormente que puede estar parcialmente hidrogenado, y también incluye un grupo cíclico formado por condensación de un grupo fenilo y un grupo cicloalquilo, y un grupo cíclico formado por condensación de un grupo fenilo y un grupo cicloalqueno. Algunos ejemplos concretos del mismo incluyen fenilo, indenilo, naftilo, dihidrofenilo, indanilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo y otros.

55 Tal como se emplea en el presente documento, el "grupo arilaquilo" se refiere a un grupo alquilo que está sustituido con un grupo arilo, y algunos ejemplos concretos del mismo incluyen fenilmetilo (bencilo), feniletilo (fenetilo), fenilpropilo, naftilmetilo y otros.

60 Tal como se emplea en el presente documento, el "grupo arilalquilo" se refiere a un grupo monovalente en el que el grupo arilalquilo descrito anteriormente está unido a un átomo de oxígeno. Algunos ejemplos concretos del mismo incluyen fenilmetiloxi (benciloxi), feniletiloxi (fenetiloxi), fenilpropiloxi, naftilmetiloxi y otros.

65 Tal como se emplea en el presente documento, el "grupo heteroarilo" se refiere a un grupo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de azufre, un átomo de oxígeno y un átomo de nitrógeno. Algunos ejemplos preferibles del mismo incluyen un heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno y,

opcionalmente, contiene además uno o más heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de azufre, un átomo de oxígeno y un átomo de nitrógeno. Otros ejemplos preferibles del mismo incluyen un grupo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno. Algunos ejemplos concretos del mismo incluyen pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tiazinilo, indolilo, isoindolilo, benzoimidazolilo y otros.

Tal como se emplea en el presente documento, el "grupo heterocíclico alifático" se refiere a un grupo cíclico saturado de 4 a 8 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno. El grupo heterocíclico alifático también puede ser un grupo en el que dos átomos de carbono que forman parte del anillo se unen en puente por medio de un grupo alquileo para formar un grupo bicíclico o un grupo tricíclico y puede contener un doble enlace en el anillo. Algunos ejemplos preferibles del mismo incluyen un grupo heterocíclico alifático monocíclico de 4 a 7 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno y, opcionalmente, contiene además un heteroátomo seleccionado independientemente del grupo que consiste en un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno. Otros ejemplos preferibles incluyen un grupo heterocíclico alifático monocíclico de 5 a 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno. Algunos ejemplos específicos del mismo incluyen azetidino, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, imidazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropirano, dihidropiridinilo, homopiperazinilo, homomorfolinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexilo, octahidropirrol[3,4-c]pirrolilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano y otros. Se prefieren azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexilo y otros. Son más preferibles pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y otros, y son especialmente preferibles pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo. También son preferibles tetrahidrofurano, tetrahidropirano, piperidinilo y otros.

Tal como se emplea en el presente documento, el "grupo carbonilo heterocíclico alifático" se refiere a un grupo en el que un grupo carbonilo (C=O) está unido al grupo heterocíclico alifático descrito anteriormente, y un ejemplo preferible del mismo incluye un grupo heterocíclico alifático monocíclico de 4 a 7 miembros-C(=O)- que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de azufre, un átomo de oxígeno y un átomo de nitrógeno. Algunos ejemplos más preferibles del mismo incluyen un grupo carbonilo heterocíclico alifático monocíclico de 4 a 7 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno y, opcionalmente, contiene además un heteroátomo seleccionado independientemente del grupo que consiste en un átomo de azufre, un átomo de oxígeno y un átomo de nitrógeno. Un ejemplo especialmente preferible del mismo incluye un carbonilo heterocíclico alifático monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno, en el que un grupo carbonilo está unido al átomo de nitrógeno en el anillo.

Tal como se emplea en el presente documento, el "grupo sulfonilo heterocíclico alifático" se refiere a un grupo en el que un grupo sulfonilo (O=S=O) está unido al grupo heterocíclico alifático descrito anteriormente, e incluye un grupo heterocíclico alifático monocíclico de 4 a 7 miembros-(SO₂)- que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de azufre, un átomo de oxígeno y un átomo de nitrógeno. Se prefiere un grupo heterocíclico alifático monocíclico de 4 a 7 miembros-(SO₂)- que contiene al menos un átomo de nitrógeno y, opcionalmente, contiene además un heteroátomo seleccionado independientemente del grupo que consiste en un átomo de azufre, un átomo de oxígeno y un átomo de nitrógeno. En especial, se prefiere un grupo heterocíclico alifático monocíclico de 5 o 6 miembros-(SO₂)- que contiene al menos un átomo de nitrógeno, en el que un grupo sulfonilo está unido al átomo de nitrógeno.

Tal como se emplea en el presente documento, el "grupo carbamoilo" se refiere a un grupo representado por -C(=O)NH₂.

Tal como se emplea en el presente documento, un ejemplo del resto arilo del "grupo arilo opcionalmente sustituido" representado por el anillo A incluye un arilo monocíclico o bicíclico de 6 a 10 miembros, y algunos ejemplos concretos del mismo incluyen fenilo, naftilo y otros. Se prefiere especialmente un grupo fenilo.

Un ejemplo del resto heteroarilo del "grupo heteroarilo opcionalmente sustituido" representado por el anillo A incluye un heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno y, opcionalmente, contiene además de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno. Algunos ejemplos concretos del mismo incluyen pirrolilo, furanilo, tienilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y otros. Se prefiere especialmente un grupo piridinilo.

El sustituyente en el "grupo arilo opcionalmente sustituido" y "un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido" representado por el anillo A puede ser de uno a tres grupos seleccionados cada uno independientemente e incluye un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo alcoxi, un grupo haloalcoxi, un grupo alquilenoxi y otros. Algunos ejemplos concretos del sustituyente incluyen un átomo de flúor, un átomo de cloro, metilo, etilo, i-propilo, trifluorometilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, etilenoxi y otros.

Algunos ejemplos del sustituyente en el "grupo alquilo opcionalmente sustituido", "grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido", "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido", "grupo arilo opcionalmente sustituido que puede estar parcialmente hidrogenado", "grupo heteroarilo opcionalmente sustituido" y "grupo carbamoilo opcionalmente sustituido" que están representados por R^5 pueden ser de uno a tres grupos, preferentemente de uno a dos grupos, que pueden ser iguales o diferentes entre sí, y algunos ejemplos del sustituyente incluyen un átomo de halógeno; un grupo hidroxilo; un grupo oxo; un grupo ciano; un grupo alquilo; un grupo hidroxialquilo; un grupo alcoxialquilo; un grupo haloalquilo; un grupo cicloalquilo; un grupo alcoxi; un grupo alcanóilo; un grupo alquilsulfonilo; un grupo heterocíclico alifático; un grupo carbonilo heterocíclico alifático opcionalmente sustituido con uno a dos grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo y un grupo alcoxialquilo; un grupo sulfonilo heterocíclico alifático; un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido con uno a dos grupos alquilo; un grupo alquilenoxi; y otros.

Otros ejemplos más detallados de los sustituyentes incluyen un átomo de halógeno; un grupo hidroxilo; un grupo oxo; un grupo ciano; un grupo alquilo; un grupo hidroxialquilo; un grupo alcoxialquilo; un grupo haloalquilo; un grupo cicloalquilo; un grupo cicloalquilo; un grupo alcoxi; un grupo alcanóilo; un grupo alquilsulfonilo; un grupo heterocíclico alifático (en donde el grupo heterocíclico alifático es un grupo heterocíclico alifático monocíclico de 4 a 7 miembros que contiene de uno a dos heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno); un grupo carbonilo heterocíclico alifático opcionalmente sustituido con uno a dos grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo y un grupo alcoxialquilo (en donde el grupo heterocíclico alifático es un grupo heterocíclico alifático monocíclico de 4 a 7 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno y, opcionalmente, contiene además un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno); un grupo sulfonilo heterocíclico alifático (en donde el grupo heterocíclico alifático es un grupo heterocíclico alifático de 4 a 7 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno y, opcionalmente, contiene además un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno); un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido con uno a dos grupos alquilo; un grupo alquilenoxi; y otros.

Tal como se emplea en el presente documento, algunos ejemplos de "un grupo protector para el grupo carboxilo" incluyen un grupo alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alcoxi y un grupo arilalquilo; un grupo alquilenilo; un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo y un grupo alcoxi; y un grupo arilalquilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo y un grupo alcoxi. Algunos ejemplos concretos del grupo protector incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, metoximetilo, benciloximetilo, propenilo (alilo), fenilo, naftilo, bencilo, metoxibencilo, dimetoxibencilo y otros.

Tal como se emplea en el presente documento, el "grupo alquilsulfonilo" se refiere a un grupo en el que un grupo sulfonilo ($O=S=O$) está unido al grupo alquilo descrito anteriormente e incluye un alquil- (SO_2) - lineal o ramificado de uno a seis átomos de carbono (C_{1-6}), y se prefiere un grupo alquil- (SO_2) - de uno a cuatro átomos de carbono (C_{1-4}). Algunos ejemplos concretos del mismo incluyen metanosulfonilo (mesilo), etanosulfonilo, propanosulfonilo y otros.

Tal como se emplea en el presente documento, el "grupo alquilsulfonilo" se refiere a un grupo monovalente en el que el grupo alquilsulfonilo descrito anteriormente está unido a un átomo de oxígeno, y un ejemplo del mismo incluye un grupo alquilsulfonil-O- lineal o ramificado de uno a seis átomos de carbono (C_{1-6}), y se prefiere un grupo alquilsulfonil-O- lineal o ramificado de uno a cuatro átomos de carbono (C_{1-4}). Algunos ejemplos concretos del mismo incluyen metanosulfonilo, etanosulfonilo, propanosulfonilo y otros.

Tal como se emplea en el presente documento, un ejemplo concreto del sustituyente del "grupo alquilsulfonilo" opcionalmente sustituido incluye un átomo de halógeno, y se prefiere especialmente un átomo de flúor o un átomo de cloro.

Tal como se emplea en el presente documento, el "grupo arilsulfonilo" se refiere a un grupo monovalente en el que un sulfonilo ($O=S=O$) está unido al grupo arilo descrito anteriormente. Algunos ejemplos concretos del mismo incluyen fenilsulfonilo, naftilsulfonilo y otros.

Tal como se emplea en el presente documento, el "grupo arilsulfonilo" se refiere a un grupo monovalente en el que el grupo arilsulfonilo descrito anteriormente está unido a un átomo de oxígeno. Algunos ejemplos concretos del mismo incluyen fenilsulfonilo, naftilsulfonilo y otros.

Tal como se emplea en el presente documento, algunos ejemplos del sustituyente en el "grupo arilsulfonilo" opcionalmente sustituido incluyen un grupo alquilo, un átomo de halógeno, un grupo nitro y otros. En especial, es preferible un grupo no sustituido, o un grupo metilo es preferible como sustituyente.

Tal como se emplea en el presente documento, algunos ejemplos del "derivado del ácido malónico" incluyen un diéster de ácido malónico y otros. Algunos ejemplos concretos del mismo incluyen ésteres dialquílicos del ácido

malónico, tales como malonato de dimetilo, malonato de dietilo y otros, y se prefiere especialmente el malonato de dimetilo.

Tal como se emplea en el presente documento, los ejemplos de "sal" incluyen sales de ácidos inorgánicos (tales como sal clorhidrato, sal sulfato, sal fosfato, sal bromhidrato y otras); y sales de ácidos orgánicos (tales como acetato, oxalato, malonato, 2-metilmalonato, succinato, fumarato, malenato, malato, tartrato, dibenzoiltartrato, citrato, metanosulfonato, bencenosulfonato, tosilato y otras). Algunos ejemplos preferibles de la misma incluyen la sal cloruro de metileno; éteres (tales como tetrahidrofurano y t-butil metil éter); hidrocarburos aromáticos (tales como tolueno); hidrocarburos alifáticos (tales como heptano) y otros. Se prefieren el acetato de etilo, el acetato de isopropilo, el cloruro de metileno y los hidrocarburos aromáticos (tales como tolueno), y se prefiere especialmente el tolueno.

Tal como se emplea en el presente documento, el "disolvente hidrófobo" se refiere a un disolvente genérico que tiene baja solubilidad en agua y es inmiscible con el agua. Algunos ejemplos del disolvente hidrófobo incluyen ésteres (tales como acetato de etilo y acetato de isopropilo); hidrocarburos alifáticos halogenados (tales como cloruro de metileno); éteres (tales como tetrahidrofurano y t-butil metil éter); hidrocarburos aromáticos (tales como tolueno); hidrocarburos alifáticos (tales como heptano) y otros. Se prefieren el acetato de etilo, el acetato de isopropilo, el cloruro de metileno y los hidrocarburos aromáticos (tales como tolueno), y se prefiere especialmente el tolueno.

Tal como se emplea en el presente documento, el "aislamiento" se refiere a un procedimiento en el que se lleva a cabo un procedimiento de purificación habitual (tal como cristalización, recristalización y diversos tipos de cromatografías) y, a continuación, los productos resultantes se secan.

Tal como se emplea en el presente documento, la "sucesión de reacciones" o "las reacciones se llevan a cabo sucesivamente" se refiere a que "las disoluciones de reacción se utilizan tal cual en la siguiente etapa (por ejemplo, la segunda etapa) sin purificar y/o secar el producto obtenido en la etapa", "las disoluciones de reacción concentradas se utilizan en la siguiente etapa" o "el producto se utiliza en la siguiente etapa sin secarlo después de haberlo obtenido en forma de un sólido mediante una cristalización".

Tal como se emplea en el presente documento, la expresión "obtenido en forma de un cristal" se refiere a que "el producto se obtiene en forma de un sólido (excluyendo un sólido amorfo) mediante cristalización" y no incluye un procedimiento de secado.

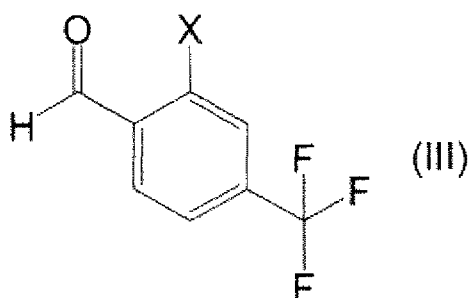
Tal como se emplea en el presente documento, el "secado" se refiere a "conseguir que la cantidad adherida de un disolvente contenido en un sólido (excluyendo un sólido amorfo) sea del 2 % en p/p o inferior mediante calentamiento y/o reduciendo la presión". La expresión "sin secar" se refiere a "usar los sólidos obtenidos (excluyendo los sólidos amorfos) tal cual en el siguiente procedimiento". En el presente documento, un disolvente que es parte de un componente cristalino (tal como agua cristalina) no se incluye como disolvente adherido.

Realización

La presente invención se refiere a los siguientes procesos (1) a (7). El proceso de la presente invención comprende al menos uno de los procesos seleccionados de los procesos (1) a (7).

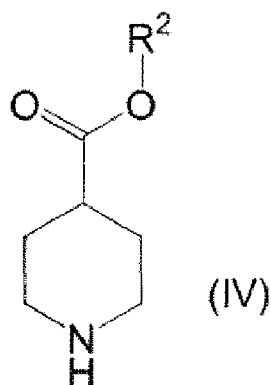
(1) Preparación del compuesto representado por la fórmula (V) a partir del compuesto representado por la fórmula (III) y el compuesto representado por la fórmula (VI)

En una realización del proceso de la presente invención, el proceso comprende que un compuesto representado por la fórmula (III):



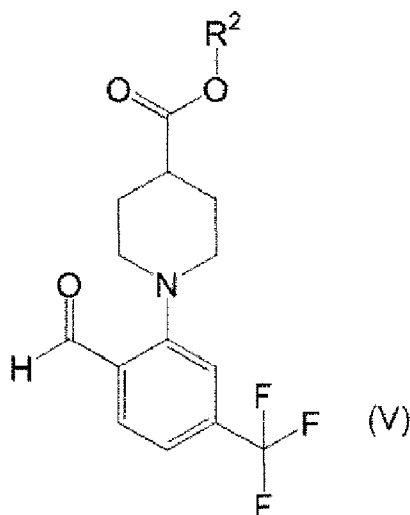
(en donde X representa un átomo de halógeno, un grupo alquilsulfonilo opcionalmente sustituido o un grupo arilsulfonilo opcionalmente sustituido)

se haga reaccionar con un compuesto representado por la fórmula (IV):



(en donde R² representa un grupo protector para el grupo carboxi)

o sales del mismo, para preparar un compuesto representado por la fórmula (V):



(en donde R² representa un grupo protector para el grupo carboxi).

Algunos ejemplos de un grupo protector para el grupo carboxilo representado por R² incluyen un grupo alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alcoxi y un grupo arilalquiloxi; un grupo alquenilo; un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo y un grupo alcoxi; o un grupo arilalquilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo y un grupo alcoxi. Se prefiere un grupo alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alcoxi y un grupo arilalquiloxi. Un grupo alquilo es más preferible, se prefiere aún más metilo, etilo o t-butilo y se prefiere especialmente t-butilo.

La reacción del compuesto representado por la fórmula (III) con el compuesto representado por la fórmula (IV), o las sales del mismo, puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado en presencia de una base.

Un disolvente puede ser cualquier sustancia que no altere la presente reacción y un ejemplo de un disolvente orgánico incluye un disolvente hidrófobo que sea inmisible con el agua. A modo de ejemplo, son preferibles los hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno; los ésteres, tales como acetato de butilo y acetato de isopropilo; los hidrocarburos alifáticos, tales como n-heptano; los hidrocarburos alifáticos halogenados, tales como dicloroetano; los éteres, tales como dimetoxietano; o disolventes mixtos de dos o más de estos disolventes. Se prefieren especialmente los hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno. La cantidad del disolvente es preferentemente de 2 a 20 veces mayor que la cantidad utilizada de los reactantes. En el caso en que la reacción se lleve a cabo en un disolvente bifásico, la proporción de disolvente orgánico a agua es preferentemente de 1/20 a 10/1.

Como ejemplos de la base, pueden utilizarse carbonatos de metal alcalino, tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio; hidrogenocarbonatos de metal alcalino, tales como hidrogenocarbonato

de sodio e hidrogenocarbonato de potasio; hidróxidos de alquilo, tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; aminas, tales como trietilamina, diisopropiletilamina y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecenopiridina, y otros. Son preferibles los carbonatos de metal alcalino, tales como carbonato de sodio y carbonato de potasio.

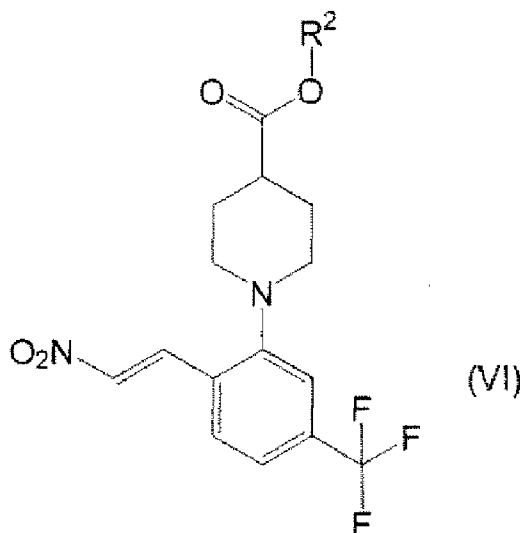
- 5 La cantidad empleada del compuesto representado por la fórmula (IV) se incluye en el intervalo de 0,2 a 5 equivalentes molares, preferentemente de 0,9 a 1,1 equivalentes molares con relación a 1 mol del compuesto representado por la fórmula (III). Además, la cantidad empleada de la base se encuentra dentro del intervalo de 1 a 4 equivalentes molares con relación a 1 mol del compuesto representado por la fórmula (III).

- 10 La reacción se desarrolla preferentemente de 60 °C a 120 °C y, en especial, preferentemente de 80 °C a 100 °C.

El compuesto representado por la fórmula (V) puede usarse como material de partida en la siguiente etapa sin aislarlo.

- 15 (2) Preparación del compuesto de fórmula (VI) a partir del compuesto de fórmula (V)

En una realización del proceso de la presente invención, un compuesto representado por la fórmula (V) se hace reaccionar con nitrometano para preparar un compuesto representado por la fórmula (VI):



20

en donde R^2 representa un grupo protector del grupo carboxilo.

- 25 La reacción de un compuesto representado por la fórmula (V) con el nitrometano puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado en presencia de una base.

- Un disolvente puede ser cualquier sustancia que no altere la presente reacción. Sin embargo, el compuesto representado por la fórmula (VI) comporta cierto peligro de explosión y el compuesto se emplea preferentemente en la siguiente etapa sin haberlo obtenido en forma de un cristal ni haberlo secado, y la presente reacción se lleva a cabo preferentemente en el mismo disolvente que el disolvente hidrófobo empleado en la siguiente etapa. Algunos ejemplos del disolvente son los hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno; los ésteres, tales como acetato de etilo y acetato de isopropilo; los hidrocarburos alifáticos, tales como heptano; los hidrocarburos alifáticos halogenados, tales como cloruro de metileno; o disolventes mixtos de dos o más de estos disolventes. El nitrometano puede emplearse como disolvente. La cantidad del disolvente es preferentemente de 1 a 20 veces mayor que la cantidad utilizada de los reactantes.

- Como ejemplos de la base, pueden emplearse alcóxidos de metal alcalino, tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio y t-butoxido de potasio; alquilaminas, tales como piperidina; y se prefieren los alcóxidos de metal alcalino, tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio y t-butoxido de potasio, y se prefieren especialmente el metóxido de sodio y el etóxido de sodio.

- La cantidad empleada de nitrometano se incluye en el intervalo, por ejemplo, de 1 a 20 equivalentes molares, preferentemente de 1 a 10 equivalentes molares con relación a 1 mol del compuesto representado por la fórmula (VI). La cantidad empleada de la base se incluye en el intervalo, por ejemplo, de 0,01 a 0,2 equivalentes molares, más preferentemente de 0,01 a 0,1 equivalentes molares con relación a 1 mol del compuesto representado por la fórmula (VI).

45

La reacción se desarrolla preferentemente de -20 °C a 60 °C y, en especial, preferentemente de 10 °C a 35 °C.

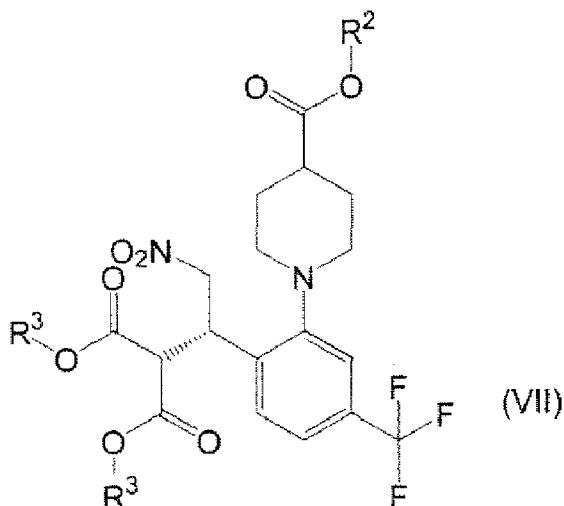
Además, si fuera necesario, la presente etapa puede someterse a una reacción de deshidratación después de la reacción de un compuesto representado por la fórmula (V) con el nitrometano. La reacción de deshidratación puede llevarse a cabo mediante reacción con un haluro de alquilsulfonilo, tal como cloruro de metanosulfonilo, un haluro de arilsulfonilo, tal como cloruro de p-toluenosulfonilo, o un haluro de alquilo, tal como cloruro de acetilo, en un disolvente adecuado en presencia de una base.

Como base, se pueden emplear aminas, tales como trietilamina y diisopropiletilamina, y preferentemente trietilamina. Un disolvente puede ser cualquier sustancia que no altere la reacción de deshidratación. Sin embargo, el compuesto representado por la fórmula (VI) comporta cierto peligro de explosión y, por tanto, se emplea preferentemente en la siguiente etapa sin haberlo obtenido en forma de un cristal ni haberlo secado, y la presente reacción se lleva a cabo preferentemente en el mismo disolvente que el disolvente hidrófobo empleado en la siguiente etapa. Como ejemplos del disolvente, son preferible los hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno; los ésteres, tales como acetato de etilo y acetato de isopropilo; los hidrocarburos alifáticos, tales como heptano; los hidrocarburos alifáticos halogenados, tales como cloruro de metileno; los éteres, tales como tetrahidrofurano; o un disolvente mixto de estos disolventes. Además, puede usarse como disolvente para la reacción de deshidratación el mismo disolvente que el empleado en la reacción del compuesto representado por la fórmula (V) con el nitrometano. Además, la reacción con el nitrometano y la reacción de deshidratación pueden llevarse a cabo en un único reactor.

El compuesto representado por la fórmula (VI) puede usarse en la siguiente etapa sin haberlo obtenido en forma de un cristal y/o sin haberlo secado, en forma de la disolución de reacción que contiene el compuesto representado por la fórmula (VI) tal cual o en forma de una disolución de reacción concentrada del mismo. En este caso, el procedimiento descrito anteriormente incluye el caso en el que se obtiene el compuesto representado por la fórmula (IV) en forma de un cristal o el compuesto representado por la fórmula (IV) se seca o ambas circunstancias. Además, la presente etapa puede llevarse a cabo en el mismo disolvente hidrófobo que se utiliza para la etapa de hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula (VI) con un derivado del ácido malónico y, con ello, se pueden realizar las reacciones sucesivas de estas dos etapas.

(3) Preparación del compuesto (VII) a partir del compuesto (VI)

En una realización del proceso de la presente invención, el proceso comprende la reacción del compuesto representado por la fórmula (VI) con un derivado del ácido malónico en un disolvente bifásico de un disolvente hidrófobo y agua en presencia de una base y un catalizador asimétrico para producir un compuesto representado por la fórmula (VII):



(en donde R² y R³ representan cada uno independientemente un grupo protector del grupo carboxilo)

Esta reacción puede eliminar de modo eficaz las sustancias ácidas que estén presentes en el sistema de reacción y, por tanto, favorece el desarrollo de la reacción y también mejora la enantioselectividad del producto de reacción. Por consiguiente, la presente reacción se lleva a cabo preferentemente en un disolvente bifásico de un disolvente hidrófobo y agua en presencia de una base. Además, aunque haya agua en el sistema de reacción, esto no produce un efecto desfavorable en la reacción y, por consiguiente, no es necesario obtener el derivado de nitroestileno (tal como el compuesto representado por la fórmula (VI)), que comporta cierto peligro de explosión, en forma de un cristal ni secarlo, y el proceso de la presente invención es un procedimiento seguro.

El disolvente hidrófobo es un disolvente que es inmisible con el agua, y algunos ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno; hidrocarburos alifáticos, tales como acetato de etilo y acetato de isopropilo; hidrocarburos alifáticos halogenados, tales como cloruro de metileno; o disolventes mixtos de dos o más de estos disolventes. La cantidad empleada del disolvente es preferentemente de 1 a 10 veces mayor que la cantidad utilizada de los reactantes, o de 0,1 a 3 veces mayor que la cantidad utilizada de agua.

Como la base, pueden utilizarse carbonatos de metal alcalino, tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio; hidrogenocarbonatos de metal alcalino, tales como hidrogenocarbonato de sodio e hidrogenocarbonato de potasio. Se prefieren los hidrogenocarbonatos de metal alcalino, tales como hidrogenocarbonato de sodio e hidrogenocarbonato de potasio, y se prefiere especialmente el hidrogenocarbonato de sodio.

El catalizador asimétrico puede ser una sustancia que sea capaz de proporcionar selectivamente un compuesto con la configuración estereoquímica deseada, y algunos ejemplos del mismo incluyen 1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[(1R,2R)-(-)-2-(dimetilamino)ciclohexil]tiourea, 6'-hidroxiquinina y otros. La cantidad empleada del catalizador se incluye en el intervalo de porcentaje de 0,1 a 30 equivalentes molares, preferentemente de 1 a 5 equivalentes molares con relación a 1 mol del compuesto representado por la fórmula (VI).

Algunos ejemplos de los derivados del ácido malónico un diéster de ácido malónico representado por la fórmula $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{R}^3)_2$ (en donde los símbolos son los mismos que los definidos anteriormente), tal como malonato de dimetilo.

La cantidad empleada del derivado del ácido malónico se incluye en el intervalo de 1 a 5 equivalentes molares, preferentemente se incluye en el intervalo de 1 a 2 equivalentes molares con relación a 1 mol del compuesto representado por la fórmula (VI).

La presente reacción se desarrolla preferentemente de 0 °C a 40 °C y, en especial, preferentemente de 10 °C a 30 °C.

El compuesto representado por la fórmula (VII) puede utilizarse como disolución del mismo en la siguiente etapa sin haberlo obtenido en forma de un cristal, aunque el compuesto obtenido en forma de un cristal puede utilizarse en la siguiente etapa, de modo que los rendimientos de la siguiente etapa y de etapas posteriores pueden mejorar significativamente. Incluso en el caso de que el compuesto se obtenga en forma de un cristal, el compuesto puede usarse en la siguiente etapa sin secarlo.

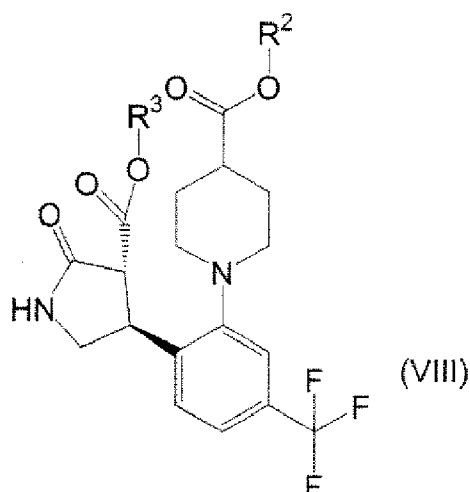
Algunos ejemplos de un grupo protector del grupo carboxilo representado por R^2 incluyen un grupo alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alcoxi y un grupo arilalquiloxi; un grupo alqueno; un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo y un grupo alcoxi; o un grupo arilalquilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo y un grupo alcoxi. Se prefiere un grupo alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alcoxi y un grupo arilalquiloxi. Un grupo alquilo es más preferible, se prefiere aún más metilo, etilo o t-butilo y se prefiere especialmente t-butilo.

Algunos ejemplos de un grupo protector del grupo carboxilo representado por R^3 incluyen un grupo alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alcoxi y un grupo arilalquiloxi; un grupo alqueno; un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo y un grupo alcoxi; o un grupo arilalquilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo y un grupo alcoxi. Se prefiere un grupo alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alcoxi y un grupo arilalquiloxi. Un grupo alquilo es más preferible, se prefiere aún más metilo o etilo y se prefiere especialmente metilo.

El grupo protector del grupo carboxilo representado por R^2 y el grupo protector del grupo carboxilo representado por R^3 pueden seleccionarse para ser el mismo grupo protector, aunque preferentemente se seleccionan grupos protectores diferentes.

(4) Preparación del compuesto de fórmula (VIII) a partir del compuesto de fórmula (VII)

En una realización del proceso de la presente invención, el proceso comprende que un compuesto representado por la fórmula (VII) se someta a una reacción de reducción y a una reacción de cierre del anillo para preparar un compuesto representado por la fórmula (VIII):



(en donde R² y R³ representan cada uno independientemente un grupo protector del grupo carboxilo). La reacción de reducción y la reacción de cierre del anillo pueden ser reacciones sucesivas.

La reacción de reducción se lleva a cabo preferentemente en un disolvente y este puede ser cualquier sustancia que no altere la presente reacción, y algunos ejemplos del disolvente incluyen alcoholes, tales como metanol, etanol e isopropanol; hidrocarburos alifáticos halogenados, tales como cloruro de metileno; éteres, tales como tetrahidrofurano y dimetoxietano; hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno; ésteres, tales como acetato de etilo; o disolventes mixtos de dos o más de estos disolventes; o disolventes mixtos con agua. Preferentemente se incluyen metanol y dimetoxietano. La cantidad empleada de los disolventes se incluye en un intervalo de 5 a 20 veces la cantidad empleada de los reactantes.

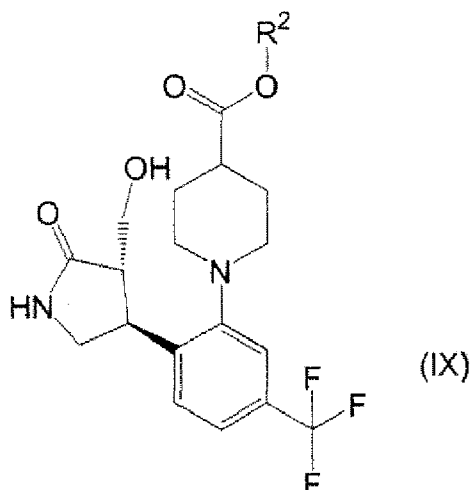
Algunos ejemplos del agente reductor incluyen una combinación de fuentes de hidrógeno (tales como hidrógeno gaseoso, ácido fórmico o formiato de amonio) y catalizadores de paladio (tales como un catalizador de paladio sobre un soporte de carbono activado), una combinación de fuentes de hidrógeno (tales como hidrógeno gaseoso, ácido fórmico o formiato de amonio) y catalizadores de rodio (tales como un catalizador de rodio sobre un soporte de carbono activado), una combinación de borohidruro de sodio y cloruro de níquel, una combinación de ácido clorhídrico y un metal (tal como hierro, cinc, estaño, cloruro de estaño). La presente reacción se desarrolla preferentemente por medio de una reducción a través de una hidrogenación catalítica, y como agente reductor se prefiere una combinación de hidrógeno gaseoso y un catalizador de paladio o una combinación de hidrógeno gaseoso y un catalizador de rodio. Se prefiere especialmente una combinación de hidrógeno gaseoso y un catalizador de rodio. La cantidad empleada del catalizador hidrogenado se incluye en el intervalo del 1 % al 50 % en peso, y en especial preferentemente se incluye en el intervalo del 3 % al 40 % en peso con relación a 1 mol del compuesto representado por la fórmula (VII).

Además, cuando la presente etapa del proceso se lleva a cabo a través de una hidrogenación, la reacción se lleva a cabo de una presión normal a una presión intermedia. Concretamente, la reacción se lleva a cabo de 1 bar a 10 bares, más preferentemente de 3 bares a 8 bares.

En la presente reacción, puede añadirse un ácido para facilitar una reacción de reducción. Algunos ejemplos del ácido incluyen ácido clorhídrico y ácido acético. A continuación, si se desea, puede llevarse a cabo una reacción de ciclación. Para facilitar la reacción de ciclación puede añadirse una base. Algunos ejemplos de la base incluyen 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno y trietilamina.

(5) Preparación del compuesto de fórmula (IX) a partir del compuesto de fórmula (VIII)

En una realización del proceso de la presente invención, el proceso comprende que un compuesto representado por la fórmula (VIII) se someta a una reacción de reducción para preparar un compuesto representado por la fórmula (IX):



(en donde R² representa un grupo protector del grupo carboxilo).

- 5 La reacción de reducción de un compuesto representado por la fórmula (VIII) puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado en presencia de un agente reductor de acuerdo con procedimientos habituales.

El disolvente puede ser cualquier disolvente que no altere la presente reacción aunque, más preferentemente, si el disolvente se selecciona para que sea el mismo que el disolvente descrito anteriormente que se utiliza en la etapa de
 10 obtener el compuesto representado por la fórmula (VIII), las dos etapas en total que comprenden la presente etapa, junto con la etapa previa descrita anteriormente, pueden llevarse a cabo sucesivamente. Algunos ejemplos concretos del disolvente incluyen alcoholes, tales como metanol, etanol e isopropanol; éteres, tales como dimetoxietano y tetrahidrofurano, o disolventes mixtos de los mismos, y se prefiere el dimetoxietano. La cantidad empleada del disolvente se incluye preferentemente en un intervalo de 3 a 10 veces la cantidad empleada de los
 15 reactantes.

Algunos ejemplos del agente reductor incluyen borohidruros, tales como borohidruro de sodio; e hidruros de aluminio, tales como hidruros de diisobutilaluminio. La cantidad empleada del agente reductor se incluye en el intervalo de 0,5 a 3 equivalentes molares, en especial preferentemente se incluye en el intervalo de 1 a 2
 20 equivalentes molares con relación a 1 mol del compuesto representado por la fórmula (VIII).

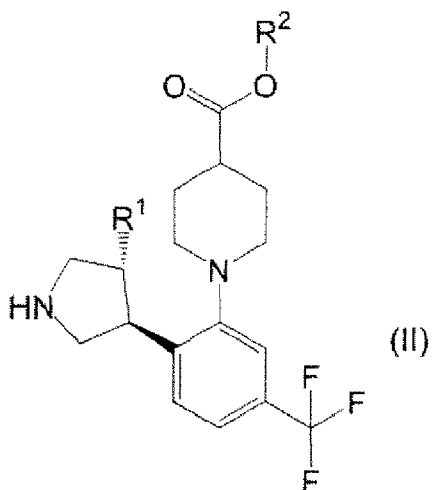
Tal como se mencionó anteriormente, las tres etapas en total para preparar un compuesto representado por la fórmula (III) pueden llevarse a cabo sucesivamente y, además, las dos etapas en total para preparar un compuesto representado por la fórmula (IX) a partir del compuesto representado por la fórmula (VII) pueden llevarse a cabo
 25 sucesivamente, pero empleando los mismos disolventes y, además, no es necesario aislar el compuesto representado por la fórmula (VII) y, por tanto, las cinco etapas en total pueden llevarse a cabo sucesivamente. Preferentemente, el compuesto representado por la fórmula (VII) se obtiene en forma de un cristal que, a continuación, se aplica a la siguiente etapa, aunque, en las otras etapas, la disolución de reacción que contiene los productos de reacción puede utilizarse tal cual o en la siguiente etapa puede utilizarse la disolución de reacción
 30 después de una concentración. Aun en el caso de que el compuesto representado por la fórmula (VII) se haya obtenido en forma de un cristal, no es necesario el procedimiento de secado.

La reacción para preparar el compuesto representado por la fórmula (VII) a partir del compuesto representado por la fórmula (VI) se lleva a cabo preferentemente en un disolvente bifásico de un disolvente hidrófobo y agua. La
 35 reacción del compuesto representado por la fórmula (III) con el compuesto representado por la fórmula (IV) también se lleva a cabo preferentemente en un disolvente bifásico de un disolvente hidrófobo y agua.

(6) Preparación del compuesto de fórmula (II) a partir de un compuesto de fórmula (IX)

- 40 En una realización del proceso de la presente invención, el proceso comprende que, en un compuesto representado por la fórmula (IX), un grupo hidroxilo en la fórmula (IX) se convierta en un sustituyente R¹ adecuado de acuerdo con procedimientos conocidos en la química orgánica, si se desea, seguido de la conversión del compuesto en sales del mismo para preparar un compuesto representado por la fórmula (II):

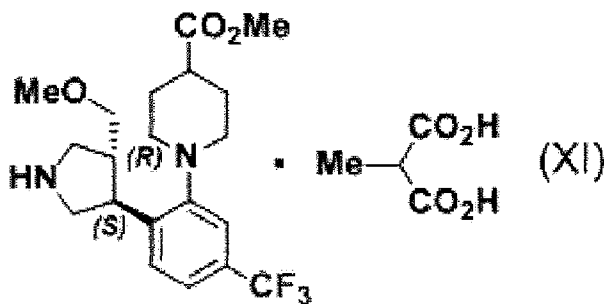
45



(en donde R¹ representa un grupo alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano y un grupo alcoxi (tal como metilo), y R² representa un grupo protector del grupo carboxilo) o sales del mismo.

Algunos ejemplos de "sales" del compuesto representado por la fórmula (II) incluyen sales de ácidos inorgánicos, tales como sal clorhidrato, sulfato, fosfato y sal bromhidrato; y sales de ácidos orgánicos, tales como acetato, oxalato, malonato, 2-metilmalonato, succinato, fumarato, malenato, malato, tartrato, dibenzoiltartrato, citrato, metanosulfonato, bencenosulfonato y tosilato. Se prefiere la sal bromhidrato, malonato, 2-metilmalonato, fumarato y dibenzoiltartrato, y las más preferibles son malonato, 2-metilmalonato y fumarato. Aún más preferibles son 2-metilmalonato y fumarato. En especial, se prefiere 2-metilmalonato.

En una realización de la presente invención, las sales del compuesto representado por la fórmula (II) son preferentemente un compuesto representado por la fórmula (XI):



El procedimiento para convertir un compuesto representado por la fórmula (IX) en un compuesto representado por la fórmula (II) puede llevarse a cabo, por ejemplo, de acuerdo con un procedimiento descrito en el documento de patente 1 descrito anteriormente y similares. Específicamente, de acuerdo con el procedimiento habitual, se lleva a cabo una reacción de reducción, o un grupo hidroxilo puede convertirse por halogenación, alquilación, cianación y similares. Según sea necesario, un grupo funcional puede protegerse o desprotegerse.

La halogenación de un grupo hidroxilo se lleva a cabo, por ejemplo, mediante reacción con un agente halogenante en un disolvente. Un disolvente puede ser cualquier sustancia que no altere la presente reacción. Algunos ejemplos del agente halogenante incluyen fluoruro de (dietilamino)sulfato, cloruro de tionilo, tribromuro de fósforo, yoduro de hidrogeno, N-clorosuccinimida y N-bromosuccinimida y similares. Para facilitar la reacción, pueden añadirse también trifenilfosfina, trietilamina o piridina. El grupo hidroxilo puede hacerse reaccionar con un agente sulfonylante, tal como cloruro de metanosulfonilo y cloruro de p-toluenosulfonilo, seguido de la reacción con un agente halogenado, tal como yoduro de sodio, yoduro de potasio, bromuro de sodio y cloruro de sodio.

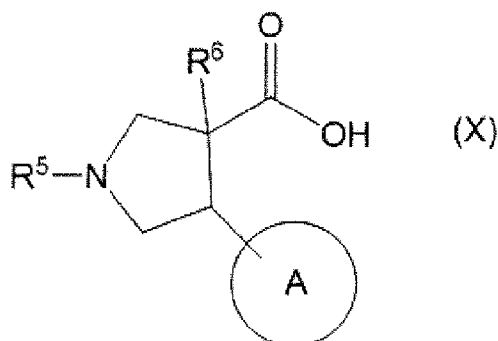
La alquilación de un grupo hidroxilo se lleva a cabo, por ejemplo, mediante reacción con un agente alquilante en un disolvente en presencia de una base. Un disolvente puede ser cualquier sustancia que no altere la presente reacción. Algunos ejemplos del agente alquilante incluyen haluros de alquilo, tales como yoduro de metilo, bromuro de metilo y bromuro de etilo; trifluorometanosulfonato de metilo y reactivo de Meerwein. Algunos ejemplos de base incluyen carbonatos de metal alcalino, tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio; hidróxidos de metal alcalino, tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de litio; hidruros de metal alcalino, tales como hidruro de sodio; y alcóxidos de metal alcalino, tales como t-butoxido de potasio. Se prefieren los hidróxidos de metal alcalino, tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de litio y,

en especial se prefiere el hidróxido de sodio.

La cianación de un grupo hidroxilo se lleva a cabo, por ejemplo, mediante reacción con un agente cianante en un disolvente. Un disolvente puede ser cualquier sustancia que no altere la presente reacción. Algunos ejemplos del agente cianante incluyen cianohidrina de acetona y similares. El grupo hidroxilo puede hacerse reaccionar con un agente sulfonilante, tal como cloruro de metanosulfonilo y cloruro de p-toluenosulfonilo, seguido de la reacción con un agente cianante, tal como cianuro de sodio. Para facilitar la reacción de ciclación puede añadirse una base, tal como trietilamina.

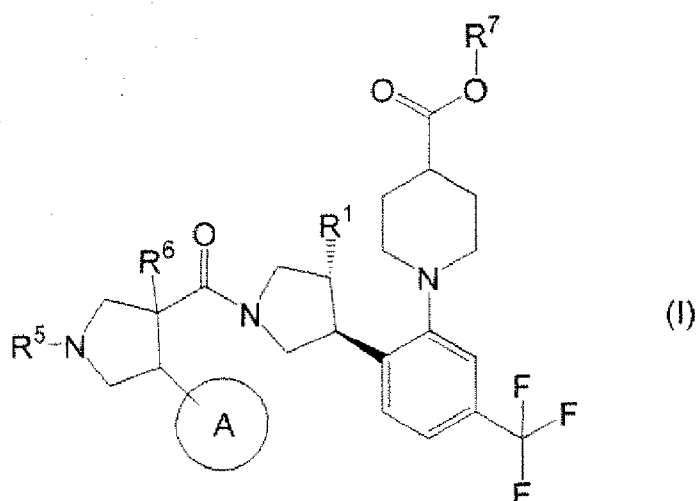
10 (7) Preparación del compuesto de fórmula (I) a partir de un compuesto de fórmula (II)

En una realización del proceso de la presente invención, el proceso comprende que el compuesto representado por la fórmula (II), o sales del mismo, se haga reaccionar con un compuesto representado por la fórmula (X):



(en donde el ciclo A representa un grupo arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, R⁵ representa un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico alifático opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido que puede estar parcialmente hidrogenado, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido o un átomo de hidrógeno, y R⁶ representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo o un grupo alcoxi opcionalmente sustituido)

o sales del mismo, en el átomo de nitrógeno de un grupo pirrolidina en la fórmula (II) de acuerdo con procedimientos conocidos en el campo de la química orgánica, seguido, si se desea, de convertir el compuesto resultante en sales farmacéuticamente aceptables del mismo para preparar un compuesto representado por la fórmula (I):



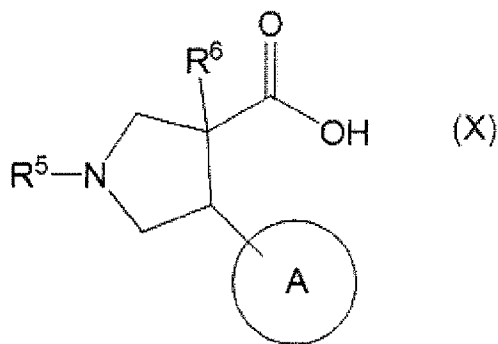
(en donde el anillo A, R⁵ y R⁶ son los mismos que los definidos anteriormente, R¹ representa un grupo alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano y un grupo alcoxi (tal como metilo, metoximetilo), y R⁷ representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de un grupo carboxilo)

o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En una realización de la presente invención, R¹ en la fórmula (I) es preferentemente metoximetilo.

En una realización de la presente invención, las sales del compuesto representado por la fórmula (II) son preferentemente sales del compuesto representado por la fórmula (XI) descrito anteriormente.

El procedimiento para convertir un compuesto representado por la fórmula (II) en un compuesto representado por la fórmula (I) puede llevarse a cabo, por ejemplo, de acuerdo con un procedimiento descrito en el documento de patente 1 descrito anteriormente. Concretamente, el compuesto representado por la fórmula (II) se somete a una amidación con un compuesto representado por la fórmula (X):



(en donde los símbolos son los mismos que los definidos anteriormente), según sea necesario, seguido de la protección o la desprotección de un grupo funcional en el compuesto resultante para preparar un compuesto representado por la fórmula (I).

Los ejemplos del anillo A incluyen un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo alcoxi, un grupo haloalcoxi y un grupo alquilenoxi; y un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a dos grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo alcoxi. Los ejemplos preferidos del anillo A incluyen un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno a dos grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo alcoxi, un grupo haloalcoxi y un grupo alquilenoxi; y un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alcoxi. El ejemplo más preferido del anillo A incluye un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno a dos grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo alcoxi, un grupo haloalcoxi y un grupo alquilenoxi, y el ejemplo especialmente preferido del anillo A incluye un grupo arilo opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi.

Como grupo R⁵, se prefiere un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico alifático o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido. Con más detalle, se prefieren un grupo alquilo; un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido con un grupo ciano o un grupo alcoxi; un grupo heterocíclico alifático monocíclico de cinco a seis miembros que contiene de uno a dos heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno; o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo (en donde el grupo heteroarilo representa un grupo heteroarilo monocíclico de cinco a seis miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno. Concretamente, se prefieren un grupo t-butilo; un grupo ciclopentilo; un grupo ciclohexilo opcionalmente sustituido con un grupo metoxi, un grupo etoxi o un grupo ciano; un grupo tetrahidropiranilo; o un grupo piridilo opcionalmente sustituido con un grupo metilo.

Como grupo R⁶, sus ejemplos preferidos incluyen un átomo de halógeno, un grupo alquilo y un grupo alcoxi y similares, y es más preferido un átomo de halógeno o un grupo alcoxi. En especial se prefiere un átomo de flúor o un grupo metoxi.

Como grupo R⁷, se incluyen un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo y un grupo arilalquilo; un grupo alqueno; un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo y un grupo alcoxi; o un grupo arilalquilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo y un grupo alcoxi. Se prefieren un átomo de halógeno; o un grupo alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alcoxi y un grupo arilalquilo. Son más preferidos un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo y se prefieren más un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo t-butilo y, en especial,

se prefiere un átomo de hidrógeno.

En una realización, las sales del compuesto representado por la fórmula (II) son preferentemente el compuesto representado por la fórmula (XI) descrito anteriormente.

En una realización, R¹ en la fórmula (I) es preferentemente metoximetilo.

Un compuesto representado por la fórmula (I), o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, se describe en el documento de patente 1 descrito anteriormente y tiene actividad agonista del receptor de melanocortina y, por tanto, es un compuesto útil para prevenir o tratar diversas enfermedades o síntomas en los que está implicada la activación del receptor de melanocortina.

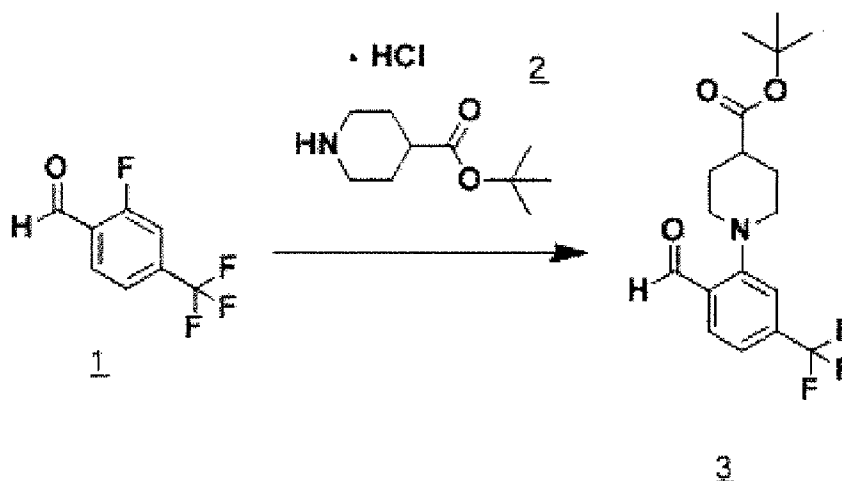
Todos los compuestos que se obtienen en cada etapa de la presente invención pueden obtenerse en forma de sus sales.

Tal como se emplea en el presente documento, los ejemplos de "sal farmacéuticamente aceptable" incluyen sales de ácidos inorgánicos, tales como sal clorhidrato, sulfato, fosfato y sal bromhidrato; y sales de ácidos orgánicos, tales como acetato, fumarato, oxalato, citrato, metanosulfonato, bencenosulfonato, tosilato y maleato.

Ejemplos

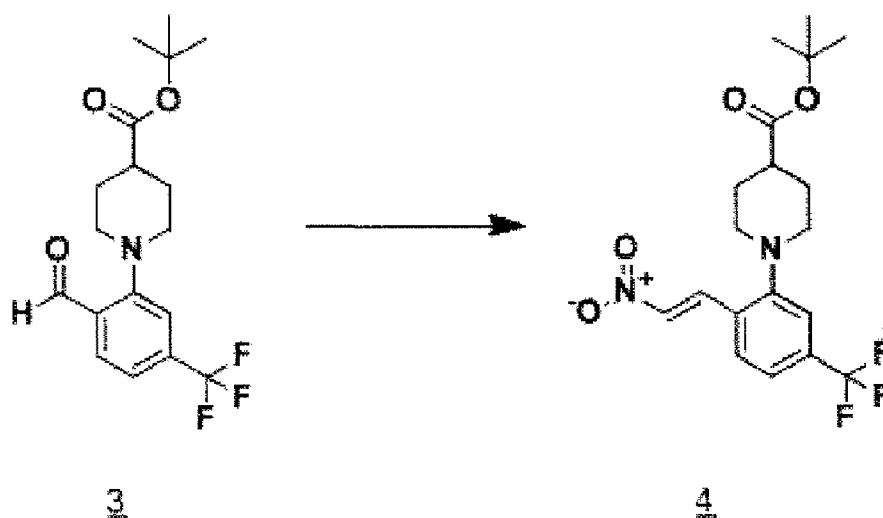
En lo sucesivo, la presente invención se explica en más detalle por medio de los siguientes ejemplos y similares, aunque la presente invención no debe limitarse a estos ejemplos.

Ejemplo 1



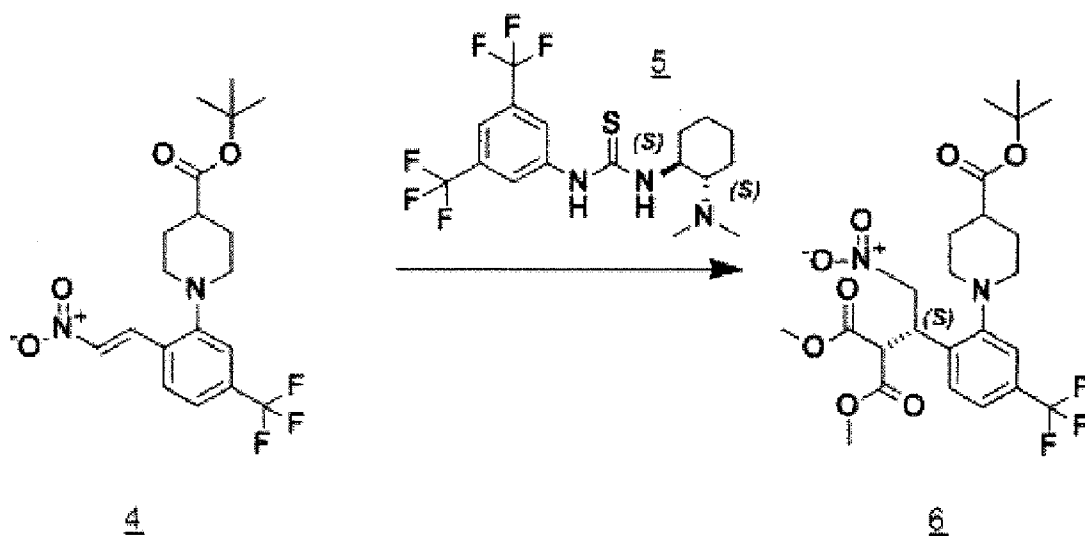
Se disolvió carbonato de potasio (26,1 kg) en agua (101,5 l) y se añadieron el compuesto 2 (18,4 kg), tolueno (75,2 kg) y el compuesto 1 (14,8 kg) sucesivamente a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 22 horas. Después de enfriar la mezcla hasta 40 °C, las capas orgánicas se recogieron por separado y se les añadió agua (101,5 l) y ácido cítrico monohidratado (14,5 kg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó. A las capas orgánicas recogidas por separado se les añadió agua (101,5 l) a temperatura ambiente, la mezcla se agitó y las capas orgánicas recogidas por separado se concentraron a 50 °C hasta 60 l. Al residuo concentrado se le añadió tolueno (47,7 kg) y la mezcla se concentró a 50 °C hasta 30 l para obtener la disolución del compuesto 3.

Ejemplo 2



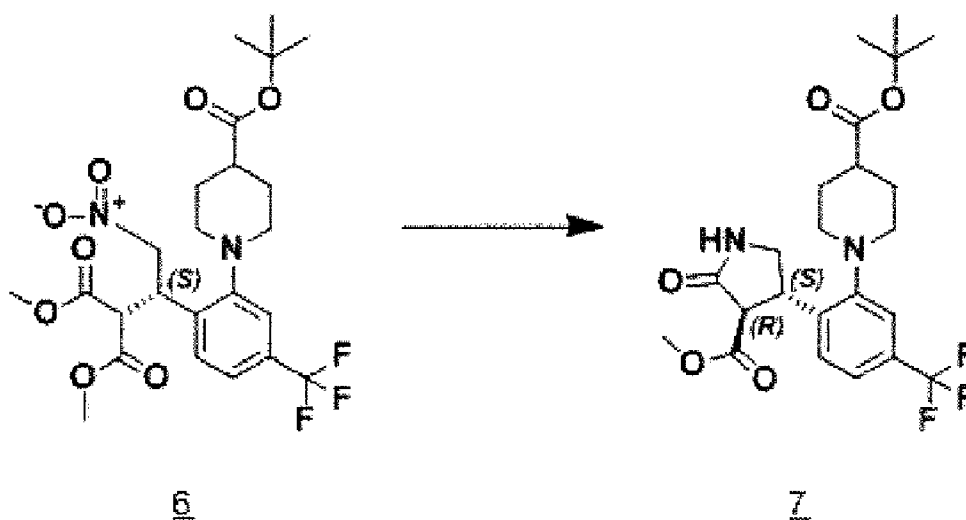
A la disolución del compuesto 3 que se obtuvo en el ejemplo 1 se le añadieron sucesivamente nitrometano (47,0 kg), tolueno (12,8 kg) y una disolución al 28 % de metóxido de sodio en metanol (0,45 kg) y la mezcla se agitó durante 4 horas. La mezcla se enfrió hasta -5 °C y se añadieron sucesivamente tolueno (102,3 kg), cloruro de metanosulfonilo (13,2 kg) y trietilamina (17,1 kg) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió agua (29,7 l) a temperatura ambiente, la mezcla se agitó y las capas orgánicas recogidas por separado se concentraron a 50 °C hasta 120 l. Al residuo concentrado se le añadió tolueno (79,5 kg) y la mezcla se concentró a 50 °C hasta 120 l. Al residuo concentrado se le añadió de nuevo tolueno (77,0 kg) y la mezcla se concentró a 50 °C hasta 120 l para obtener la disolución del compuesto 4.

Ejemplo 3



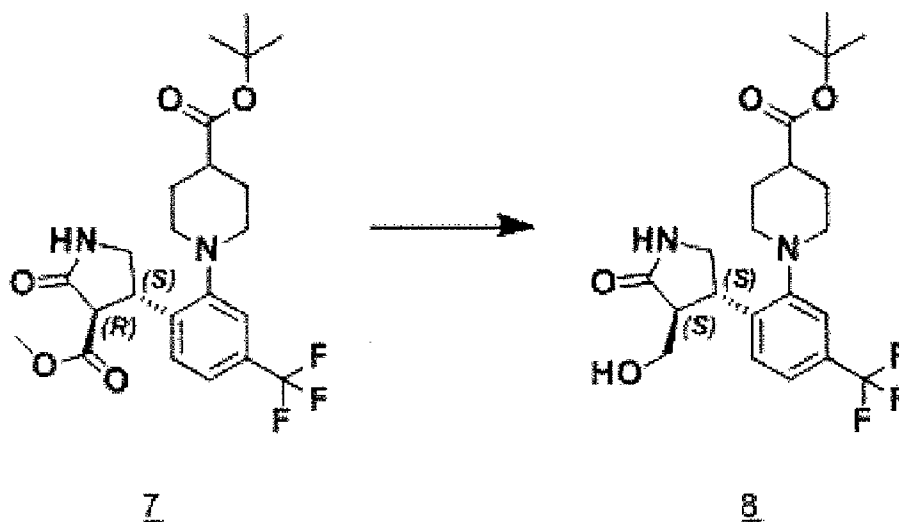
A la disolución del compuesto 4 que se obtuvo en el ejemplo 2 se le añadieron sucesivamente agua (29,6 l), hidrogenocarbonato de sodio (2,96 kg), malonato de dietilo (17,3 kg) y el compuesto 5 (0,95 kg) y la mezcla de reacción se agitó durante 19 horas. Las capas orgánicas se recogieron por separado a 45 °C y se concentraron a 50 °C hasta 60 l. Al residuo concentrado se le añadió 2-propanol (92,7 kg) y la mezcla se concentró a 65 °C hasta 90 l. Al residuo concentrado se le añadió de nuevo 2-propanol (93,5 kg) y la mezcla se concentró a 65 °C hasta 90 l. La mezcla se enfrió hasta 25 °C y, a continuación, se agitó durante 16 horas. La mezcla se volvió a enfriar hasta -9 °C y, a continuación, se agitó durante 2 horas, y los cristales brutos se recogieron por filtración y se lavaron con agua (147,8 l). Los cristales brutos se disolvieron en 1,2-dimetoxietano (106,3 kg) a temperatura ambiente y la mezcla se concentró a 50 °C hasta 50 l. Al residuo concentrado se le añadió 1,2-dimetoxietano (107,0 kg) y la mezcla se concentró a 50 °C hasta 50 l. Al residuo concentrado se le añadió de nuevo 1,2-dimetoxietano (106,2 kg) y la mezcla se concentró a 50 °C hasta 50 l para obtener la disolución del compuesto 6.

Ejemplo 4



A la disolución del compuesto 6 que se obtuvo en el ejemplo 3 se le añadieron sucesivamente 1,2-dimetoxietano (91,6 kg), rodio al 5 %-carbono (humedad del 56,3 %, 10,6 kg) y ácido acético (2,99 kg) y la mezcla de reacción se presurizó (0,6 MPa) con hidrógeno a 60 °C y se agitó durante 20 horas. Después de enfriar la mezcla hasta 25 °C, los sólidos en la mezcla de reacción se filtraron para obtener los filtrados. El residuo filtrado se lavó con 1,2-dietoxietano (114,8 kg), las disoluciones de lavado se reunieron con los filtrados y la mezcla combinada se concentró a 50 °C hasta 60 l. Al residuo concentrado se le añadió 1,2-dimetoxietano (115,0 kg) y la mezcla se concentró a 50 °C hasta 53 l. Al residuo concentrado se le añadió de nuevo 1,2-dimetoxietano (114,9 kg) y la mezcla se concentró a 50 °C hasta 53 l. El residuo concentrado se enfrió hasta la temperatura ambiente y se le añadió 1,2-dimetoxietano (11,5 kg) para obtener la disolución concentrada del compuesto 7. Una disolución concentrada del compuesto 7 (escala de tiempo 1,0) que se había preparado de forma similar por medio de los procedimientos descritos anteriormente y estas disoluciones concentradas del compuesto 7 se combinaron y se añadió 1,2-dimetoxietano (69,1 kg). La mezcla se concentró a 50 °C hasta 110 l y se añadieron sucesivamente metanol (6,76 kg) y 1,2-dimetoxietano (48,8 kg) a temperatura ambiente para obtener una disolución del compuesto 7.

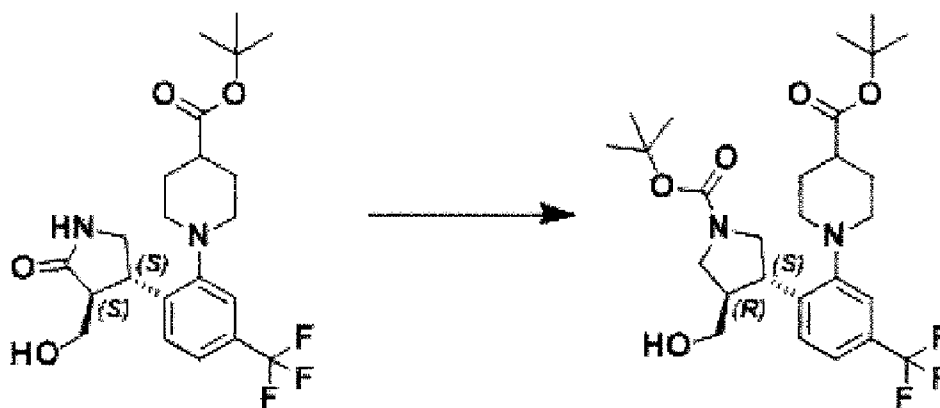
Ejemplo 5



A una suspensión de borohidruro de sodio (7,99 kg) en 1,2-dimetoxietano (146,7 kg) se le añadieron sucesivamente la disolución del compuesto 7 que se obtuvo en el ejemplo 4 y 1,2-dimetoxietano (49,1 kg) a 45 °C y, a continuación, la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y se enfrió hasta la temperatura ambiente. A una disolución de cloruro de amonio (45,2 kg) en agua (169,0 kg) se le añadieron sucesivamente las anteriores disoluciones de reacción y 1,2-dimetoxietano (25,0 kg) a 25 °C. Se añadió acetato de etilo (235,7 kg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó. Las capas orgánicas se recogieron por separado, se les añadió agua (112,3 l) a temperatura ambiente y las capas orgánicas recogidas por separado se concentraron a 50 °C hasta 170 l. Al residuo concentrado se le añadió acetato de etilo (253,7 kg) y la mezcla se concentró a 50 °C hasta 70 l. Se añadió heptano (231,5 kg) a 50 °C, la mezcla se agitó durante 0,7 horas, se enfrió hasta 10 °C y se agitó durante 15 horas. Los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con una disolución mixta de acetato de etilo (25,6 kg) y heptano (58,0 kg) que se había enfriado hasta 10 °C y se volvieron a lavar con agua (112,4 l) a temperatura ambiente. Los cristales se secaron a 50 °C para

obtener el compuesto 8 (30,2 kg) (rendimiento del 44 % sobre el compuesto (1)). MS (ESI): m/z 443 [M+H]⁺

Ejemplo 6

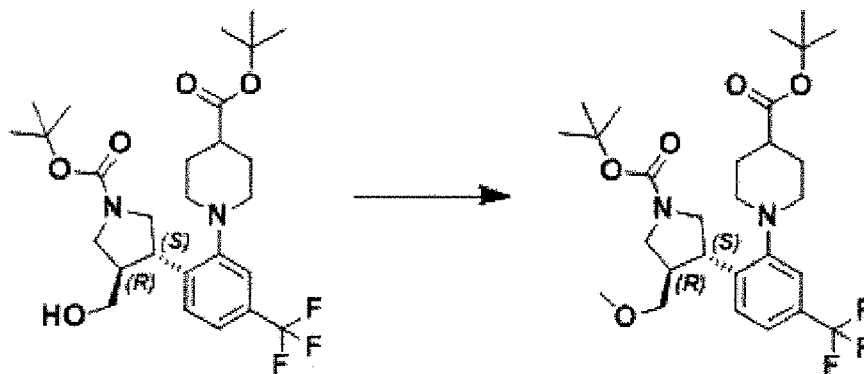


5

89

A una disolución del compuesto 8 (29,0 kg) en 1,2-dimetoxietano (163,6 kg) se le añadió una disolución de trifluorometanosulfonato de metilo (16,1 kg) en 1,2-dimetoxietano (87,9 kg) a 10 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió tetrahidroborato de sodio (2,5 kg) a 0 °C y, a continuación, la mezcla se agitó a 10 °C durante 2 horas. Se añadió trietilamina (16,6 kg), seguido de la adición de una disolución de dicarbonato de di-terc-butilo (13,6 kg) en 1,2-dimetoxietano (25,0 kg) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla se agitó durante 2 horas más a 45 °C y, a continuación, se enfrió hasta 25 °C. Se añadió tolueno (175,7 kg), las capas orgánicas se recogieron por separado, se les añadió una disolución de cloruro de amonio (20,3 kg) en agua (182,7 l) y las capas orgánicas se recogieron por separado. A continuación, las capas orgánicas se lavaron con una disolución de hidrogenocarbonato de sodio (5,8 kg) en agua (110,2 l) y se concentraron hasta 104 l para obtener una disolución del compuesto 9.

Ejemplo 7

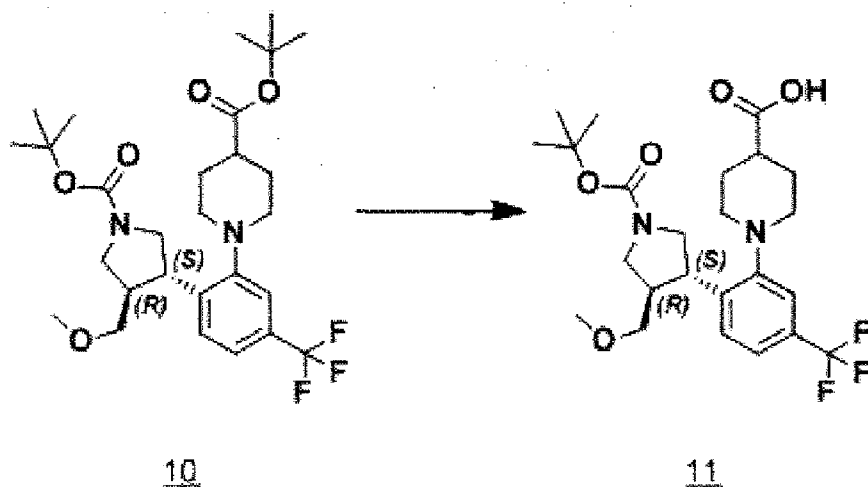


20

910

A una suspensión de N,N-dimetilformamida (97,9 kg), hidróxido de sodio (15,7 kg) y tolueno (18,0 kg) se le añadieron sucesivamente a -10 °C yodometano (37,2 kg), N,N-dimetilformamida (13,1 kg) y la disolución del compuesto 9 que se obtuvo en el ejemplo 6, y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 horas. Se añadieron sucesivamente agua (117,6 l), trietilamina (26,5 kg) y tolueno (90,0 kg) y las capas orgánicas se recogieron por separado. Las capas orgánicas se lavaron con una disolución de cloruro de amonio (41,5 kg) en agua (373,7 l) dos veces y una disolución de hidrogenocarbonato de sodio (10,4 kg) en agua (197,2 l) para obtener una disolución del compuesto 10.

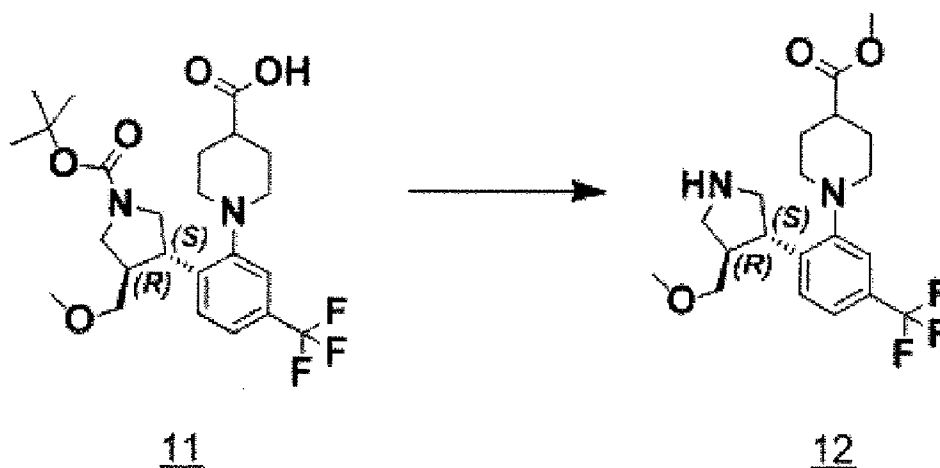
Ejemplo 8



A la disolución del compuesto 10 que se obtuvo en el ejemplo 7 se le añadió una disolución de hidróxido de potasio (17,3 kg) en metanol (213,6 l) a 40 °C y la mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 18 horas. La mezcla se enfrió hasta 50 °C, se añadieron agua (106,8 l) y heptano (121,8 kg) y, a continuación, las capas acuosas se recogieron por separado. Se añadieron sucesivamente una disolución de metanol (10,7 l) en agua (7,1 l) y tolueno (110,4 kg). Se añadió una disolución de ácido clorhídrico concentrado (39,8 kg) en agua (159,7 l) a 10 °C, la mezcla se agitó y las capas orgánicas se recogieron por separado para obtener una disolución del compuesto 11.

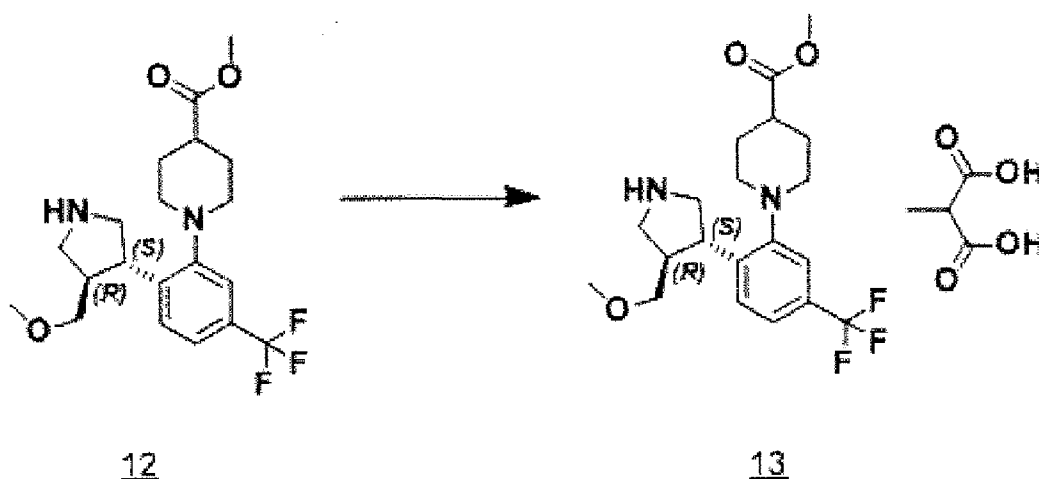
Parte de la disolución del compuesto 11 que se había sintetizado por medio del proceso descrito anteriormente se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = de 100:0 a 93:7). Se disolvieron 80 mg del residuo resultante en acetona (320 ul), la mezcla se agitó a temperatura ambiente, los cristales precipitados se recogieron por filtración y se secaron a presión reducida para obtener el compuesto 11 (36 mg). MS (ESI): m/z 487 [M+H]⁺

Ejemplo 9



Se le añadió a metanol (127,6 l) cloruro de acetilo (41,2 kg) a -10 °C, se añadió gota a gota la solución del compuesto 11 que se obtuvo en el ejemplo 8 y metanol (16,0 l) a 15 °C, la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 4 horas y se añadió metanol (16,0 l). Se añadieron sucesivamente una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 24 % (80,9 kg), agua (129,8 l) y una disolución de carbonato de sodio (13,9 kg) en agua (127,7 l) a 10 °C, la mezcla se mezcló con agitación y las capas orgánicas se recogieron por separado. Las capas orgánicas se lavaron con una disolución de cloruro de sodio (9,6 kg) en agua (95,7 l) para obtener una disolución del compuesto 12.

Ejemplo 10



A la disolución del compuesto 12 que se obtuvo en el ejemplo 9 se le añadieron tolueno (55,2 kg), etanol (75,6 kg) y ácido 2-metilmalónico (4,9 kg) y la mezcla de reacción se agitó de 15 °C a 8 °C durante 8 horas. Los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con una disolución de etanol (12,4 kg) en tolueno (27,8 kg) que se había enfriado hasta 8 °C y se secaron a 50 °C para obtener el compuesto 13 (15,3 kg) (rendimientos del 45 % sobre el compuesto (3)). MS (ESI): m/z 401 [M+E]⁺

El compuesto 12 como producto libre estaba en forma oleosa y, por tanto, tenía poca estabilidad. Por otra parte, cuando el compuesto 12 se convirtió en una forma salina del mismo, su estabilidad mejoró. En concreto, la sal malonato, 2-metilmalonato o fumarato del compuesto 12 presentaron buena estabilidad.

Los resultados del ensayo de la estabilidad del compuesto 13 en forma de su sal 2-metilmalonato se describen a continuación.

Ejemplo 11

Estabilidad térmica del compuesto 13

La HPLC del compuesto 13 que se obtuvo en el ejemplo 10 se midió en la condición que se indica a continuación para confirmar un área del 99,0 % de pureza (columna: YMC-Triart C18 (4,63150 mm, 5 pm), temperatura de la columna: 40 °C, fase móvil A: agua/acetonitrilo/ácido trifluoroacético = 800/200/0,5, fase móvil B: acetonitrilo/ácido trifluoroacético = 1000/0,5, programa del gradiente (% de B): 30→90 % (0→17 min), 90 % (17→22 min), 90→30 % (22→22,5 min), 30 % (22,5→30 min), caudal: 1,0 ml/min, disolución diluida: acetonitrilo al 50 %-agua, detector: UV 215 nm).

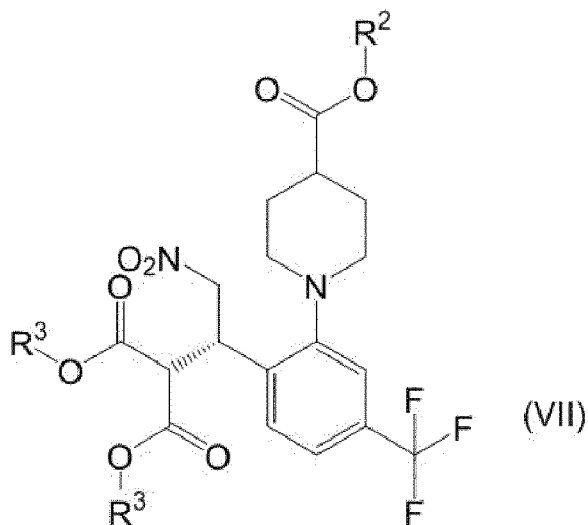
El compuesto 13 (1,9 mg) se introdujo en un microtubo de vidrio marrón y el tubo se selló. El tubo se dejó en reposo durante 7 días en un secador con ventilador ajustado a 60 °C y, a continuación, se enfrió hasta la temperatura ambiente. Los compuestos contenidos en el microtubo se disolvieron con la disolución diluida hasta preparar 5 ml y la HPLC de la disolución diluida se midió en la misma condición que la condición medida en el momento antes de dejar en reposo durante 7 días. Se confirmó que la pureza del compuesto 13 era de un área del 99,2 %.

Aplicabilidad industrial

El proceso de la presente invención es útil como proceso para preparar un compuesto de pirrolidina ópticamente activo que es útil como compuesto intermedio para principios activos o un compuesto intermedio sintético de los mismos.

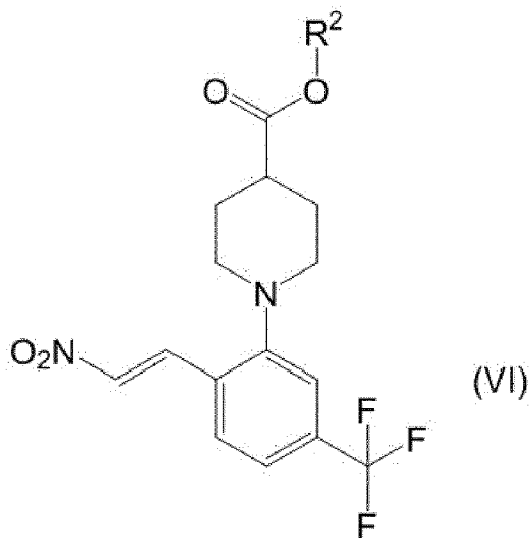
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar un compuesto representado por la fórmula (VII):



(en donde R² y R³ representan cada uno independientemente un grupo protector para el grupo carboxilo),

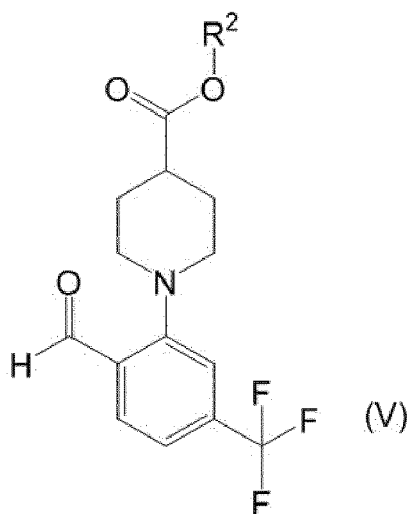
que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (VI):



(en donde R² representa un grupo protector para el grupo carboxilo)

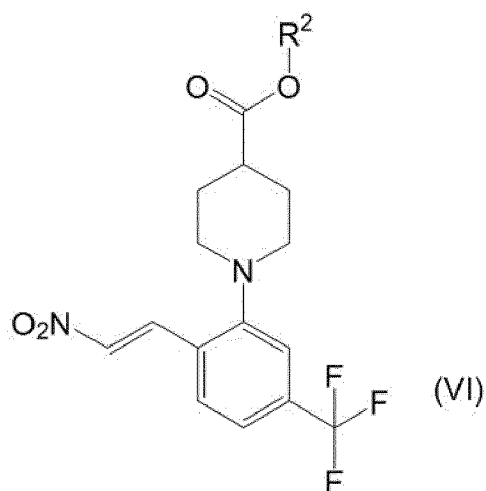
con un derivado del ácido malónico en presencia de una base y un catalizador asimétrico en un sistema de disolventes de dos capas de un disolvente hidrófobo y agua.

2. El proceso según la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (V):



(en donde R² representa un grupo protector para el grupo carboxilo)

- 5 con nitrometano en presencia de una base para preparar un compuesto representado por la fórmula (VI):

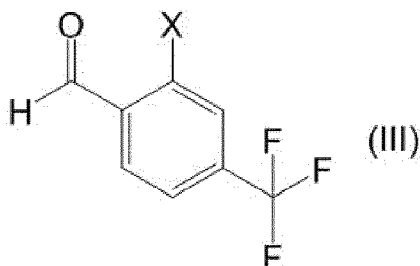


(en donde R² representa un grupo protector para el grupo carboxilo), y

- 10 a continuación, el compuesto resultante se aplica a un proceso según la reivindicación 1 como material de partida sin obtenerlo en forma de un cristal y/o secarlo.

- 15 3. El proceso según la reivindicación 2, que comprende llevar a cabo una etapa para preparar el compuesto representado por la fórmula (VI) a partir del compuesto representado por la fórmula (V) en un disolvente hidrófobo, en donde el disolvente hidrófobo es el mismo disolvente hidrófobo que se emplea en la etapa para preparar el compuesto representado por la fórmula (VII) a partir del compuesto representado por la fórmula (VI).

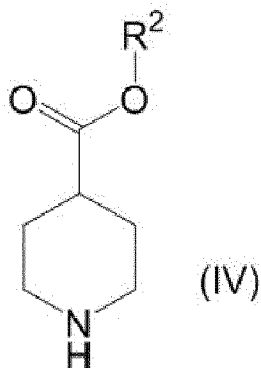
- 20 4. El proceso según la reivindicación 2, que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (III):



(en donde X representa un átomo de halógeno, un grupo alquilsulfonilo opcionalmente sustituido o un grupo arilsulfonilo opcionalmente sustituido)

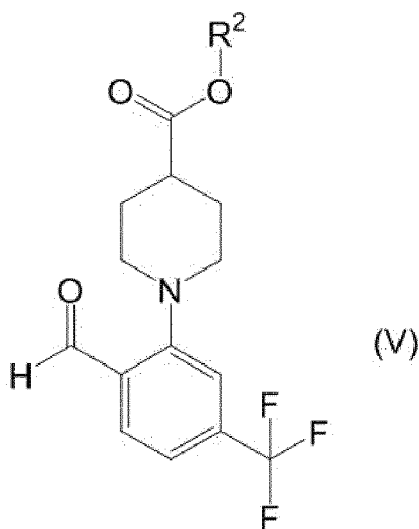
con un compuesto representado por la fórmula (IV):

5



(en donde R² representa un grupo protector para el grupo carboxilo)

10 para preparar un compuesto representado por la fórmula (V):



(en donde R² representa un grupo protector para el grupo carboxilo),

15

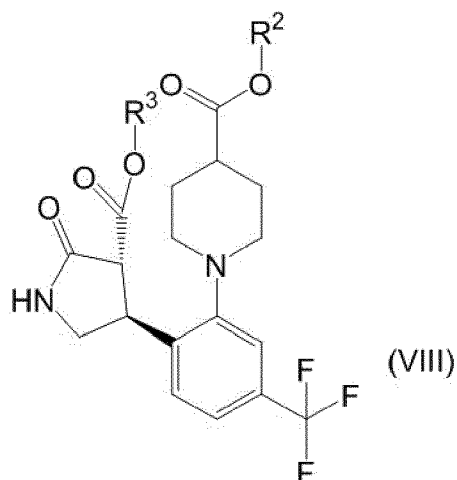
y, a continuación, el compuesto representado por la fórmula (V) se aplica a un proceso según la reivindicación 2 como material de partida, sin aislarlo.

5. El proceso según la reivindicación 4, que comprende llevar a cabo la etapa para preparar el compuesto representado por la fórmula (V) a partir del compuesto representado por la fórmula (III) y la etapa para preparar el compuesto representado por la fórmula (VI) a partir del compuesto representado por la fórmula (V) en un disolvente hidrófobo, en donde el disolvente hidrófobo es el mismo disolvente hidrófobo que se emplea en la etapa para preparar el compuesto representado por la fórmula (VII) a partir del compuesto representado por la fórmula (VI).

6. El proceso según la reivindicación 4, que comprende llevar a cabo una etapa para preparar el compuesto representado por la fórmula (V) a partir del compuesto representado por la fórmula (III) en un sistema de disolventes de dos capas de un disolvente hidrófobo y agua, y que comprende llevar a cabo una etapa para preparar el compuesto representado por la fórmula (VI) a partir del compuesto representado por la fórmula (V) en un disolvente hidrófobo, en donde el disolvente hidrófobo que se emplea en estas etapas es el mismo disolvente hidrófobo que se emplea en una etapa para preparar un compuesto representado por la fórmula (VII) a partir de un compuesto representado por la fórmula (VI).

7. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende someter el compuesto representado por la fórmula (VII) como material de partida a una reacción de cierre de anillo en presencia de un agente reductor para preparar un compuesto representado por la fórmula (VIII):

35

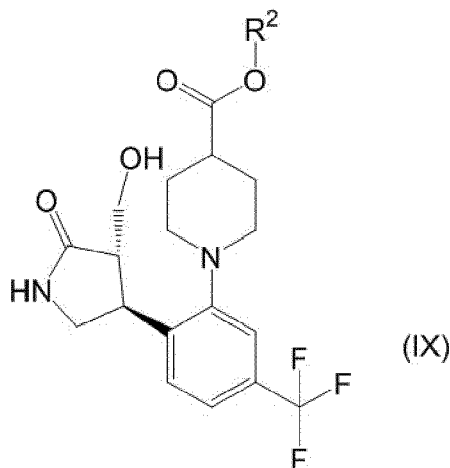


(en donde R^2 y R^3 representan cada uno independientemente un grupo protector para el grupo carboxilo).

8. El proceso según la reivindicación 7, que comprende aplicar, como material de partida, el compuesto representado por la fórmula (VII), sin aislarlo, al proceso según la reivindicación 7.

9. El proceso según la reivindicación 7, que comprende obtener el compuesto representado por la fórmula (VII) en forma de un cristal y, a continuación, aplicar el compuesto al proceso según la reivindicación 7.

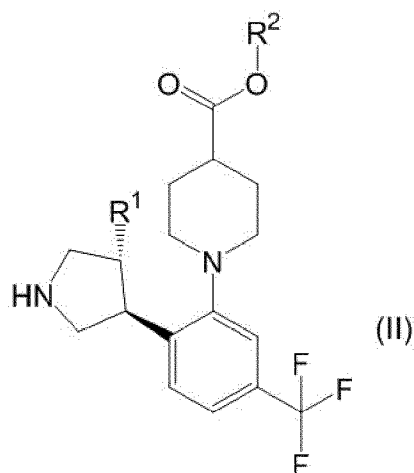
10. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, que comprende someter el compuesto representado por la fórmula (VIII) como material de partida, sin aislarlo, a una reacción de reducción para preparar un compuesto representado por la fórmula (IX):



(en donde R^2 representa un grupo protector para el grupo carboxilo).

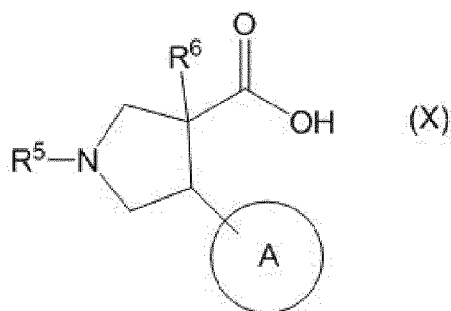
11. El proceso según la reivindicación 10, en donde la etapa para preparar el compuesto representado por la fórmula (VIII) a partir del compuesto representado por la fórmula (VII) y la etapa para preparar el compuesto representado por la fórmula (IX) a partir del compuesto representado por la fórmula (VIII) se llevan a cabo en el mismo disolvente.

12. El proceso según la reivindicación 10 u 11, que comprende convertir un grupo hidroxilo en el compuesto representado por la fórmula (IX) en el sustituyente R^1 de acuerdo con un procedimiento conocido y, a continuación, si se desea, convertir el compuesto resultante en sales del mismo para preparar un compuesto representado por la fórmula (II):



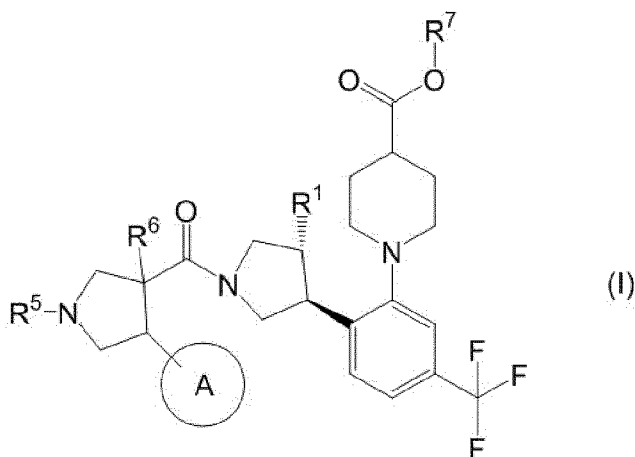
(en donde R¹ representa un grupo metilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano y un grupo alcoxi, y R² representa un grupo protector para el grupo carboxilo) o sales del mismo.

13. El proceso según la reivindicación 12, que comprende hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula (II), o una sal del mismo, con un compuesto representado por la fórmula (X):



(en donde el anillo A representa un grupo arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, R⁵ representa un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico alifático opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido que puede estar parcialmente hidrogenado, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido o un átomo de hidrógeno, y R⁶ representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo o un grupo alcoxi opcionalmente sustituido) o una sal del mismo,

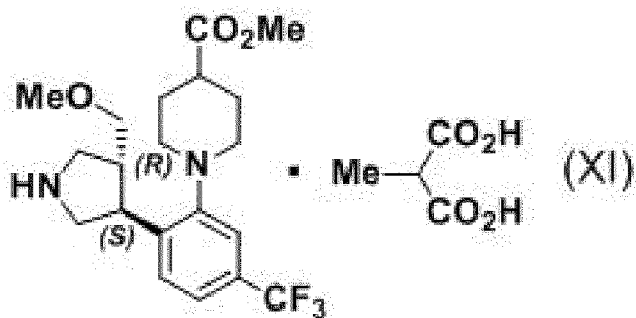
de acuerdo con un procedimiento conocido y, a continuación, si se desea, convertir el compuesto resultante en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para preparar un compuesto representado por la fórmula (I):



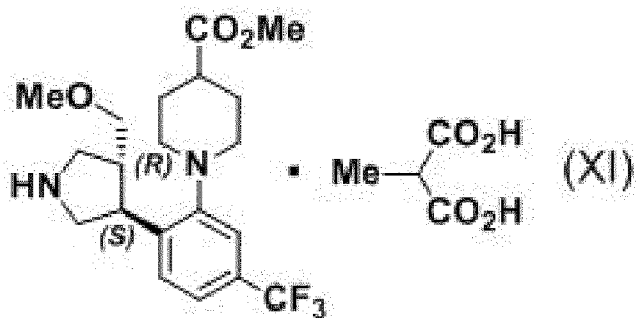
(en donde el anillo A, R⁵ y R⁶ son los mismos que los definidos anteriormente, R¹ representa un grupo metilo

opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano y un grupo alcoxi, y R^7 representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector para el grupo carboxilo), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 14. El proceso según la reivindicación 12, en donde la sal del compuesto representado por la fórmula (II) es una sal representada por la fórmula (XI):



- 10 15. El proceso según la reivindicación 13, en donde la sal del compuesto representado por la fórmula (II) es una sal representada por la fórmula (XI):



- 15 y R^1 representa un grupo metoximetilo en el compuesto representado por la fórmula (I).

16. Una sal representada por la fórmula (XI):

