

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 763 540**

51 Int. Cl.:

**C07D 213/62** (2006.01)

**C07D 213/78** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.12.2009 PCT/US2009/006461**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.06.2010 WO10068262**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.12.2009 E 09832232 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2019 EP 2376453**

54 Título: **Intermedios para inhibidores de la integrasa del VIH de carbamoilpiridona**

30 Prioridad:

**11.12.2008 US 193636 P**

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

**29.05.2020**

73 Titular/es:

**VIIV HEALTHCARE COMPANY (50.0%)  
251 Little Falls Drive  
Wilmington, DE 19808, US y  
SHIONOGI & CO., LTD. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**JOHNS, BRIAN, ALVIN;  
DUAN, MAOSHENG y  
HAKOGI, TOSHIKAZU**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

ES 2 763 540 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**

Intermedios para inhibidores de la integrasa del VIH de carbamoilpiridona

**5 Campo de la invención**

La presente invención comprende compuestos que son intermedios en la síntesis de compuestos que tienen actividad inhibidora de integrasa de VIH.

**10 Antecedentes de la invención**

El documento WO 2006/116764 publicado el 2 de noviembre de 2006, describe diversos compuestos y esquemas sintéticos detallados para su preparación. En particular, las etapas 16<sup>a</sup>, 27<sup>a</sup> y 32<sup>a</sup> implican la creación de un grupo -CHO a partir de un doble enlace usando un reactivo que puede incluir tetraóxido de osmio.

15

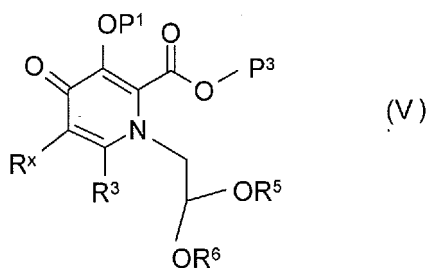
**Sumario de la invención**

Se desvelan procesos que crean un aldehído metileno, o un metileno hidratado o hemiacetal unido a un heteroátomo de un anillo de 6 miembros sin pasar a través de un grupo olefínico y sin la necesidad de utilizar un reactivo de osmio.

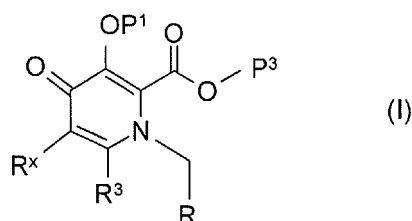
20

**Descripción detallada de la invención**

La presente invención proporciona un compuesto de las siguientes fórmulas (V) o (I):



25



30 en las que  
en la fórmula (V):

35 P<sup>1</sup> -Bn;  
P<sup>3</sup> es -CH<sub>3</sub>;  
R<sup>3</sup> es H;  
R<sup>x</sup> es Br o R<sup>2</sup>-X-NR<sup>1</sup>-C(O)-;  
R<sup>2</sup> es 2,4-difluorofenilo;  
X es metileno;  
R<sup>1</sup> es H; y  
R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son -CH<sub>3</sub>;

40

y, en la fórmula (I):

45 R es -CH(OH)(OCH<sub>3</sub>);  
P<sup>1</sup> es -Bn;  
P<sup>3</sup> es -CH<sub>3</sub>;  
R<sup>3</sup> es -H; y  
R<sup>x</sup> es Br o 2,4-difluorofenilmetilaminocarbonilo.

50 La expresión "alquilo inferior", sola o junto con cualquier otra expresión, se refiere a un radical hidrocarburo saturado de cadena lineal o de cadena ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de radicales alquilo

incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, pentilo, isoamilo, n-hexilo y similares.

5 La expresión "cicloalquilo inferior" se refiere a un anillo carbocíclico saturado o parcialmente saturado compuesto de 3-6 carbonos en cualquier configuración químicamente estable. Los ejemplos de grupos carbocíclicos adecuados incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y ciclohexenilo.

10 La expresión "alqueno inferior", sola o junto con cualquier otra expresión, se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada con uno o dos dobles enlaces carbono-carbono. Los ejemplos de radicales alqueno inferior incluyen, pero sin limitación, etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, pentenilo, hexenilo, hexadienilo y similares.

15 La expresión "alqueno inferior" se refiere a un radical hidrocarburo divalente de cadena lineal o ramificada, que tiene preferentemente de uno a seis átomos de carbono, a menos que se indique otra cosa. Los ejemplos de "alqueno inferior" como se usa en el presente documento incluyen, pero sin limitación, metileno, etileno, propileno, butileno, isobutileno y similares.

20 La expresión "alqueno inferior" se refiere a un radical hidrocarburo divalente de cadena lineal o ramificada, que tiene preferentemente de uno a seis átomos de carbono, a menos que se indique otra cosa. Los ejemplos de "alqueno inferior" como se usa en el presente documento incluyen, pero sin limitación, metileno, etileno, propileno, butileno, isobutileno y similares.

25 La expresión "alqueno inferior" se refiere a un radical hidrocarburo divalente de cadena lineal o ramificada, que tiene uno o dos dobles enlaces carbono-carbono.

La expresión "alcoxi inferior" se refiere a un radical alquil éter, en el que el término "alquilo" se ha definido anteriormente. Los ejemplos de radicales alquil éter adecuados incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, *terc*-butoxi y similares.

30 El término "halógeno" se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I).

35 El término "arilo" solo o junto con cualquier otro término, se refiere a un resto aromático carbocíclico (tal como fenilo o naftilo) que contiene 6 átomos de carbono, y más preferentemente de 6-10 átomos de carbono. Los ejemplos de radicales arilos incluyen, pero sin limitación, fenilo, naftilo, indenilo, azuleno, fluorenilo, antraceno, fenantreno, tetrahidronaftilo, indanilo, fenantridinilo y similares. A menos que se indique otra cosa, el término "arilo" también incluye cada isómero posicional posible de un radical hidrocarburo aromático, tal como en 1-naftilo, 2-naftilo, 5-tetrahidronaftilo, 6-tetrahidronaftilo, 1-fenantridinilo, 2-fenantridinilo, 3-fenantridinilo, 4-fenantridinilo, 7-fenantridinilo, 8-fenantridinilo, 9-fenantridinilo y 10-fenantridinilo. Los ejemplos de radicales arilos incluyen, pero sin limitación, fenilo, naftilo, indenilo, azuleno, fluorenilo, antraceno, fenantreno, tetrahidronaftilo, indanilo, fenantridinilo y similares. El término "aralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un arilo. Los ejemplos de grupos aralquilo incluyen, pero sin limitación, bencilo y fenetilo.

45 La expresión "grupo heterocíclico", y "heterociclo", como se usan en el presente documento, se refieren a un anillo heterocíclico monocíclico de 3 a 7 miembros o sistema de anillos heterocíclico bicíclico de 8 a 11 miembros, cualquiera de los cuales es saturado, parcialmente saturado o insaturado, y puede estar opcionalmente benzocondensado si es monocíclico. Cada heterociclo consiste en uno o más átomos de carbono y de uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S, y en el que los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado, y que incluyen cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente está condensado con un anillo de benceno. El anillo heterocíclico puede estar unido en cualquier carbono o heteroátomo, con la condición de que la unión dé como resultado la creación de una estructura estable. Los heterociclos preferidos incluyen heterociclos monocíclicos de 5-7 miembros y heterociclos bicíclicos de 8-10 miembros. Cuando el anillo heterocíclico tiene sustituyentes, se entiende que los sustituyentes pueden estar unidos a cualquier átomo en el anillo, tanto un heteroátomo como un átomo de carbono, con la condición de que dé como resultado una estructura química estable.

50 Los "heteroaromáticos" o "heteroarilo" se incluyen dentro de los heterociclos como se ha definido anteriormente y se refiere a un heterociclo en el que el sistema de anillo es un radical de anillo aromático monocíclico o policíclico que contiene de cinco a veinte átomos de carbono, preferentemente de cinco a diez átomos de carbono, en el que uno o más carbonos del anillo, preferentemente de uno a cuatro, están cada uno reemplazado por un heteroátomo, tal como N, O, S y P. Los grupos heteroarilo preferidos incluyen heteroarilos monocíclicos de 5-6 miembros y heteroarilos bicíclicos de 8-10 miembros. También se incluye dentro del ámbito del término "heterociclo", "heterocíclico" o "heterociclilo" un grupo en el que un anillo que contiene un heteroátomo no aromático está condensado con uno o más anillos aromáticos, tales como en un indolinilo, cromanilo, fenantridinilo o tetrahidroquinolinilo, donde el radical o punto de unión está en el anillo que contiene un heteroátomo no aromático. A menos que se indique otra cosa, el término "heterociclo", "heterocíclico" o "heterociclilo" también incluye cada isómero posicional posible de un radical heterocíclico, tal como en 1-indolinilo, 2-indolinilo, 3-indolinilo. Los ejemplos de heterociclos incluyen imidazolilo, imidazolinoilo, imidazolidinilo, quinolilo, isoquinolilo, indolilo, indazolilo, indazolinilo, perhidropiridazilo, piridazilo,

piridilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, pirazolilo, pirazinilo, quinoxolilo, piperidinilo, piranilo, pirazolinilo, piperazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, furilo, tienilo, triazolilo, tiazolilo, carbolinilo, tetrazolilo, tiazolidinilo, benzofuranoilo, tiamorfolinil sulfona, oxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, oxopiperidinilo, oxopirrolidinilo, oxoazepinilo, azepinilo, isoxozolilo, isotiazolilo, furazanilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranoilo, tiazolilo, tiadiazolilo, dioxolilo, dioxinilo, oxatiolilo, benzodioxolilo, ditiolilo, tiofenilo, tetrahidrotiofenilo, sulfolanilo, dioxanilo, dioxolanilo, tetrahidrofurodihidrofuranilo, tetrahidropiranodihidrofuranilo, dihidropiranilo, tetrahidrofurofuranilo y tetrahidropiranofuranilo.

Son sustituyentes opcionales, hidroxilo, halógeno, amino y alquilo inferior.

Pueden seleccionarse grupos protectores entre grupos conocidos para los expertos en la materia, incluyendo los grupos protectores desvelados en Greene, Theodora W.; Wuts, Peter G. M. Protective Groups in Organic Synthesis. 2ª ed. (1991), pág. 473 o Kocienski, Philip J. Protecting Groups. 3ª ed. 2005, (2005), pág. 679.

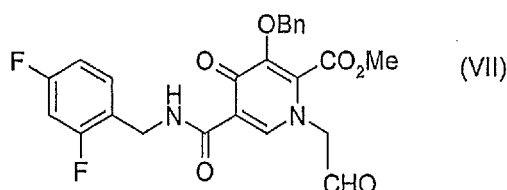
La presente solicitud desvela un procedimiento como se ha descrito anteriormente en el que, en dicho compuesto de fórmula (I), R<sup>3</sup> es H.

La presente solicitud desvela un procedimiento como se ha descrito anteriormente, en el que, en dicho compuesto de fórmula (I), R es -CHO.

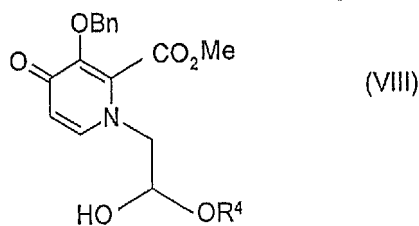
La presente solicitud desvela un procedimiento como se ha descrito anteriormente en el que, en dicho compuesto de fórmula (I), R es -CH(OH)(OR<sup>4</sup>).

La presente solicitud desvela un procedimiento como se ha descrito anteriormente en el que, en dicho compuesto de fórmula (I), R<sup>3</sup> es H, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido.

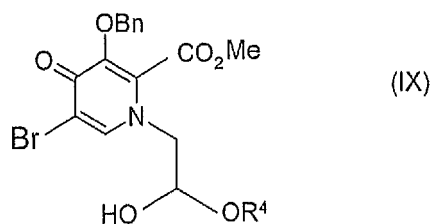
La presente solicitud desvela un procedimiento como se ha descrito anteriormente, en el que, en dicho compuesto de fórmula (I) es de la fórmula (VII):



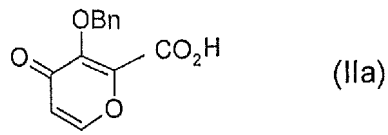
La presente solicitud desvela un procedimiento como se ha descrito anteriormente, en el que dicho compuesto de fórmula (I) es de la fórmula (VIII):



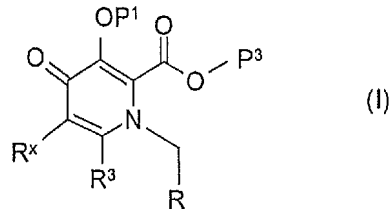
La presente solicitud desvela un procedimiento como se ha descrito anteriormente, en el que, en dicho compuesto de fórmula (I) es de la fórmula (IX):



La presente solicitud desvela un procedimiento como se ha descrito anteriormente, en el que, en dicho compuesto de fórmula (II) es de la fórmula (IIa):



La presente solicitud desvela procedimientos para preparar un compuesto de fórmula (I):



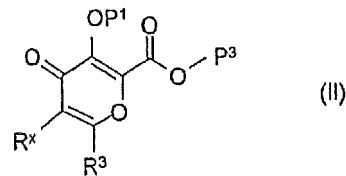
5

en la que

- 10 R es -CH(OH)(OR<sup>4</sup>);  
 P<sup>1</sup> es un grupo protector de hidroxilo;  
 P<sup>3</sup> es H;  
 R<sup>3</sup> es H;  
 R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;  
 15 R<sup>x</sup> es R<sup>2</sup>-X-NR<sup>1</sup>-C(O)-;  
 R<sup>2</sup> es arilo opcionalmente sustituido;  
 X es alquileno inferior; y  
 R<sup>1</sup> es H;

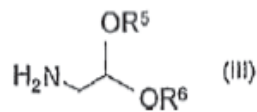
que comprende las etapas de:

- 20 iii) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



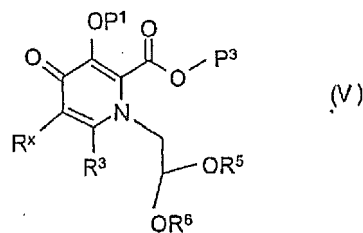
con una amina de fórmula (III):

25



en la que R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son independientemente alquilo inferior,  
 para producir un intermedio de fórmula (V)

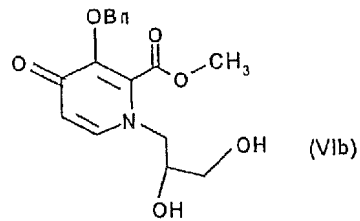
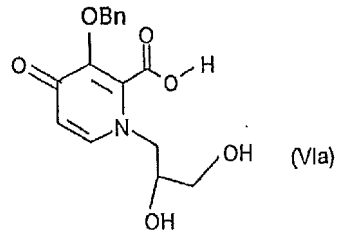
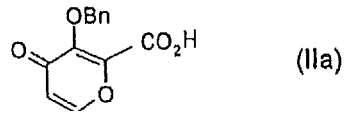
30



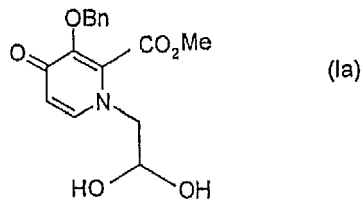
y

- 35 iv) refuncionalizar (V) para producir (I).

Los compuestos específicos usados en los procedimientos desvelados en el presente documento incluyen aquellos de la siguiente fórmula (IIa), (VIa), (VIb) y (Ia) utilizados en los siguientes Ejemplos:

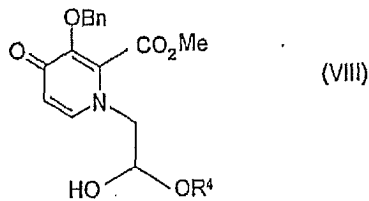
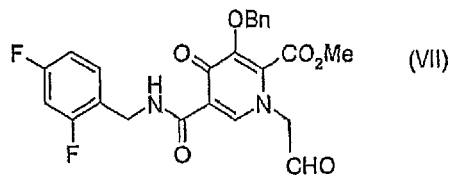


5

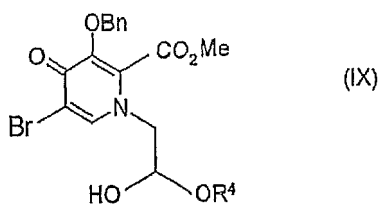


10 El producto (Ia) puede condensarse con una amina, por ejemplo de fórmula  $H_2NCH_2CH_2CH_2OH$ , bromarse si  $R^x$  es H, carbonilarse y amidarse, y finalmente, desbencilarse para producir un compuesto del documento WO 2006/116764 designado (I-7) en la página 240, en el que  $(R)_m$  es 4-F y  $R^a$  es H. Como alternativa, dicho compuesto puede sintetizarse partiendo de (I), donde  $R^x$  es p-F-fenil- $CH_2-NH-C(O)-$ ,  $R^3$  es H,  $P^1$  es bencilo (Bn) y  $P^3$  es un grupo protector de carboxi.

15 Además, los compuestos de fórmula (I) que pueden producirse por los procedimientos descritos anteriormente incluyen aquellos de las siguientes fórmulas (VII), (VIII) y (IX):



20



En mayor detalle, la etapa i) puede realizarse en un disolvente prótico o aprótico, tal como EtOH, THF o DMF a una temperatura de aproximadamente 50-150 °C durante aproximadamente 1-10 horas.

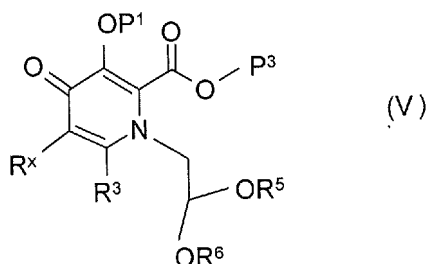
5 En mayor detalle, la etapa ii) puede realizarse para el material de partida de diol (VI) con un agente de oxidación, tal como NaIO<sub>4</sub>, RuO<sub>4</sub> o Pb(OAc)<sub>4</sub> en un disolvente, tal como H<sub>2</sub>O, MeOH o CH<sub>3</sub>CN a temperatura ambiente durante una o más horas. Para el material de partida tipo acetal, tal como (V), la reacción puede ser en un ácido, tal como HCl, CF<sub>3</sub>COOH o HCO<sub>2</sub>H opcionalmente con calentamiento.

10 La etapa ii) también puede implicar la refuncionalización en la posición de R<sup>x</sup>, por ejemplo, de R<sup>x</sup>=H a R<sup>x</sup>=Br opcionalmente con refuncionalización adicional a R<sup>x</sup>=R<sup>2</sup>-X-NR<sup>1</sup>-C(O)-. La etapa ii) también puede implicar la refuncionalización de P<sup>3</sup>, por ejemplo, P<sup>3</sup>=H a P<sup>3</sup>=Me.

15 La presente solicitud desvela un procedimiento como se ha descrito anteriormente, en el que dicha etapa de refuncionalización ii) comprende desmetilar el intermedio de fórmula (V) para producir el compuesto de fórmula (I).

20 La presente solicitud desvela un procedimiento como se ha descrito anteriormente en el que dicha etapa de refuncionalización ii) comprende hacer reaccionar el intermedio de fórmula (VI) con NaIO<sub>4</sub> para producir el compuesto de fórmula (I).

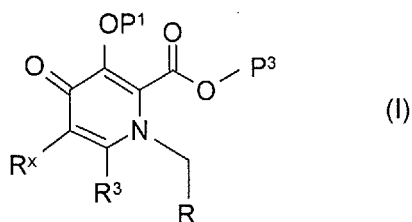
La presente invención presenta un compuesto de la siguiente fórmula (V):



25 en la que

- 30 P<sup>1</sup> es -Bn;
- P<sup>3</sup> es -CH<sub>3</sub>;
- R<sup>3</sup> es H;
- R<sup>x</sup> es Br o R<sup>2</sup>-X-NR<sup>1</sup>-C(O)-;
- R<sup>2</sup> es 2,4-difluorofenilo;
- X es metileno;
- R<sup>1</sup> es H; y
- 35 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son -CH<sub>3</sub>.

La presente solicitud proporciona un compuesto de la siguiente fórmula (I):



40 en la que

R es -CH(OH)(OCH<sub>3</sub>);

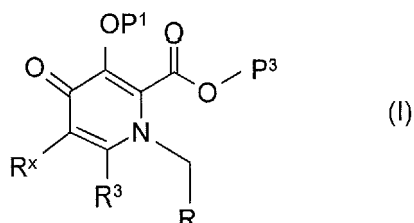
P<sup>1</sup> es -Bn;

P<sup>3</sup> es -CH<sub>3</sub>;

R<sup>3</sup> es -H; y

5 R<sup>x</sup> es Br o 2,4-difluorofenilo.

La presente solicitud desvela además un compuesto de la siguiente fórmula (I):



10 en la que

R es -CH(OH)<sub>2</sub>;

P<sup>1</sup> es H o un grupo protector de hidroxilo;

15 P<sup>3</sup> es H o un grupo protector de carboxi;

R<sup>3</sup> es H, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, alquenoiloxi inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, heterocicloxi opcionalmente sustituido y amino opcionalmente sustituido;

20 R<sup>1</sup> es H o alquilo inferior;

R<sup>x</sup> es H, halo o R<sup>2</sup>-X-NR<sup>1</sup>-C(O)-;

R<sup>2</sup> es arilo opcionalmente sustituido; y

X es un enlace sencillo, un grupo heteroaromático seleccionado entre O, S, SO, SO<sub>2</sub> y NH o alqueno inferior o alquenoileno inferior en los que cada uno puede estar intervenido con el heteroátomo.

25 En los siguientes ejemplos y a lo largo de la presente memoria descriptiva, pueden usarse las siguientes abreviaturas: Me (metilo), Bn (bencilo), Ac. (acuoso), Et (etilo), C (centígrado).

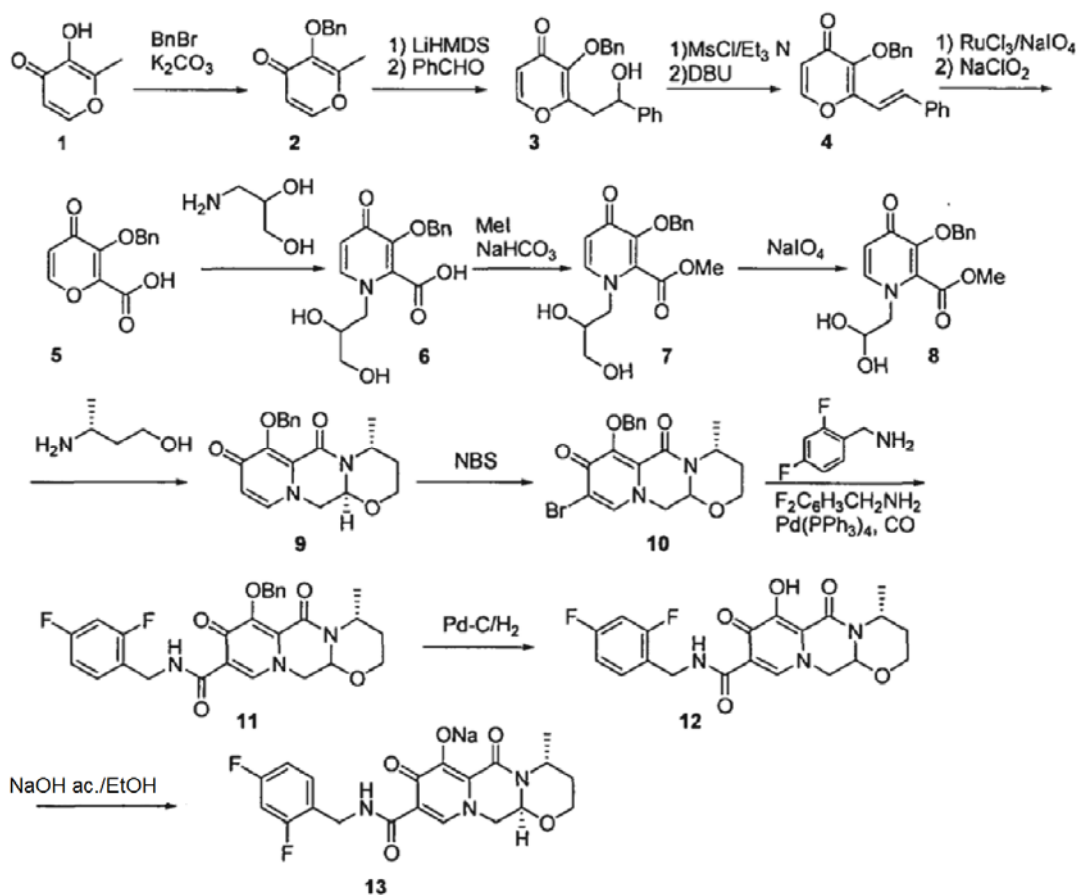
30 Los siguientes ejemplos están destinados únicamente para ilustración y no pretenden limitar el ámbito de la invención de ningún modo. Los ejemplos que quedan fuera del ámbito de las reivindicaciones son ejemplos de referencia.

## Ejemplos

### Ejemplo 1

35 El material de partida del Ejemplo 1e es el compuesto de fórmula (IIa) del procedimiento de la invención que también se muestra como compuesto 5 más adelante y compuesto N.º 101 en la página 113 del documento WO 2006/116764. El producto del procedimiento de la invención se representa a más adelante como compuesto 8, que es de la fórmula (I) del procedimiento de la invención. El producto final mostrado más adelante como compuesto 13 es un compuesto de fórmula (I-7) en la página 240 del documento WO 2006/116764 en el que (R)<sub>m</sub> es 2,4-di-F y R<sup>a</sup> es H, con la  
40 condición, sin embargo, de que haya un alfa metilo en la posición designada R<sup>16</sup> en la fórmula (XXVI) en la página 65.





Por lo tanto, en la secuencia anterior para el Ejemplo 1, el compuesto **5** es idéntico al compuesto 101 en la página 113 del documento WO 2006/116764 y a la fórmula (IIa) del procedimiento de la presente invención; el compuesto **6** anterior es idéntico a la fórmula (VIa) del procedimiento de la presente invención; el compuesto **7** anterior es idéntico a la fórmula (VIb) del procedimiento de la presente invención; y el compuesto **8** es idéntico a la fórmula (Ia) del procedimiento de la presente invención. La etapa i) del procedimiento anterior es de la **5** a **6** anterior, mientras que la etapa ii) es de la **6** a **8**.

#### 10 Ejemplo 1a

A una suspensión de 2000 g del compuesto **1** (1,0 equiv.) en 14,0 l de MeCN se añadieron 2848 g de bromuro de bencilo (1,05 equiv.) y 2630 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,2 equiv.). La mezcla se agitó a 80 °C durante 5 h y se enfrió a 13 °C. El precipitado se filtró y se lavó con 5,0 l de MeCN. El filtrado se concentró y se añadieron 3,0 l de THF al residuo. La solución de THF se concentró para dar 3585 g del compuesto **2** en bruto, en forma de un aceite. Sin purificación adicional, el compuesto **2** se usó en la siguiente etapa.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,60 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,4-7,3 (m, 5H), 6,37 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 2,09 (s, 3H).

#### 20 Ejemplo 1b

A 904 g del compuesto **2** en bruto se añadieron 5,88 l de THF y la solución se enfrió a -60 °C. Se añadieron gota a gota 5,00 l de bis(trimetilsililamida) de litio 1,0 M en THF (1,25 equiv.) durante 2 h a la solución del compuesto **2** a -60 °C. Después, se añadió una solución de 509 g de benzaldehído (1,2 equiv.) en 800 ml de THF se añadió a -60 °C y la mezcla de reacción se maduró a -60 °C durante 1 h. La solución de THF se vertió en una mezcla de 1,21 l de HCl conc., 8,14 l de agua helada y 4,52 l de EtOAc a menos de 2 °C. La capa orgánica se lavó con 2,71 l de salmuera (dos veces) y la capa acuosa se extrajo con 3,98 l de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron. A la mezcla, se añadieron 1,63 l de tolueno y se concentró (dos veces) para proporcionar una suspensión en tolueno del compuesto **3**. La filtración, el lavado con 0,90 l de tolueno frío y el secado proporcionaron 955 g del compuesto **3** (rendimiento del 74 % del compuesto **1**) en forma de un cristal.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,62 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,5-7,2 (m, 10H), 6,38 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 5,16 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 5,09 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,95 (dd, J = 4,8, 9,0 Hz, 1H), 3,01 (dd, J = 9,0, 14,1 Hz, 1H), 2,84 (dd, J = 4,8, 14,1 Hz, 1H).

## Ejemplo 1c

A una solución de 882 g del compuesto 3 (1,0 equiv.) en 8,82 l de THF se añadieron 416 g de Et<sub>3</sub>N(1,5 equiv.) y 408 g de cloruro de metanosulfonilo (1,3 equiv.) a menos de 30 °C. Después de la confirmación de la desaparición del compuesto 3, se añadieron 440 ml de NMP y 1167 g de DBU (2,8 equiv.) a la mezcla de reacción a menos de 30 °C y la mezcla de reacción se maduró durante 30 min. La mezcla se neutralizó con 1,76 l de ácido sulfúrico al 16 % y la capa orgánica se lavó con 1,76 l de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> ac. al 2 %. Después de la concentración de la capa orgánica, se añadieron 4,41 l de tolueno y la mezcla se concentró (tres veces). Después de la adición de 4,67 l de hexano, la mezcla se enfrió con un baño de hielo. La filtración, el lavado con 1,77 l de hexano y el secado proporcionaron 780 g del compuesto 4 (rendimiento del 94 %) en forma de un cristal.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,69 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,50-7,25 (m, 10H), 7,22 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H).

## Ejemplo 1d

A una mezcla de 822 g del compuesto 4 (1,0 equiv.) y 11,2 g de RuCl<sub>3</sub>·nH<sub>2</sub>O(0,02 equiv.) en 2,47 l de MeCN, 2,47 l de EtOAc y 2,47 l de H<sub>2</sub>O se añadieron 2310 g de NaIO<sub>4</sub>(4,0 equiv.) a menos de 25 °C. Después de madurar durante 1 h, se añadieron 733 g de NaClO<sub>2</sub> (3,0 equiv.) a la mezcla a menos de 25 °C. Después de madurar durante 1 h, el precipitado se filtró y se lavó con 8,22 l de EtOAc. Al filtrado, se añadieron 1,64 l de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ac. al 50 %, 822 ml de H<sub>2</sub>O y 630 ml de HCl conc. La capa acuosa se extrajo con 4,11 l de EtOAc y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron. Al residuo, se añadieron 4 l de tolueno y la mezcla se concentró y se enfrió con un baño de hielo. La filtración, el lavado con 1 l de tolueno y el secado proporcionaron 372 g del compuesto 5 (rendimiento del 56 %) en forma de un cristal.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,78 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,54-7,46 (m, 2H), 7,40-7,26 (m, 3H), 6,48 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 5,6 (s a, 1H), 5,31 (s, 2H).

## Ejemplo 1e

Una mezcla de 509 g del compuesto 5 (1,0 equiv.) y 407 g de 3-amino-propano-1,2-diol (2,5 equiv.) en 1,53 l de EtOH se agitó a 65 °C durante 1 h y a 80 °C durante 6 h. Después de la adición de 18,8 g de 3-amino-propano-1,2-diol (0,1 equiv.) en 200 ml de EtOH, la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. Después de la adición de 18,8 g de 3-amino-propano-1,2-diol (0,1 equiv.) en 200 ml de EtOH, la mezcla se agitó a 80 °C durante 30 min. Después de enfriar y de la adición de 509 ml de H<sub>2</sub>O, la mezcla se concentró. Al residuo, se añadieron 2,54 l de H<sub>2</sub>O y 2,54 l de AcOEt. Después de la separación, la capa acuosa se lavó con 1,02 l de EtOAc. A la capa acuosa, se añadieron 2,03 l de ácido sulfúrico al 12 % a menos de 12 °C para dar un cristal del compuesto 6. La filtración, el lavado con 1,53 l de H<sub>2</sub>O frío y el secado proporcionaron 576 g del compuesto 6 (rendimiento del 83 %) en forma de un cristal.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,67 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,5-7,2 (m, 5H), 6,40 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,2-4,0 (m, 1H), 3,9-3,6 (m, 2H), 3,38 (dd, J = 4,2, 10,8 Hz, 1H), 3,27 (dd, J = 6,0, 10,8 Hz, 1H).

## Ejemplo 1f

A una suspensión de 576 g del compuesto 6 (1,0 equiv.: había contenido un 5,8 % de H<sub>2</sub>O) en 2,88 l de NMP se añadieron 431 g de NaHCO<sub>3</sub> (3,0 equiv.) y 160 ml de yoduro de metilo (1,5 equiv.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de enfriar a 5 °C, se añadieron 1,71 l de HCl 2 N y 1,15 l de NaCl ac. al 20 % a la mezcla a menos de 10 °C para dar un cristal del compuesto 7. La filtración, el lavado con 1,73 l de H<sub>2</sub>O y el secado proporcionaron 507 g del compuesto 7 (rendimiento del 89 %) en forma de un cristal.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,59 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,40-7,28 (m, 5H), 6,28 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,21 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,07 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,83 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 3,97 (dd, J = 2,4, 14,1 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,70 (dd, J = 9,0, 14,4 Hz, 1H), 3,65-3,50 (m, 1H), 3,40-3,28 (m, 1H), 3,26-3,14 (m, 1H).

## Ejemplo 1g

A una mezcla de 507 g del compuesto 7(1,0 equiv.) en 5,07 l de MeCN, 5,07 l de H<sub>2</sub>O y 9,13 g de AcOH (0,1 equiv.) se añadieron 390 g de NaIO<sub>4</sub> (1,2 equiv.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de la adición de 1,52 l de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ac. al 10 %, la mezcla se concentró y se enfrió a 10 °C. La filtración, el lavado con H<sub>2</sub>O y el secado proporcionaron 386 g del compuesto 8 (rendimiento del 80 %) en forma de un cristal.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,62 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,42-7,30 (m, 5H), 6,33 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,29 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,95-4,85 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,74 (d, J = 5,1 Hz, 2H).

## Ejemplo 1h

Después de la disolución de una mezcla de 378 g del compuesto 8 (1,0 equiv.) en 3,78 l de MeOH mediante calentamiento, la solución se concentró. Al residuo, se añadieron 1,51 l de tolueno y la mezcla se concentró. Al residuo, se añadieron 1,89 l de tolueno, 378 ml de AcOH y 137 g de (R)-3-amino-butan-1-ol (1,3 equiv.) y la mezcla se calentó a 90 °C, se agitó a 90 °C durante 2,5 h y se concentró. Al residuo, se añadieron 1,89 l de tolueno y la mezcla se concentró. El residuo se extrajo con 3,78 l y 1,89 l de CHCl<sub>3</sub> y se lavó con 2 x 1,89 l de H<sub>2</sub>O. Las capas orgánicas se

combinaron y se concentraron. Al residuo, se añadieron 1,89 l de EtOAc y la mezcla se concentró. Después de la adición de 1,89 l de EtOAc, la filtración, el lavado con 1,13 l de EtOAc y el secado proporcionaron 335 g del compuesto 9 (rendimiento del 83 %) en forma de un cristal.

5 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,70-7,58 (m, 2H), 7,40-7,24 (m, 3H), 7,14 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 6,47 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,35 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 5,28 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 5,12 (dd, *J* = 3,9, 6,3 Hz, 1H), 5,05-4,90 (m, 1H), 4,07 (dd, *J* = 3,9, 13,5 Hz, 1H), 4,00-3,86 (m, 3H), 2,23-2,06 (m, 1H), 1,48 (ddd, *J* = 2,4, 4,5, 13,8 Hz, 1H), 1,30 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

#### Ejemplo 1i

10 A una suspensión de 332 g del compuesto 9 (1,0 equiv.) en 1,66 l de NMP se añadieron 191 g de NBS (1,1 equiv.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de la adición de 1,26 l de H<sub>2</sub>O, la mezcla se agitó durante 30 min. Después de la adición de 5,38 l de H<sub>2</sub>O y de madurar la mezcla a 10 °C durante 30 min y a 5 °C durante 1 h, la filtración, el lavado con 1,33 l de H<sub>2</sub>O fría y el secado proporcionaron 362 g del compuesto 10 (rendimiento del 89 %) en forma de un cristal.

15 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,69-7,63 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,38-7,24 (m, 3H), 5,33 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 5,25 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 5,12 (dd, *J* = 3,9, 5,7 Hz, 1H), 5,05-4,90 (m, 1H), 4,11 (dd, *J* = 3,9, 13,2 Hz, 1H), 4,02-3,88 (m, 3H), 2,21-2,06 (m, 1H), 1,49 (ddd, *J* = 2,4, 4,5, 14,1 Hz, 1H), 1,31 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

#### Ejemplo 1j

20 En una atmósfera de monóxido de carbono, una mezcla de 33,5 g del compuesto 10 (1,0 equiv.), 34,8 ml de *i*-Pr<sub>2</sub>NET (2,5 equiv.), 14,3 ml de 2,4-difluorobencilamina (1,5 equiv.) y 4,62 g de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,05 equiv.) en 335 ml de DMSO se agitó a 90 °C durante 5,5 h. Después de un periodo de refrigeración, el precipitado se filtró y se lavó con 50 ml de 2-propanol. Después de la adición de 502 ml de H<sub>2</sub>O y 670 ml de AcOEt al filtrado, la capa orgánica se lavó con 335 ml de HCl ac. 0,5 N y 335 ml de H<sub>2</sub>O y la capa acuosa se extrajo con 335 ml de AcOEt. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron. Al residuo, se añadieron 150 ml de 2-propanol y la mezcla se concentró. Después de la adición de 150 ml de 2-propanol, la concentración, el enfriamiento a 20 °C y la filtración, se obtuvo un cristal en bruto del compuesto 11. Después de la disolución del cristal en bruto en 380 ml de acetona con calentamiento, el precipitado se filtró y el filtrado se concentró. Después de la adición de 200 ml de EtOH, la concentración, la adición de 150 ml de EtOH, la concentración, el enfriamiento y la filtración, se obtuvo un cristal en bruto del compuesto 11. Después de la disolución del cristal en bruto en 450 ml de acetona con calentamiento, la solución se concentró. Al residuo, se añadieron 150 ml de 2-propanol y la mezcla se concentró (dos veces). Después del enfriamiento del residuo, la filtración, el lavado con 2-propanol y el secado proporcionaron 34,3 g del compuesto 11 (rendimiento del 84 %) en forma de un cristal.

35 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,40 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,66-7,58 (m, 2H), 7,42-7,24 (m, 5H), 6,78-6,74 (m, 2H), 5,30 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 5,26 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 5,15 (dd, *J* = 3,9, 5,7 Hz, 1H), 5,05-4,90 (m, 1H), 4,64 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 4,22 (dd, *J* = 3,9, 13,5 Hz, 1H), 4,09 (dd, *J* = 6,0, 13,2 Hz, 1H), 4,02-3,88 (m, 2H), 2,24-1,86 (m, 1H), 1,50 (ddd, *J* = 2,4, 4,5, 14,1 Hz, 1H), 1,33 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

#### Ejemplo 1k

45 En una atmósfera de hidrógeno, una mezcla de 28,0 g del compuesto 11 (1,0 equiv.) y 5,6 g de Pd al 10 %-C en 252 ml de THF y 28 ml de MeOH se agitó durante 1 h. Después de filtrarse el precipitado (Pd-C) y de lavarse con 45 ml de THF, se añadieron 5,6 g de Pd al 10 %-C y la mezcla se agitó durante 1,5 h en una atmósfera de hidrógeno. Después de filtrarse el Pd-C y de lavarse con 150 ml de CHCl<sub>3</sub>/MeOH (9/1), el filtrado se concentró. Después de la disolución del residuo en 1,38 l de EtOH mediante calentamiento, la solución se enfrió gradualmente a temperatura ambiente. Después de la filtración, el filtrado se concentró y se enfrió. La filtración, el lavado con EtOH y el secado proporcionaron 21,2 g del compuesto 12 (rendimiento del 92 %) en forma de un cristal.

50 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,51 (s, 1H), 10,36 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,39 (td, *J* = 8,7, 6,3 Hz, 1H), 7,24 (ddd, *J* = 2,6, 9,5, 10,8 Hz, 1H), 7,12-7,00 (m, 1H), 5,44 (dd, *J* = 3,9, 5,7 Hz, 1H), 4,90-4,70 (m, 1H), 4,65-4,50 (m, 1H), 4,54 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H), 4,35 (dd, *J* = 6,0, 13,8 Hz, 1H), 4,10-3,98 (m, 1H), 3,96-3,86 (m, 1H), 2,10-1,94 (m, 1H), 1,60-1,48 (m, 1H), 1,33 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

#### Ejemplo 1l

55 Después de la disolución de 18,0 g del compuesto 12 (1,0 equiv.) en 54 ml de EtOH mediante calentamiento, seguido de filtración, se añadieron 21,5 ml de NaOH ac. 2 N (1,0 equiv.) a la solución a 80 °C. La solución se enfrió gradualmente a temperatura ambiente. La filtración, el lavado con 80 ml de EtOH y el secado proporcionaron 18,8 g del compuesto 13 (rendimiento del 99 %) en forma de un cristal.

60 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,70 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,40-7,30 (m, 1H), 7,25-7,16 (m, 1H), 7,06-6,98 (m, 1H), 5,22-5,12 (m, 1H), 4,87-4,74 (m, 1H), 4,51 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 4,35-4,25 (m, 1H), 4,16 (dd, *J* = 1,8, 14,1 Hz, 1H), 4,05-3,90 (m, 1H), 3,86-3,74 (m, 1H), 2,00-1,72 (m, 1H), 1,44-1,32 (m, 1H), 1,24 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

#### Ejemplo 1m

65 El Ejemplo 1m muestra un procedimiento para la preparación del compuesto cristalino 13b que es la forma monohidrato

del compuesto 13.

Después de la disolución de 30,0 g del compuesto 13 (1,0 equiv.) en 600 ml de una solución de THF-agua (8:2) a 30 °C, se añadieron 36,0 ml de NaOH ac. 2 N (1,0 equiv.) a la solución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El precipitado se filtró, lavando con 150 ml de una solución de THF-agua (8:2), 150 ml de THF. El secado a 85 °C y el acondicionamiento de humedad proporcionaron 30,4 g del compuesto 13b (forma monohidrato del compuesto 13, rendimiento del 93 %) en forma de un cristal.

### Ejemplo 3

#### Ejemplo 3a

A una suspensión de 2000 g del compuesto 1 (1,0 equiv.) en 14,0 l de MeCN se añadieron 2848 g de bromuro de bencilo (1,05 equiv.) y 2630 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,2 equiv.). La mezcla se agitó a 80 °C durante 5 h y se enfrió a 13 °C. El precipitado se filtró y se lavó con 5,0 l de MeCN. El filtrado se concentró y se añadieron 3,0 l de THF al residuo. La solución de THF se concentró para dar 3585 g del compuesto 2 en bruto, en forma de un aceite. Sin purificación adicional, el compuesto 2 se usó en la siguiente etapa.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,60 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,4-7,3 (m, 5H), 6,37 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 2,09 (s, 3H).

#### Ejemplo 3b

A 904 g del compuesto 2 en bruto se añadieron 5,88 l de THF y la solución se enfrió a -60 °C. Se añadieron gota a gota 5,00 l de bis(trimetilsililamida) de litio 1,0 M en THF (1,25 equiv.) durante 2 h a la solución del compuesto 2 a -60 °C. Después, se añadió una solución de 509 g de benzaldehído (1,2 equiv.) en 800 ml de THF se añadió a -60 °C y la mezcla de reacción se maduró a -60 °C durante 1 h. La solución de THF se vertió en una mezcla de 1,21 l de HCl conc., 8,14 l de agua helada y 4,52 l de EtOAc a menos de 2 °C. La capa orgánica se lavó con 2,71 l de salmuera (dos veces) y la capa acuosa se extrajo con 3,98 l de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron. A la mezcla, se añadieron 1,63 l de tolueno y se concentró (dos veces) para proporcionar una suspensión en tolueno del compuesto 3. La filtración, el lavado con 0,90 l de tolueno frío y el secado proporcionaron 955 g del compuesto 3 (rendimiento del 74 % del compuesto 1) en forma de un cristal.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,62 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,5-7,2 (m, 10H), 6,38 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 5,16 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 5,09 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,95 (dd, J = 4,8, 9,0 Hz, 1H), 3,01 (dd, J = 9,0, 14,1 Hz, 1H), 2,84 (dd, J = 4,8, 14,1 Hz, 1H).

#### Ejemplo 3c

A una solución de 882 g del compuesto 3 (1,0 equiv.) en 8,82 l de THF se añadieron 416 g de Et<sub>3</sub>N (1,5 equiv.) y 408 g de cloruro de metanosulfonilo (1,3 equiv.) a menos de 30 °C. Después de la confirmación de la desaparición del compuesto 3, se añadieron 440 ml de NMP y 1167 g de DBU (2,8 equiv.) a la mezcla de reacción a menos de 30 °C y la mezcla de reacción se maduró durante 30 min. La mezcla se neutralizó con 1,76 l de ácido sulfúrico al 16 % y la capa orgánica se lavó con 1,76 l de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> ac. al 2 %. Después de la concentración de la capa orgánica, se añadieron 4,41 l de tolueno y la mezcla se concentró (tres veces). Después de la adición de 4,67 l de hexano, la mezcla se enfrió con un baño de hielo. La filtración, el lavado con 1,77 l de hexano y el secado proporcionaron 780 g del compuesto 4 (rendimiento del 94 %) en forma de un cristal.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,69 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,50-7,25 (m, 10H), 7,22 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H).

#### Ejemplo 3d

A una mezcla de 10,0 g del compuesto 4 y 13,6 mg de RuCl<sub>3</sub>·nH<sub>2</sub>O en 95 ml de MeCN y 10 ml de agua, se añadió una mezcla de 155 ml de agua, 7,2 g de ácido sulfhídrico, y 15,5 g de NaIO<sub>4</sub> durante 2,5 h a 20 °C. Después de madurar durante 1 h, las capas orgánica y acuosa se separaron y la capa acuosa se extrajo con 30 ml de acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo de nuevo con 30 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. Se añadieron 6 ml de una solución al 5 % de NaHSO<sub>3</sub> a la capa orgánica combinada y las capas se separaron. La capa orgánica se ajustó a pH 6,0 añadiendo 4,0 g de una solución 2 M de NaOH y la capa acuosa se separó. Después de añadir 60 ml de una solución al 5 % de NaHCO<sub>3</sub> y 257 mg de TEMPO, se añadieron 25,9 g de una solución de NaClO a la mezcla de reacción a 25 °C durante 1 h y se agitó durante 30 min para comprobar que la reacción había finalizado. Después de separarse las capas, se añadieron 42,5 ml de una solución al 5 % de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> y 30 ml de AcOEt y se separaron. La capa acuosa se extrajo con 30 ml de AcOEt y se separó. Se añadió H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 12 % a la mezcla de reacción a 20 °C durante 1 h y la mezcla se enfrió a 5 °C. Después agitar la mezcla durante 30 min, la mezcla se filtró, se lavó dos veces con 30 ml de agua y se secó para proporcionar 5,7 g del compuesto 5 (rendimiento del 70 %) en forma de un cristal.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,78 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,54-7,46 (m, 2H), 7,40-7,26 (m, 3H), 6,48 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 5,6 (s a, 1H), 5,31 (s, 2H).

## Ejemplo 3e.

Una mezcla de 509 g del compuesto 5 (1,0 equiv.) y 407 g de 3-amino-propano-1,2-diol (2,5 equiv.) en 1,53 l de EtOH se agitó a 65 °C durante 1 h y a 80 °C durante 6 h. Después de la adición de 18,8 g de 3-amino-propano-1,2-diol (0,1 equiv.) en 200 ml de EtOH, la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. Después de la adición de 18,8 g de 3-amino-propano-1,2-diol (0,1 equiv.) en 200 ml de EtOH, la mezcla se agitó a 80 °C durante 30 min. Después de enfriar y de la adición de 509 ml de H<sub>2</sub>O, la mezcla se concentró. Al residuo, se añadieron 2,54 l de H<sub>2</sub>O y 2,54 l de AcOEt. Después de la separación, la capa acuosa se lavó con 1,02 l de EtOAc. A la capa acuosa, se añadieron 2,03 l de ácido sulfúrico al 12 % a menos de 12 °C para dar un cristal del compuesto 6. La filtración, el lavado con 1,53 l de H<sub>2</sub>O frío y el secado proporcionaron 576 g del compuesto 6 (rendimiento del 83 %) en forma de un cristal.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,67 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,5-7,2 (m, 5H), 6,40 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,2-4,0 (m, 1H), 3,9-3,6 (m, 2H), 3,38 (dd, *J* = 4,2, 10,8 Hz, 1H), 3,27 (dd, *J* = 6,0, 10,8 Hz, 1H).

## Ejemplo 3f

A una suspensión de 576 g del compuesto 6 (1,0 equiv.: había contenido un 5,8 % de H<sub>2</sub>O) en 2,88 l de NMP se añadieron 431 g de NaHCO<sub>3</sub> (3,0 equiv.) y 160 ml de yoduro de metilo (1,5 equiv.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de enfriar a 5 °C, se añadieron 1,71 l de HCl 2 N y 1,15 l de NaCl ac. al 20 % a la mezcla a menos de 10 °C para dar un cristal del compuesto 7. La filtración, el lavado con 1,73 l de H<sub>2</sub>O y el secado proporcionaron 507 g del compuesto 7 (rendimiento del 89 %) en forma de un cristal.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,59 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,40-7,28 (m, 5H), 6,28 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,21 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 5,12 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 5,07 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 4,83 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,97 (dd, *J* = 2,4, 14,1 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,70 (dd, *J* = 9,0, 14,4 Hz, 1H), 3,65-3,50 (m, 1H), 3,40-3,28 (m, 1H), 3,26-3,14 (m, 1H).

## Ejemplo 3g

A una mezcla de 15,0 g del compuesto 7(1,0 equiv.) en 70,9 g de MeCN, se añadió una mezcla de 60 ml de H<sub>2</sub>O, 2,6 g de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y 11,5 g de NaIO<sub>4</sub> en el intervalo entre 17 °C y 14 °C. Después de agitar la mezcla de reacción durante 1 hora, el precipitado se filtró. El filtrado se añadió a la solución de 11,8 g de sal sódica del ácido ascórbico, 64 g de agua y 60 mg de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de concentrarse la mezcla, el enfriamiento a 5 °C, la filtración, el lavado con H<sub>2</sub>O y el secado proporcionaron 12,9 g del compuesto 8 (rendimiento del 90 %) en forma de un cristal.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,62 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,42-7,30 (m, 5H), 6,33 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 6,29 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,95-4,85 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,74 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H).

## Ejemplo 3h

Una mezcla de 10,0 g del compuesto 8 y 33,3 g de diglima se añadió a la solución de 3,3 g de (R)-3-aminobutan-1-ol en 4,7 g de diglima y 1,0 g de ácido acético a 60 °C. Después de agitar la mezcla de reacción a 95 °C durante 9 horas, la mezcla de reacción se enfrió a -5 °C y se filtró. El cristal húmedo se lavó y se secó para dar 8,3 g del compuesto 9 (78 %). Datos de XRD:

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,70-7,58 (m, 2H), 7,40-7,24 (m, 3H), 7,14 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 6,47 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,35 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 5,28 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 5,12 (dd, *J* = 3,9, 6,3 Hz, 1H), 5,05-4,90 (m, 1H), 4,07 (dd, *J* = 3,9, 13,5 Hz, 1H), 4,00-3,86 (m, 3H), 2,23-2,06 (m, 1H), 1,48 (ddd, *J* = 2,4, 4,5, 13,8 Hz, 1H), 1,30 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

## Ejemplo 3i

A una suspensión de 5,7 g de NBS en 26,5 g de diclorometano se añadieron 10 g del compuesto 9 en 92,8 g de diclorometano a temperatura ambiente. Después de agitar la mezcla de reacción durante 6,5 h, la mezcla de reacción se añadió a la solución de 2,0 g de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> y 40,3 g de agua. La capa orgánica se lavó con una solución diluida de NaOH y agua, el diclorometano se concentró y se desplazó con metanol. La mezcla se enfrió a -5 °C y se filtró, y el cristal húmedo se lavó y se secó para dar 10,3 g del compuesto 10 (84 %).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,69-7,63 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,38-7,24 (m, 3H), 5,33 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 5,25 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 5,12 (dd, *J* = 3,9, 5,7 Hz, 1H), 5,05-4,90 (m, 1H), 4,11 (dd, *J* = 3,9, 13,2 Hz, 1H), 4,02-3,88 (m, 3H), 2,21-2,06 (m, 1H), 1,49 (ddd, *J* = 2,4, 4,5, 14,1 Hz, 1H), 1,31 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

## Ejemplo 3j

En una atmósfera de monóxido de carbono, una mezcla de 25,0 g del compuesto 10, 11,6 g de *i*-Pr<sub>2</sub>NEt, 12,8 g de 2,4-difluorobencilamina, 335 mg de Pd(OAc)<sub>2</sub> y 1,9 g de 1,4-bis(difenilfosfino)butano en 188 ml de DMA se agitó a 85 °C durante 4 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se dividió y se usó un 10/25 de mezcla para la siguiente etapa. Se añadieron 6,6 g de AcOEt, 29,9 g de agua y 3 mg de cristal de siembra a la mezcla de reacción a 40 °C. Después de agitar durante 7 min, se añadieron 29,9 g de agua y se enfrió a temperatura ambiente. El cristal se filtró a temperatura ambiente y se lavó con 47,2 g de etanol para dar 10,1 g del compuesto 11 (rendimiento del 83 %) en forma de un cristal.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,40 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,66-7,58 (m, 2H), 7,42-7,24 (m, 5H), 6,78-6,74 (m, 2H), 5,30 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 5,26 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 5,15 (dd, *J* = 3,9, 5,7 Hz, 1H), 5,05-4,90 (m, 1H), 4,64 (d,

$J = 5,4$  Hz, 2H), 4,22 (dd,  $J = 3,9, 13,5$ , 1H), 4,09 (dd,  $J = 6,0, 13,2$  Hz, 1H), 4,02-3,88 (m, 2H), 2,24-1,86 (m, 1H), 1,50 (ddd,  $J = 2,4, 4,5, 14,1$  Hz, 1H), 1,33 (d,  $J = 7,2$  Hz, 3H).

## Ejemplo 3k

5 En una atmósfera de hidrógeno, una mezcla de 4,0 g del compuesto 11 y 0,8 g de Pd al 5 %-C un 50 % húmedo en 67,6 ml de THF y 1,6 ml de H<sub>2</sub>O se agitó durante 1,5 h a 50 °C. Después, se añadió una mezcla de 80 mg de NaHSO<sub>3</sub> y 2,0 ml de agua purificada a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h, el precipitado se filtró, se lavó con 20 ml de THF y el filtrado se concentró a 11,97 g. Después de añadir 6,7 ml de etanol y 33,6 ml de agua purificada durante 1 h, la mezcla de reacción se enfrió a 25 °C. La filtración, el lavado con 26,9 ml de EtOH y el secado proporcionaron 2,33 g del compuesto 12 (rendimiento del 82 %) en forma de un cristal.

10 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,51 (s, 1H), 10,36 (t,  $J = 5,7$  Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,39 (td,  $J = 8,7, 6,3$  Hz, 1H), 7,24 (ddd,  $J = 2,6, 9,5, 10,8$  Hz, 1H), 7,12-7,00 (m, 1H), 5,44 (dd,  $J = 3,9, 5,7$  Hz, 1H), 4,90-4,70 (m, 1H), 4,65-4,50 (m, 1H), 4,54 (d,  $J = 5,1$  Hz, 2H), 4,35 (dd,  $J = 6,0, 13,8$  Hz, 1H), 4,10-3,98 (m, 1H), 3,96-3,86 (m, 1H), 2,10-1,94 (m, 1H), 1,60-1,48 (m, 1H), 1,33 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H).

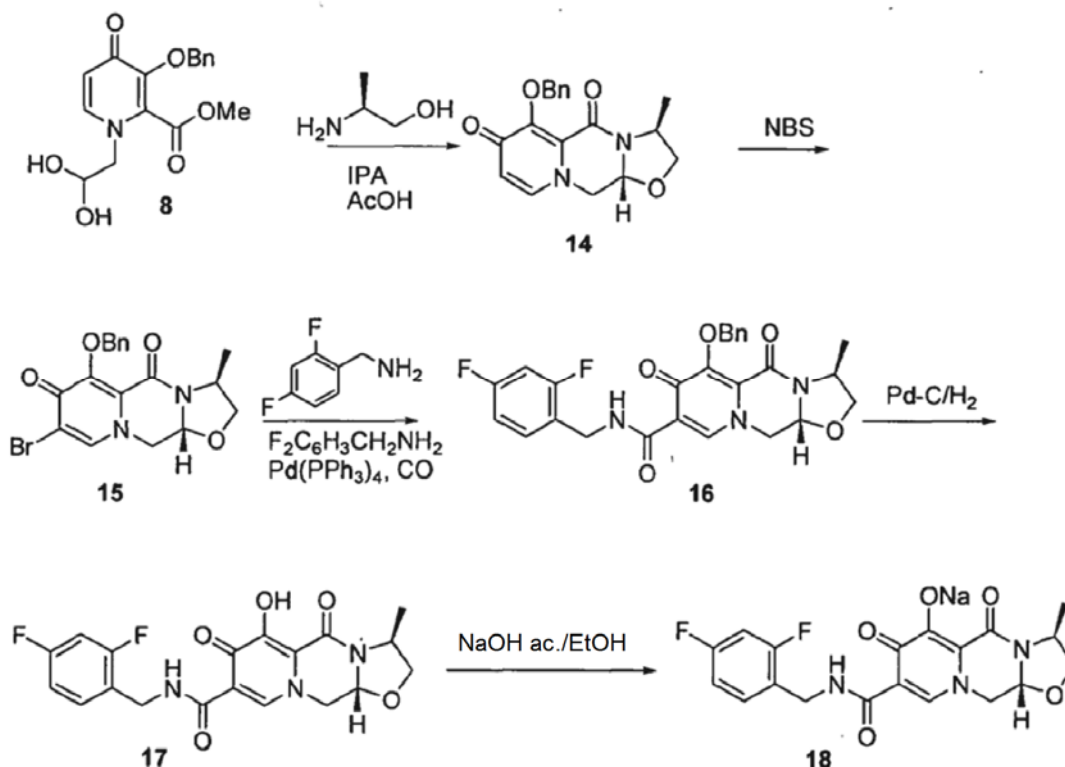
## Ejemplo 3l

20 Después de la disolución de 18,0 g del compuesto 12 (1,0 equiv.) en 54 ml de EtOH mediante calentamiento, seguido de filtración, se añadieron 21,5 ml de NaOH ac. 2 N (1,0 equiv.) a la solución a 80 °C. La solución se enfrió gradualmente a temperatura ambiente. La filtración, el lavado con 80 ml de EtOH y el secado proporcionaron 18,8 g del compuesto 13 (rendimiento del 99 %) en forma de un cristal.

25 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,70 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,40-7,30 (m, 1H), 7,25-7,16 (m, 1H), 7,06-6,98 (m, 1H), 5,22-5,12 (m, 1H), 4,87-4,74 (m, 1H), 4,51 (d,  $J = 5,4$  Hz, 2H), 4,35-4,25 (m, 1H), 4,16 (dd,  $J = 1,8, 14,1$  Hz, 1H), 4,05-3,90 (m, 1H), 3,86-3,74 (m, 1H), 2,00-1,72 (m, 1H), 1,44-1,32 (m, 1H), 1,24 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H).

## Ejemplo A

30 El material de partida del Ejemplo A es el compuesto 8, que es idéntico a la fórmula (Ia) del procedimiento de la presente invención. Por lo tanto, el Ejemplo A representa una utilidad para el procedimiento de la invención en que proporciona un intermedio para el compuesto de fórmula 17 posterior, que es isomérico al compuesto ZZ-2 en la página 237 del documento WO 2006/116764 de Brian Johns et al.



35

## Ejemplo Aa

Después de la disolución de mezcla de 320 g del compuesto 8 (1,0 equiv.) en 3,20 l de MeOH con calentamiento, la

solución se concentró. Al residuo, se añadieron 1,66 l de MeCN, 5,72 ml de AcOH(0,1 equiv.) y 82,6 g de (S)-2-amino-propan-1-ol (1,1 equiv.) y la mezcla se calentó a 70 °C, se agitó a 70 °C durante 4 h y se concentró. Al residuo, se añadieron 1,67 l de 2-propanol y la mezcla se concentró (dos veces). Después del enfriamiento del residuo, la filtración, el lavado con 500 ml de 2-propanol frío y el secado proporcionaron 167 g del compuesto 14 (rendimiento del 52 %) en forma de un cristal.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,61-7,55 (m, 2H), 7,40-7,20 (m, 4H), 6,53 (d, *J* = 7,2, 1H), 5,46 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 5,23 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 5,20 (dd, *J* = 3,9, 9,6 Hz, 1H), 4,46-4,34 (m, 1H), 4,31 (dd, *J* = 6,6, 8,7 Hz, 1H), 4,14 (dd, *J* = 3,9, 12,3 Hz, 1H), 3,79 (dd, *J* = 9,9, 12,3 Hz, 1H), 3,62 (dd, *J* = 6,9, 8,7 Hz, 1H), 1,38 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

#### 10 Ejemplo Ab

A una suspensión de 156 g del compuesto 14 (1,0 equiv.) en 780 ml de NMP se añadieron 93,6 g de NBS(1,1 equiv.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla de reacción se añadió a 3,12 l de H<sub>2</sub>O. La filtración, el lavado con 8,0 l de H<sub>2</sub>O y el secado proporcionaron 163 g del compuesto 15 (rendimiento del 84 %) en forma de un cristal.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,37 (s, 1H), 7,55-7,50 (m, 2H), 7,42-7,25 (m, 3H), 5,34 (dd, *J* = 3,6, 9,9 Hz, 1H), 5,18 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 5,03 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 4,53 (dd, *J* = 3,6, 12,0 Hz, 1H), 4,40-4,20 (m, 2H), 3,99 (dd, *J* = 9,9, 11,7 Hz, 1H), 3,64 (dd, *J* = 5,7, 8,1 Hz, 1H), 1,27 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

#### 20 Ejemplo Ac

En una atmósfera de monóxido de carbono, una mezcla de 163 g del compuesto 15 (1,0 equiv.), 163 ml de *i*-Pr<sub>2</sub>NET (2,5 equiv.), 68,4 ml de 2,4-difluorobencilamina (1,5 equiv.) y 22,5 g de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,05 equiv.) en 816 ml de DMSO se agitó a 90 °C durante 7 h. Después de un periodo de refrigeración, la retirada del precipitado, el lavado con 50 ml de DMSO y la adición de 11,3 g de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,025 equiv.), la mezcla de reacción se agitó de nuevo a 90 °C durante 2 h en una atmósfera de monóxido de carbono. Después de un periodo de refrigeración, la retirada del precipitado y la adición de 2,0 l de AcOEt y 2,0 l de H<sub>2</sub>O, la capa orgánica se lavó con 1,0 l de HCl ac. 1 N y 1,0 l de H<sub>2</sub>O (dos veces) y la capa acuosa se extrajo con 1,0 l de AcOEt. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron. La cromatografía en columna de gel de sílice proporcionó 184 g del compuesto 16 (rendimiento del 96 %) en forma de una espuma.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,38 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,75-7,25 (m, 7H), 6,90-6,70 (m, 2H), 5,43 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 5,24 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 5,19 (dd, *J* = 3,9, 9,9 Hz, 1H), 4,63 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,50-4,25 (m, 3H), 3,86 (dd, *J* = 9,9, 12,3 Hz, 1H), 3,66 (dd, *J* = 6,9, 8,4 Hz, 1H), 1,39 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).

#### 35 Ejemplo Ad

En una atmósfera de hidrógeno, una mezcla de 184 g del compuesto 16 (1,0 equiv.) y 36,8 g de Pd al 10 %-C en 3,31 l de THF y 0,37 l de MeOH se agitó durante 3 h. Después de la filtración del precipitado (Pd-C), el lavado con THF/MeOH (9/1) y la adición de 36,8 g de Pd al 10 %-C, la mezcla se agitó durante 20 min en una atmósfera de hidrógeno. Después de la filtración del precipitado (Pd-C) y el lavado con THF/MeOH (9/1), el filtrado se concentró. Después de añadir 200 ml de AcOEt al residuo, la filtración proporcionó el sólido en bruto del compuesto 17. Los precipitados se combinaron y se extrajeron con 4,0 l de CHCl<sub>3</sub>/MeOH (5/1). Después de la concentración de la solución de CHCl<sub>3</sub>/MeOH y la adición de 250 ml de AcOEt al residuo, la filtración proporcionó el sólido en bruto del compuesto 17. Los sólidos en bruto se combinaron y se disolvieron en 8,2 l de MeCN/H<sub>2</sub>O (9/1) con calentamiento. Después de la filtración, el filtrado se concentró. Al residuo, se añadieron 1,5 l de EtOH y la mezcla se concentró (tres veces). Después del enfriamiento del residuo, la filtración y el secado proporcionaron 132 g del compuesto 17 (rendimiento del 88 %) en forma de un cristal.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,47 (s a, 1H), 10,31 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,40 (td, *J* = 8,6, 6,9 Hz, 1H), 7,24 (ddd, *J* = 2,6, 9,4, 10,6, 1H), 7,11-7,01 (m, 1H), 5,39 (dd, *J* = 4,1, 10,4 Hz, 1H), 4,89 (dd, *J* = 4,2, 12,3 Hz, 1H), 4,55 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,40 (dd, *J* = 6,8, 8,6 Hz, 1H), 4,36-4,22 (m, 1H), 4,00 (dd, *J* = 10,2, 12,3 Hz, 1H), 3,67 (dd, *J* = 6,7, 8,6 Hz, 1H), 1,34 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

#### Ejemplo Ae

Después de la disolución de 16,0 g del compuesto 17 (1,0 equiv.) en 2,56 l de EtOH y 0,64 l de H<sub>2</sub>O con calentamiento, seguido de filtración, se añadieron 39 ml de NaOH ac. 1N (1,0 equiv.) a la solución a 75 °C. La solución se enfrió gradualmente a temperatura ambiente. La filtración, el lavado con 80 ml de EtOH y el secado proporcionaron 13,5 g del compuesto 18 (rendimiento del 80 %) en forma de un cristal.

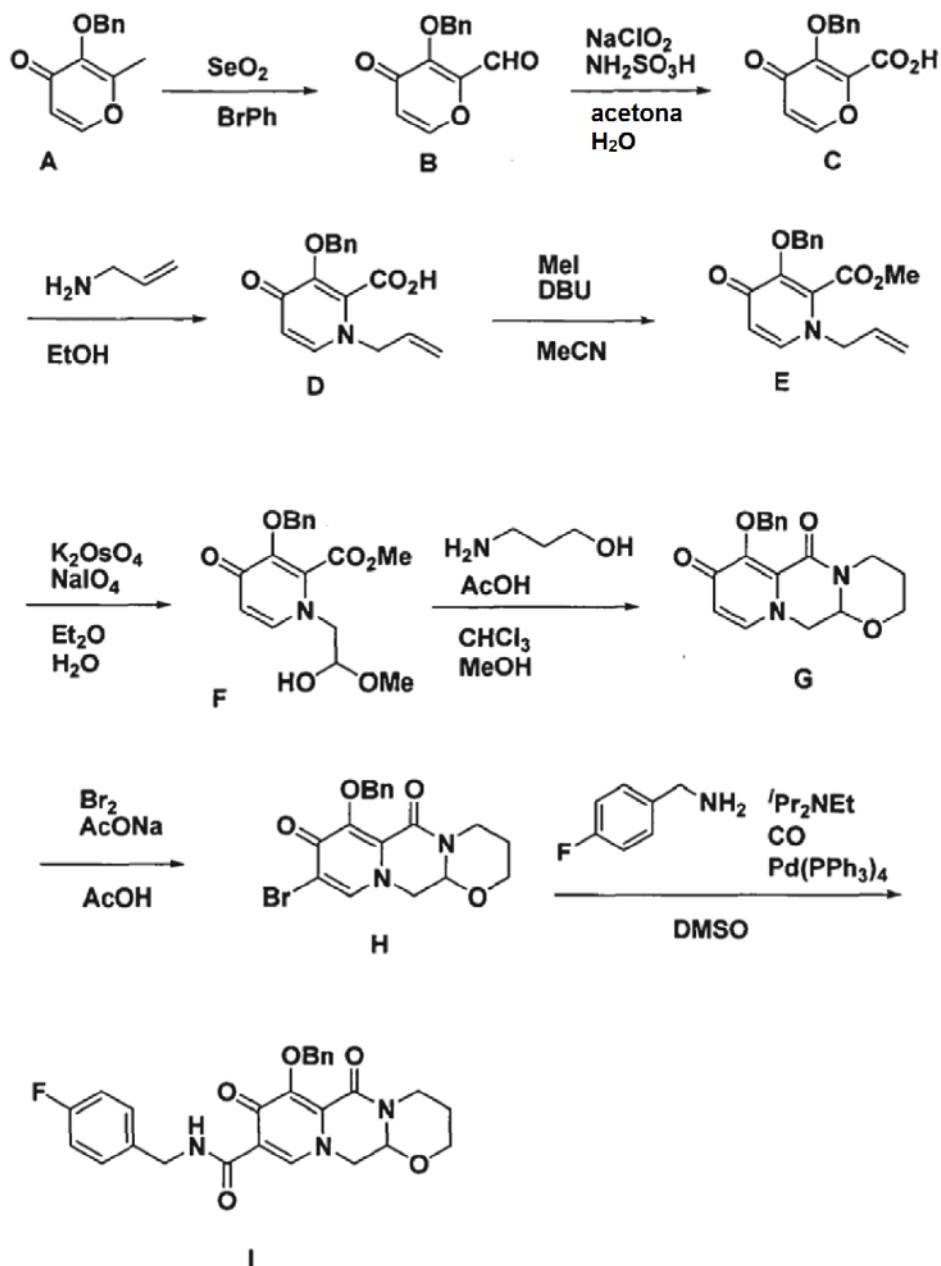
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,73 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,40-7,30 (m, 1H), 7,25-7,16 (m, 1H), 7,07-6,98 (m, 1H), 5,21 (dd, *J* = 3,8, 10,0 Hz, 1H), 4,58 (dd, *J* = 3,8, 12,1 Hz, 1H), 4,51 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 4,30-4,20 (m, 2H), 3,75 (dd, *J* = 10,0, 12,1 Hz, 1H), 3,65-3,55 (m, 1H), 1,27 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H).

#### Ejemplo B

Este Ejemplo B utiliza un procedimiento para insertar un nitrógeno de anillo en lugar de oxígeno en un anillo de pirona y crear un aldehído equivalente mediante una oxidación de osmio de un doble enlace. Por lo tanto, este ejemplo no

está dentro del ámbito de esta invención y se proporciona para demostrar la utilidad de los intermedios producidos de acuerdo con el proceso de la invención. En particular, el compuesto F posterior es un producto final (VIII) del procedimiento de la invención y aquí se lleva a un producto I posterior que está dentro de la estructura (I-7) donde (R)<sub>m</sub> es 4-F y R<sup>a</sup> es H en la página 240 del documento WO 2006/116764.

5



## Ejemplo Ba

10

A una solución en bromobenceno (238 ml) del compuesto A (23,8 g, 110 mmol), se añadió dióxido de selenio (24,4 g, 220 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 13 horas a 140 °C con retirada de agua mediante una trampa Dean-Stark. Las partículas insolubles se retiraron por filtración después de refrigeración y el disolvente se evaporó. Se añadió tolueno al residuo y los precipitados se retiraron por filtración. Después de la concentración al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo). El compuesto B (16,5 g, 65 %) se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo.

15

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 5,51 (2H, s), 6,50 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,36 (5H, s), 7,75 (1H, d, J = 5,4 Hz), 9,88 (1H, s).

## Ejemplo Bb

20

A una solución acuosa enfriada con hielo (465 ml) de clorito sódico (38,4 g, 424 mmol) y ácido sulfámico (54,9 g,



566 mmol), se añadió una solución en acetona (465 ml) del compuesto B (46,5 g, 202 mmol) y la mezcla se agitó durante 40 minutos a temperatura ambiente. Después de retirar acetona al vacío, los precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con agua fría. El compuesto C (42,8 g, 86 %) se obtuvo en forma de un cristal incoloro. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 5,12 (2H, s), 6,54 (1H, d, J = 5,6Hz), 7,33-7,46 (5H, m), 8,20 (1H, d, J = 5,6 Hz).

#### 5 Ejemplo Bc

Una solución en etanol (17 ml) de alilamina (13,2 g 231 mmol) se añadió a una suspensión en etanol (69 ml) del compuesto C (17,2 g, 70 mmol), después la mezcla se agitó durante 4,5 horas a 50 °C y durante 3 horas a 75 °C. A la mezcla de reacción enfriada, se añadieron ácido clorhídrico 2 N y hielo y los precipitados se recogieron por filtración. El compuesto D se obtuvo en forma de un cristal incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,37 (2H, s a), 4,95 (2H, s), 5,26-5,39 (2H, m), 5,81-5,94 (1H, m), 6,32 (1H, dd, J = 0,8, 7,2 Hz), 7,29-7,37 (3H, m), 7,48-7,51 (2H, m), 7,99 (1H, dd, J = 0,8, 7,6Hz), 8,11 (1H, s a).

#### 15 Ejemplo Bd

A una suspensión en acetonitrilo (146 ml) del compuesto D (14,6 g, 51 mmol), se añadieron 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (15,5 g, 102 mmol) y yoduro de metilo (18,2 g, 128 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. Después de evaporar el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol). El compuesto E (14,2 g, 93 %) se obtuvo en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,75 (3H, s), 4,40 (2H, d, J = 5,7Hz), 5,16-5,35 (2H, m), 5,29 (2H, s), 5,81-5,94 (1H, m), 6,62 (1H, d, J = 7,5Hz), 7,27-7,42 (6H, m).

#### 25 Ejemplo Be

A una solución en éter dietílico (390 ml) del compuesto E (13,3 g, 44 mmol), se añadieron dihidrato de osmiato de potasio (VI) (1,62 g, 4,4 mmol) y metaperyodato sódico (28,1 g, 132 mmol). La mezcla se agitó durante 2,5 horas a temperatura ambiente y los precipitados se recogieron por filtración. El sólido recogido se disolvió en cloroformo-metanol y las partículas insolubles se retiraron por filtración. La concentración al vacío dio un producto en bruto del compuesto F (14,3 g).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,23 (3H, s), 3,82 (3H, s), 3,87 (2H, t, J = 4,4 Hz), 4,62 (1H, dd, J = 11,7, 4,8 Hz), 5,11 (2H, s), 6,31 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,78 (1H, d, J = 6,6 Hz), 7,33-7,40 (5H, m), 7,64 (1H, d, J = 7,5 Hz).

#### 35 Ejemplo Bf

A una solución en cloroformo (108 ml) y metanol (12 ml) del compuesto F (11,7 g, producto en bruto), se añadieron 3-aminopropanol (2,77 g, 36,9 mmol) y ácido acético (1,2 ml) y la mezcla se agitó durante 90 minutos a 70 °C. Después de concentrar al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol). El compuesto G (8,48 g, 72 % en 2 etapas) se obtuvo en forma de un cristal incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,54-1,64 (1H, m), 1,85-2,01 (1H, m), 3,00 (1H, dt, J = 3,6, 12,9Hz), 3,74 (1H, dt, J = 2,7, 12,3Hz), 3,93 (1H, dd, J = 5,1, 13,5Hz), 4,07-4,21 (2H, m), 4,63-4,69 (1H, m), 4,94 (1H, t, J = 4,8Hz), 5,25 (2H, dd, J = 10,2, 24,6Hz), 6,56 (1H, d, J = 7,5Hz), 7,22-7,38 (5H, m), 7,63-7,66 (2H, m).

#### 45 Ejemplo Bg

A una solución en ácido acético (93 ml) del compuesto G (6,1 g, 18,7 mmol), se añadió gota a gota una solución en ácido acético (31 ml) de bromo (1,44 ml, 28,0 mmol) durante 15 minutos. La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Después de la adición de hidrogenosulfito sódico acuoso al 5 % (8 ml), se añadió gota a gota hidróxido sódico 2 N (500 ml) durante 20 minutos. Los precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con una mezcla de diclorometano y éter diisopropílico. El compuesto H (6,02 g, 79 %) se obtuvo en forma de un cristal incoloro. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,55-1,74 (2H, m), 3,12 (1H, dt, J = 3,0, 12,3Hz), 3,84 (1H, dt, J = 2,7, 11,7Hz), 4,00-4,05 (1H, m), 4,20-4,26 (1H, m), 4,40-4,46 (2H, m), 5,03 (2H, s), 5,15-5,17 (1H, m), 7,31-7,40 (3H, m), 7,56-7,58 (2H, m), 8,39 (1H, s).

#### 55 Ejemplo Bh

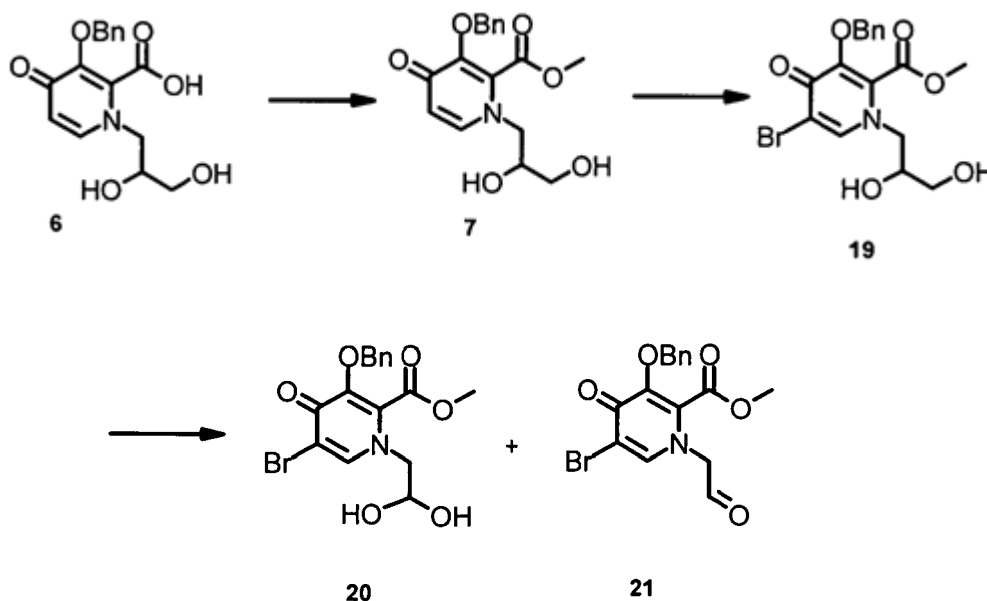
A una solución en dimetilsulfóxido (1,42 ml) del compuesto H (71 mg, 0,175 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (25 mg, 0,035 mmol), se añadieron 4-fluorobencilamina (0,06 ml, 0,525 mmol) y diisopropilamina (0,15 ml, 0,875 mmol), después la mezcla se agitó en una atmósfera de monóxido de carbono durante 5 horas a 80 °C. Después de un periodo de refrigeración, se añadió cloruro de amonio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó con cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol). El compuesto I (74,5 mg, 89 %) se obtuvo en forma de un cristal incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,58-1,74 (2H, m), 3,10-3,18 (1H, m), 3,80-3,88 (1H, m), 4,02-4,07 (1H, m), 4,43-4,59 (5H, m), 5,05 (2H, s), 5,20 (1H, t, J = 3,9Hz), 7,13-7,19 (2H, m), 7,32-7,40 (5H, m), 7,56-7,59 (2H, m), 8,61 (1H, s).

**Ejemplo C**

5 Síntesis de 5-bromo-1-[2-hidroxi-2-(metiloxi)etil]-4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-1,4-dihidro-2-piridincarboxilato de metilo (en equilibrio con el aldehído correspondiente)

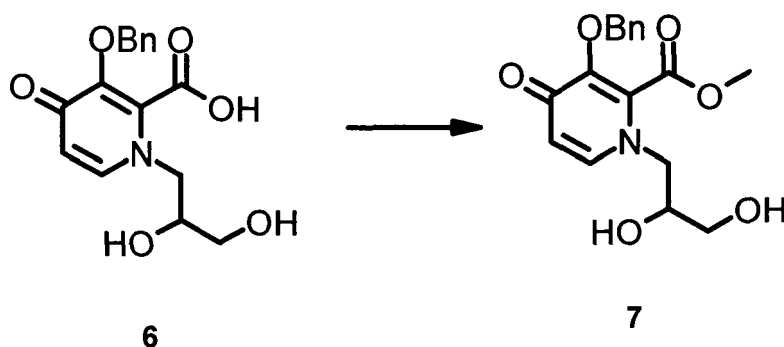
Este Ejemplo C muestra una refuncionalización de un compuesto 6 como se ha mostrado anteriormente en el Ejemplo 1 (de fórmula (VI)), incluyendo una bromación en la posición de R<sup>x</sup>, para producir los productos finales 20 y 21 (de fórmula (I)) de la invención. Dichos compuestos con Br en la posición de R<sup>x</sup> pueden hacerse reaccionar como en los  
10 Ejemplos 1 y 2 para añadir la cadena lateral de R<sup>2</sup>-X-NR<sup>1</sup>-C(O)-.



15

**Ejemplo Ca**

1-(2,3-Dihidroxiopropil)-4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-1,4-dihidro-2-piridincarboxilato de metilo



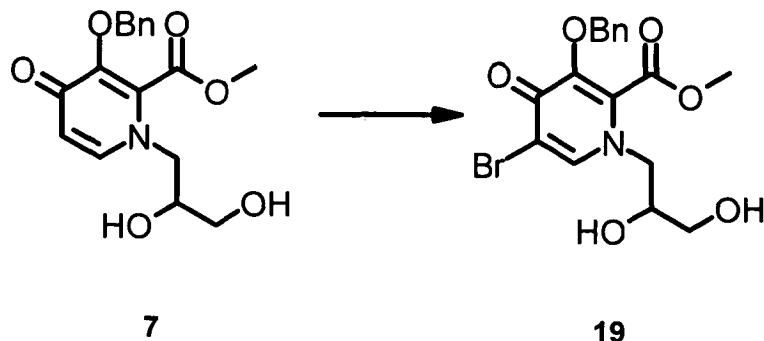
20

Un reactor se cargó con ácido 1-(2,3-dihidroxiopropil)-4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-1,4-dihidro-2-piridincarboxílico **6** (4,302 kg, 13,47 mol), seguido de carga con NaHCO<sub>3</sub> (1,69 kg, 20,09 mol) y 242 g de agua desionizada. A esto se le añadieron 21,4 kg de NMP y la mezcla se agitó y la temperatura se llevó a 28-35 °C. Se añadió gota a gota sulfato de dimetilo (2,34 kg, 18,30 mol) mediante un embudo de adición a la mezcla de reacción durante 1-3 horas manteniendo la temperatura a 28-33 °C. La suspensión se agitó a esta temperatura durante 14 h. Cuando se consideró completa, la mezcla de reacción se enfrió a 5 °C o por debajo y la mezcla se neutralizó a pH 6 mediante la adición de HCl (561 ml de HCl conc. en 2806 g de agua desionizada). El recipiente de reacción se cargó lentamente con una solución de salmuera fría al 20 % compuesta de 8,7 kg de NaCl, 20 kg de agua desionizada y 14,8 kg de hielo a una temperatura máxima de 10 °C. La mezcla se agitó a 0-10 °C durante 2,5 h. La suspensión se filtró al vacío y la torta se lavó dos veces con 15 kg de agua desionizada. El producto sólido húmedo se secó a 45-55 °C al vacío hasta que se obtuvo un peso constante. El producto deseado, 1-(2,3-dihidroxiopropil)-4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-1,4-dihidro-2-piridincarboxilato de metilo **7**, se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (3,77 kg, pureza del 99,42 % según HPLC, 84 %).  
25 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,60 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,36 (m, 5H), 6,28 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,23 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,10 (Abq, J = 10,8 Hz, 2H), 4,85 (m, 1H), 3,98 (dd, J = 14,3, 2,4 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,70 (dd, J = 14,3, 9,0 Hz, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,23 (m, 1H).  
35

## Ejemplo Cb

5-Bromo-1-(2,3-dihidroxiopropil)-4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-1,4-dihidro-2-piridincarboxilato de metilo.

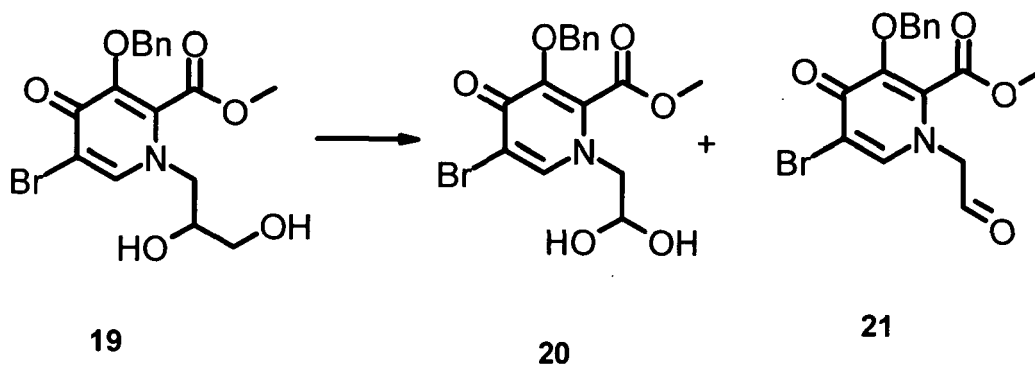
5



Un reactor se cargó con (3,759 kg, 11,27 mol) de 1-(2,3-dihidroxiopropil)-4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-1,4-dihidro-2-piridincarboxilato de metilo **7** y 18,8 l de DMF. A esta mezcla agitada a 18-20 °C se añadió N-bromosuccinimida (2,220 kg, 12,47 mol) durante 20 minutos mediante un embudo de polvo. La mezcla resultante se agitó a ta durante 16 h. En ese momento, menos del 1 % del material de partida estaba presente según HPLC. La mezcla se trató en medios lotes enfriando a 10 °C y se añadió una mezcla de hielo/agua (12 kg de hielo en 35 kg de agua desionizada) y la mezcla se agitó, después se filtró. Esto se repitió para la segunda mitad del lote. La torta de filtro combinada se lavó con 14 l de agua y se secó en horno de vacío para proporcionar 4,033 kg de 5-bromo-1-(2,3-dihidroxiopropil)-4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-1,4-dihidro-2-piridincarboxilato de metilo **19** (91,6 %) en forma de un polvo blanquecino de una pureza del 99,2 % según HPLC. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>) δ 8,21 (s, 1H), 7,41-7,33 (m, 5H), 5,16 (s, 2H), 4,17 (dd, J = 14,3, 2,4 Hz, 1H), 3,90 (dd, J = 14,3, 9,0 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,78 (m, 1), 3,52 (dd, J = 11,3, 4,8 Hz, 1H), 3,41 (dd, J = 11,3, 6,3 Hz, 1H).

## 20 Ejemplo Cc

5-Bromo-1-[2-hidroxi-2-(metiloxi)etil]-4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-1,4-dihidro-2-piridincarboxilato de metilo (en equilibrio con el aldehído correspondiente)



25

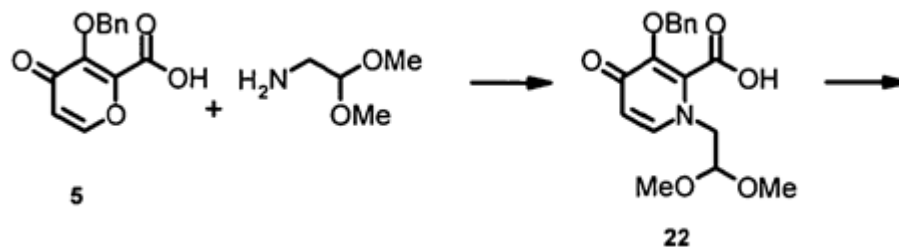
Un reactor se cargó con peryodato sódico (1,67 kg, 7,8 mol) y 44 l de agua desionizada. A la mezcla agitada se añadieron 8,5 kg de hielo. Esto se agitó hasta que se fundió todo el hielo y la temperatura de la mezcla fue 1,4 °C. A esto se le añadió 5-bromo-1-(2,3-dihidroxiopropil)-4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-1,4-dihidro-2-piridincarboxilato de metilo **19** (2,73 kg, 6,62 mol) mediante un embudo de adición de polvo. La mezcla se dejó calentar a ta y la suspensión se agitó durante 16 h. Una muestra se controló por RMN <sup>1</sup>H y mostró la desaparición del material de partida. La mezcla se filtró y la torta se lavó con 20 kg de agua desionizada. Esto se repitió hasta que se obtuvo un resultado negativo en el papel de almidón/yoduro (lavados de 4 x 20 l). Los sólidos se secaron en un horno de vacío 45-55 °C para proporcionar 5-bromo-1-(2,2-dihidroxi)etil)-4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-1,4-dihidro-2-piridincarboxilato de metilo **20** (2,176 kg, 88 %) en forma de una mezcla con la forma de aldehído correspondiente **21**. Se determinó que la pureza era del 99,5 % por HPLC. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, acetona-d<sub>6</sub>) δ 8,12 (s, 1H), 7,49-7,30 (m, 5H), 5,56 (dd, J = 6,0, 2,4 Hz, 1H), 5,23 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,97 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H).

40

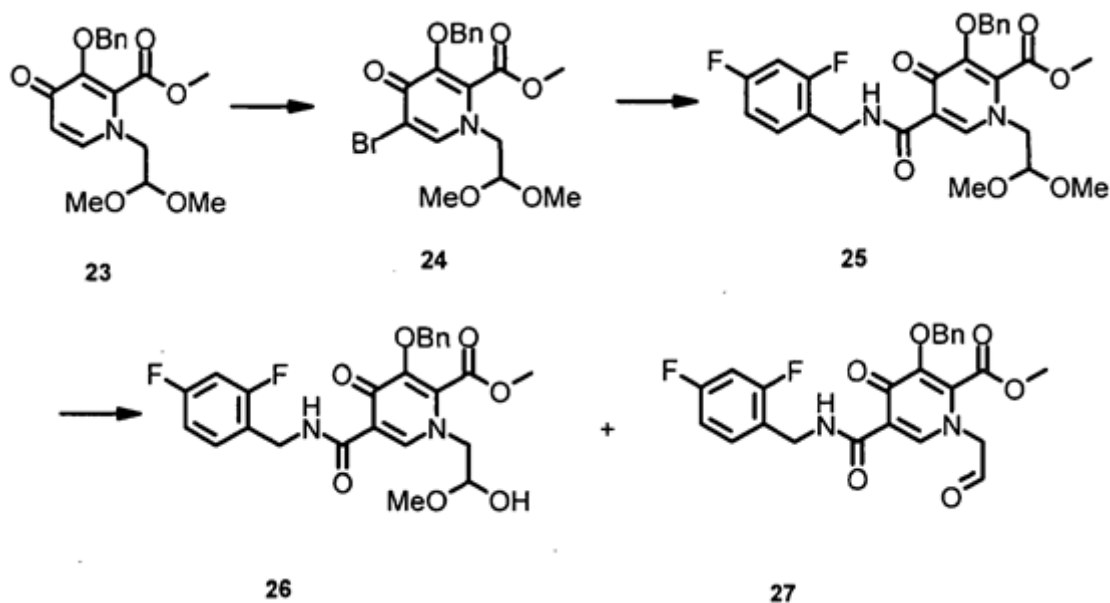
## Ejemplo 2

5-(((2,4-Difluorofenil)metil)amino)carbonil)-1-[2-hidroxi-2-(metiloxi)etil]-4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-1,4-dihidro-2-piridincarboxilato de metilo (en equilibrio con el aldehído correspondiente)

Este Ejemplo muestra una reacción de un compuesto **5** de fórmula (II) con uno de (III) en la etapa i) y una etapa de refuncionalización ii) de compuestos de fórmula (V) (compuestos **22**, **23**, **24** y **25**) en la producción de compuestos de fórmula (I) de acuerdo con el procedimiento de la invención.



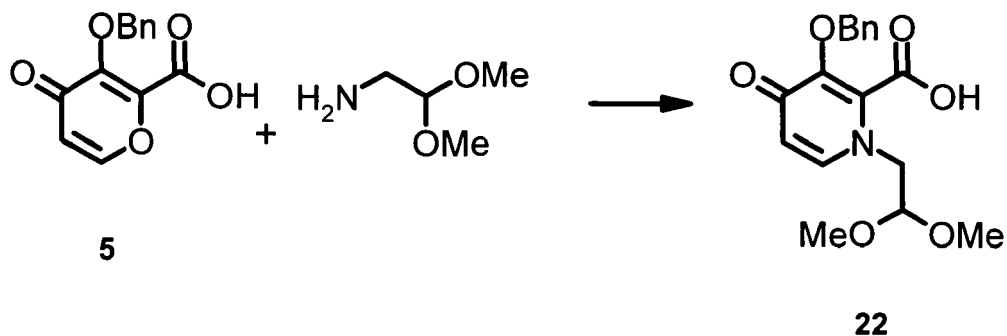
5



Ejemplo 2a

10

Ácido 1-[2,2-bis(metiloxi)etil]-4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-1,4-dihidro-2-piridincarboxílico



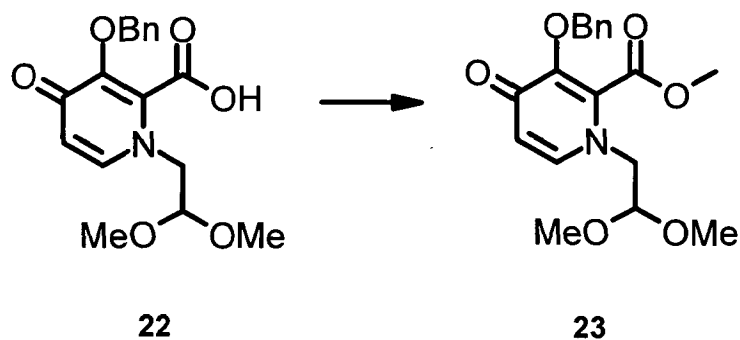
15 En un matraz (1 l) cargado con 500 ml de etanol anhidro se añadieron 49,2 g (0,2 mol) de ácido 4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-4H-piran-2-carboxílico **5**. La suspensión se calentó lentamente a 55-60 °C antes de la adición de 2-aminoacetaldehído-dimetilacetal (84,1 g, 0,8 mol). Después, la reacción se llevó hasta 65 °C y se agitó adicionalmente durante 18 horas. El disolvente se retiró a presión reducida para producir ácido 1-[2,2-bis(metiloxi)etil]-4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-1,4-dihidro-2-piridincarboxílico **22** (en bruto) en forma de un aceite de color pardo, que se usó directamente para la siguiente etapa.

20

Ejemplo 2b

1-[2,2-Bis(metiloxi)etil]-4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-1,4-dihidro-2-piridincarboxilato de metilo

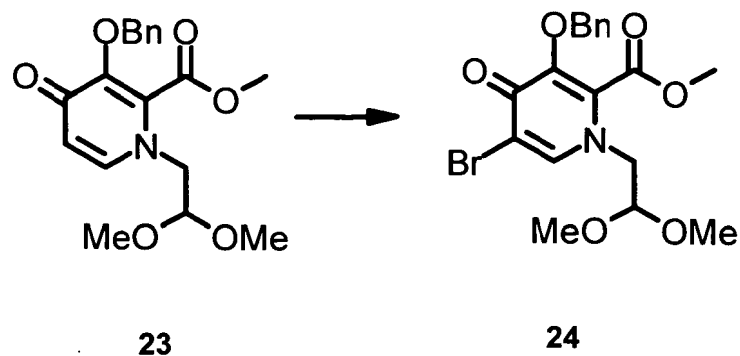
25



Se disolvió ácido 1-[2,2-bis(metiloxi)etil]-4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-1,4-dihidro-2-piridincarboxílico en bruto **22** obtenido de la manera anterior en DMF (500 ml). A esta solución se le añadió NaHCO<sub>3</sub> (50,5 g, 0,6 mol). La suspensión se agitó vigorosamente con un agitador mecánico mientras se introducía CH<sub>3</sub>I en TBME (2,0 M, 300 ml) mediante un embudo de adición durante 30 minutos. Después de la adición, la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (~1,5 l) y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La evaporación de los disolventes dio 1-[2,2-bis(metiloxi)etil]-4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-1,4-dihidro-2-piridincarboxilato de metilo **23** en forma de un aceite de color pardo, que se usó directamente para la siguiente etapa.

## Ejemplo 2c

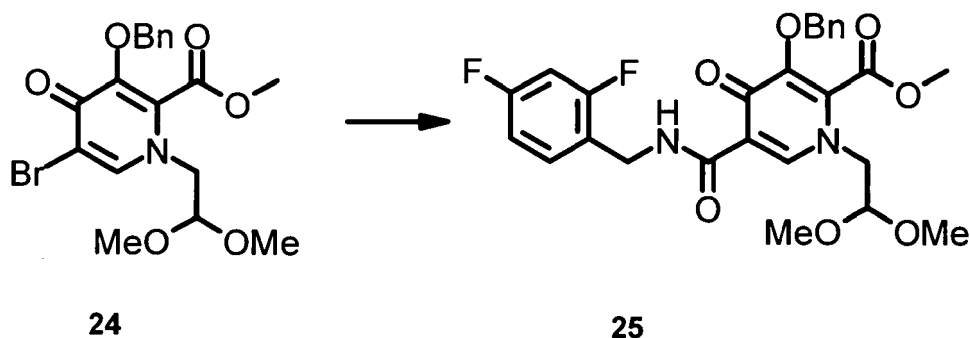
1-[2,2-Bis(metiloxi)etil]-5-bromo-4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-1,4-dihidro-2-piridincarboxilato de metilo



Un matraz de 2 l equipado con un agitador mecánico se cargó con 1-[2,2-bis(metiloxi)etil]-4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-1,4-dihidro-2-piridincarboxilato de metilo **23** como se obtuvo anteriormente y 500 ml de diclorometano. En este matraz se añadió en porciones NBS (30 g, 0,17 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó (controlado por TLC, ~6 horas). Después, la mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (ss). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> antes de la evaporación de los disolventes. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOH/DCM: 0-40 %) para proporcionar 1-[2,2-bis(metiloxi)etil]-5-bromo-4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-1,4-dihidro-2-piridincarboxilato de metilo **24** en forma de un sólido de color pardo claro (50 g, 60 % en tres etapas). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,7 (s, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,3 (d, J = 7,9 Hz, 3H), 5,3 (s, 2H), 4,4 (s, 1H), 3,8 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,4 (s, 6H). CL-EM (M+H<sup>+</sup>): calc. 426, obs. 426.

## Ejemplo 2d

1-[2,2-Bis(metiloxi)etil]-5-([(2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-1,4-dihidro-2-piridincarboxilato de metilo

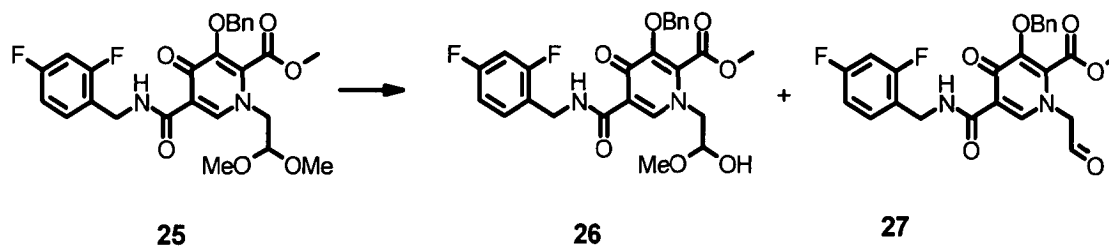


Un recipiente de presión se cargó con 1-[2,2-bis(metiloxi)etil]-5-bromo-4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-1,4-dihidro-2-piridincarboxilato de metilo **24** (6,4 g, 15 mmol), 2,4-difluorobencilamina (3,2 g, 22,5 mmol),  $K_3PO_4$  (9,45 g, 45 mmol), Pd(OCOCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (398 mg, 1,2 mmol), Xantophos (694 mg, 1,2 mmol) y tolueno (200 ml). La mezcla se purgó con CO (4x) antes de calentarse a 100 °C durante 22 horas en una atmósfera de CO (0,41 MPa (60 psi)). Después de enfriarse a temperatura ambiente, los sólidos se retiraron por filtración a través de celite y se lavaron con EtOAc. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc/hexano 0-80 %) para proporcionar 1-[2,2-bis(metiloxi)etil]-5-([(2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil]-4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-1,4-dihidro-2-piridincarboxilato de metilo **25** en forma de un aceite de color pardo claro (4,7 g, 61 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 10,4 (m, 1H), 8,4 (s, 1H), 7,4 (m, 6H), 6,8 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 5,3 (s, 2H), 4,6 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,5 (s, 1H), 4,0 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,4 (s, 6H). CL-EM (M+H<sup>+</sup>): calc. 517, obs. 517.

## Ejemplo 2e

15

5-([(2,4-Difluorofenil)metil]amino)carbonil]-1-[2-hidroxi-2-(metiloxi)etil]-4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-1,4-dihidro-2-piridincarboxilato de metilo (en equilibrio con el aldehído correspondiente)



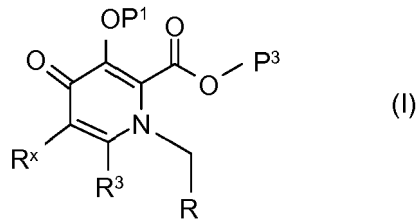
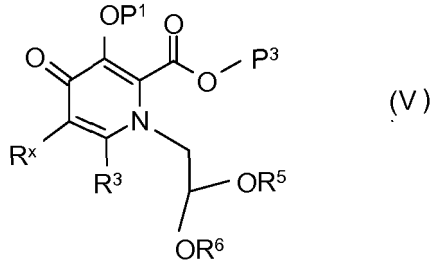
20

Se trató 1-[2,2-bis(metiloxi)etil]-5-([(2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil]-4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-1,4-dihidro-2-piridincarboxilato de metilo **25** (11,6 g) con ácido fórmico al 90 % (250 ml) a 40 °C durante ~12 horas (controlado por CL-EM). Después de evaporar los disolventes a <40 °C, el residuo se disolvió de nuevo en EtOAc (~1 l) y la solución resultante se lavó con NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. Después, la fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la evaporación de los disolventes, los compuestos del título **26** y **27** se obtuvieron en forma de una mezcla en equilibrio de aproximadamente 80/20 (10,57 g). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10,3 (m, 1H), 9,47 (s, aldehído-H. ~0,2 H), 8,4 (m, 1H), 7,3 (s, 6H), 7,2 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 6,3 (m, 2H), 5,1 (s, 3 H), 4,9 (m, 1H), 4,5 (m, 3H), 3,9 (m, 2H), 3,8 (s, 3H). CL-EM, para **26** (M+H<sup>+</sup>), calc. 503, obs. 503; para **27** (M+H<sub>2</sub>O+H<sup>+</sup>), cal. 489, obs. 489.

25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de las siguientes fórmulas (V) o (I):



en las que  
en las fórmulas (V):

- 15
- P<sup>1</sup> es Bn;
  - P<sup>3</sup> es CH<sub>3</sub>;
  - R<sup>3</sup> es H;
  - R<sup>x</sup> es Br o R<sup>2</sup>-X-NR<sup>1</sup>-C(O)-;
  - R<sup>2</sup> es 2,4-difluorofenilo;
  - X es metileno;
  - R<sup>1</sup> es H; y
  - R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son -CH<sub>3</sub>;

20 y, en la fórmula (I):

- 25
- R es -CH(OH)(OCH<sub>3</sub>);
  - P<sup>1</sup> es -Bn;
  - P<sup>3</sup> es -CH<sub>3</sub>;
  - R<sup>3</sup> es -H; y
  - R<sup>x</sup> es Br o 2,4-difluorofenilmetilaminocarbonilo.