



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 302**

51 Int. Cl.:  
**C07C 233/87** (2006.01)  
**C07C 231/02** (2006.01)  
**C07F 5/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03707122 .2**  
96 Fecha de presentación : **27.02.2003**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1478619**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.11.2004**

54 Título: **Un proceso para preparar un derivado de fenilalanina e intermedios de los mismos.**

30 Prioridad: **28.02.2002 JP 2002-52605**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**20.05.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**20.05.2011**

73 Titular/es:  
**MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION**  
**2-6-18, Kitahama**  
**Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-8505, JP**

72 Inventor/es: **Inoue, Isao;**  
**Kuroda, Toru y**  
**Yoshioka, Ryuzo**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 359 302 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

Un proceso para preparar un derivado de fenilalanina e intermedios de los mismos.

## CAMPO TÉCNICO

5 La presente invención se refiere a un proceso novedoso para preparar nuevos derivados de fenilalanina. La presente invención también se refiere a compuestos novedosos útiles como intermedios del procedimiento.

## TÉCNICA ANTECEDENTE

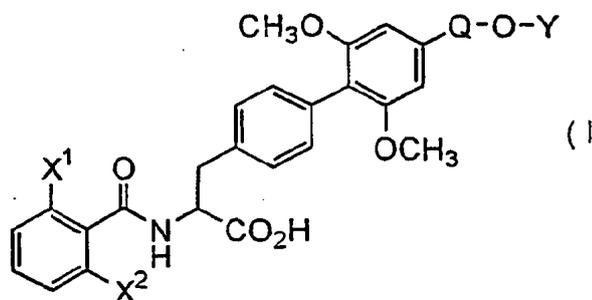
10 Las integrinas participan en diversas funciones *in vivo* a través de la unión a moléculas de adhesión clasificadas en una superfamilia de inmunoglobulina, la familia de sialomucina y similares. Las integrinas se componen de subunidades denominadas como subunidades alfa ( $\alpha$ ) y beta ( $\beta$ ), y hasta la fecha se han identificado dieciséis subunidades  $\alpha$  y ocho subunidades  $\beta$ . La subunidad  $\alpha_4$  se asocia con la subunidad  $\beta_1$  o  $\beta_7$ , y forman integrinas  $\alpha_4\beta_1$  y  $\alpha_4\beta_7$ , respectivamente, que en lo sucesivo se denominan colectivamente como "integrinas  $\alpha_4$ ".

15 Se sabe que la integrina  $\alpha_4$  está implicada en diversas enfermedades mediante la adhesión a la molécula de adhesión de célula de adreína de mucosa-1 (MAdCAM-1), molécula de adhesión de célula vascular-1 (VCAM-1) o segmento conector 1 (CS-1) en la fibronectina. También se sabe que cuando la adhesión de la integrina  $\alpha_4$  se inhibe por un anticuerpo de integrina anti- $\alpha_4$ , se alivian los síntomas de la bronquitis alérgica, enfermedad inflamatoria del intestino, artritis reumatoide, encefalomiелitis autoinmune experimental y similares.

20 Se ha informado de que existen compuestos capaces de inhibir la adhesión de células mediadas por integrina  $\alpha_4$  y que son útiles en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la adhesión de células mediadas por integrina  $\alpha_4$  (véase el documento WO 01/12183 y WO 99/36393). Sin embargo, estas publicaciones no describen compuestos que tienen un grupo alcoxilquilo  $C_{1-2}$  inferior en la posición 4' del núcleo de bifenilalanina y un proceso para preparar los mismos.

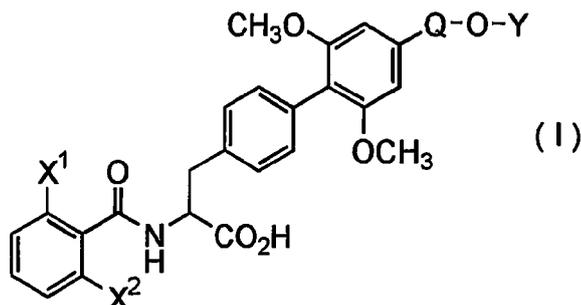
## DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

Uno de los objetos de la presente invención es proporcionar un nuevo proceso para preparar un derivado de fenilalanina de la fórmula (I):



25 en la que  $X^1$  es un átomo de halógeno,  $X^2$  es un átomo de halógeno, Q es un grupo de la fórmula  $-\text{CH}_2-$  o  $-(\text{CH}_2)_2-$  e Y es un grupo alquilo inferior (es decir, un grupo alquilo  $C_{1-6}$ ), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene una excelente actividad inhibitora frente a la adhesión de células mediadas por integrina  $\alpha_4$ .

Por lo tanto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I):

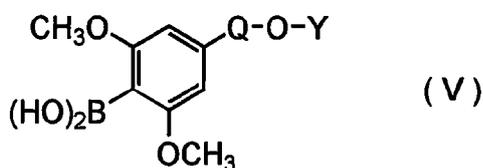


en la que los símbolos son los mismos que se han definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende:

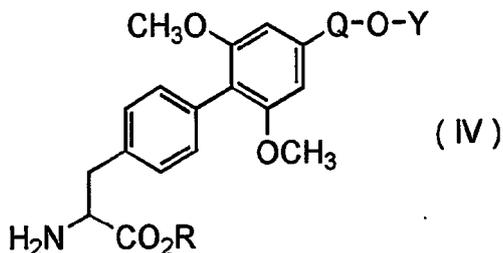
(1) acoplar un compuesto de la fórmula (VI):



5 en la que Z es un grupo saliente, R¹NH es un grupo amino protegido y CO₂R es un grupo carboxilo protegido con un compuesto de la fórmula (V):

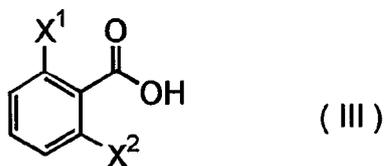


10 en la que los símbolos son los mismos que se han definido anteriormente, retirar el grupo protector del grupo amino protegido y, si es necesario, convertir el compuesto resultante en una sal, para generar un compuesto de fórmula (IV):

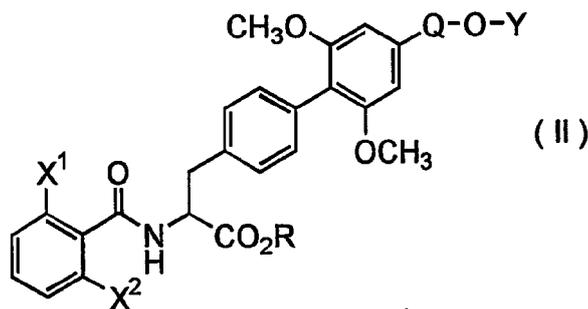


en la que los símbolos son los mismos que se han definido anteriormente, o una sal del mismo,

(2) condensar el compuesto (IV) o una sal del mismo con un compuesto de fórmula (III):



15 en la que los símbolos son los mismos que se han definido anteriormente, una sal o un derivado reactivo del mismo para producir el compuesto de fórmula (II):



en la que los símbolos son los mismos que se han definido anteriormente, y

(3) retirar el grupo protector del grupo carboxilo protegido del compuesto (II) y, si es necesario, convertir el compuesto resultante en una sal farmacéuticamente aceptable.

## 5 MEJOR MODO PARA REALIZAR LA INVENCION

El proceso de la presente invención se explicará en lo sucesivo en más detalle.

Los compuestos usados en el proceso de la presente invención pueden estar en forma de una sal siempre que las reacciones no se vean afectadas de manera adversa. Los ejemplos de la sal incluyen una sal con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico; una sal con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido toluenosulfónico o ácido metanosulfónico; una sal con un metal, tal como sodio, potasio, calcio o aluminio; y una sal con una base, tal como etilamina, guanidina, amonio, hidrazina, quinina o cinconina. Cuando los compuestos usados en las reacciones están disponibles en forma libre, pueden convertirse en una sal de manera convencional, y viceversa.

### 15 (1) ETAPA 1:

La reacción de acoplamiento del compuesto (IV) con el compuesto (V) puede realizarse en un disolvente adecuado en presencia de un catalizador y una base.

El grupo protector para el grupo amino del compuesto (VI) puede seleccionarse entre los grupos protectores amino que pueden retirarse fácilmente en condiciones convencionales. Los ejemplos de dichos grupos protectores amino incluyen grupos de arilalcoxycarbonilo inferior sustituidos o sin sustituir (por ejemplo, grupo benciloxycarbonilo y grupo p-nitrobenciloxycarbonilo), un grupo alcoxycarbonilo inferior (por ejemplo, un grupo t-butoxycarbonilo), grupo 9-fluorenilmetoxycarbonilo, etc. Sobre todo, se prefiere un grupo alcoxycarbonilo inferior y se prefiere aún más un grupo t-butoxycarbonilo.

Los ejemplos del grupo carboxilo protegido del compuesto (VI) incluyen grupos carboxilo esterificados. Los ejemplos específicos y preferidos de los grupos carboxilo esterificados incluyen un grupo carboxilo esterificado con un grupo alquilo inferior, un grupo alquenilo inferior, un grupo alquinilo inferior, un grupo arilalquilo inferior (por ejemplo, grupo bencilo), un grupo arilo (por ejemplo, grupo fenilo) y similares. Los ejemplos preferidos del resto CO<sub>2</sub>R son un grupo alcoxycarbonilo inferior, un grupo alqueniloxycarbonilo inferior, un grupo alquiniloxycarbonilo inferior, un grupo arilalcoxycarbonilo inferior (por ejemplo, un grupo benciloxycarbonilo) y un grupo ariloxycarbonilo (por ejemplo, grupo feniloxycarbonilo). Sobre todo, se prefiere un grupo alcoxycarbonilo inferior y se prefiere aún más un grupo etoxycarbonilo o metoxycarbonilo.

Los ejemplos del grupo saliente incluyen un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo), un grupo alcanosulfonilo (por ejemplo, grupo metanosulfonilo), un grupo halógeno alcanosulfonilo (por ejemplo, grupo trifluorometanosulfonilo) y un grupo arilsulfonilo (por ejemplo, un grupo p-toluenosulfonilo). Sobre todo, se prefieren un átomo de halógeno, tal como un átomo de bromo y un átomo de yodo, y un grupo halógeno alcanosulfonilo, tal como un grupo trifluorometanosulfonilo, y se prefieren aún más el átomo de bromo y el grupo trifluorometanosulfonilo.

La reacción de acoplamiento puede realizarse en las condiciones de reacción de acoplamiento de Suzuki, teniendo como referencia, por ejemplo, (a) Synth. Commun. 11: 513 (1981); (b) Pure and Appl. Chem. 57: 1749 (1985); (c) Chem. Rev. 95: 2457 (1995); (d) J. Org. Chem. 57: 379 (1992); (e) Acta Chemica Scandinavica 47: 221 (1993); (f) J. Org. Chem, 60: 1060 (1995); y (g) Organic Letters, 3: 3049 (2001).

Los ejemplos del catalizador incluyen los usados en la reacción de acoplamiento de Suzuki (por ejemplo, catalizadores de paladio o níquel). Pueden usarse convenientemente catalizadores de paladio, tales como catalizadores de paladio (II) (por ejemplo, acetato de paladio, cloruro de paladio, diclorobis (trifenilfosfina) paladio,

etc.) y catalizadores de paladio (0) (tetraquitrifenilfosfina de paladio, etc). El catalizador de paladio puede usarse en una cantidad catalítica, específicamente en una cantidad del 1-10% en mol, preferiblemente 4-6% en mol.

5 En caso de que se use un catalizador de paladio (II) que no tenga ligandos en su molécula, tal como acetato de paladio o cloruro de paladio, es preferible añadir una fosfina o un fosfito a la reacción para facilitar la reacción. Los ejemplos de fosfina incluyen tritolilfosfina, trifenilfosfina, trimetilfosfina, trietilfosfina, etc., y los ejemplos de fosfito incluyen trimetilfosfito, trietilfosfito, tri(n-butil)fosfito, etc. La fosfina o fosfito pueden usarse en una cantidad del 3-50% en mol, preferiblemente del 10-30% en mol.

Entre los catalizadores de paladio anteriores, el acetato de paladio y el cloruro de paladio son estables y por lo tanto se prefieren, y se prefiere aún más el acetato de paladio.

10 Los ejemplos de la base que pueden usarse en la reacción incluyen bases convencionales, por ejemplo, bases inorgánicas, tales como carbonatos de metales alcalinos (carbonato sódico, carbonato potásico, etc.), hidrogenocarbonatos de metales alcalinos (hidrogenocarbonato sódico, hidrogenocarbonato potásico, etc.), hidróxidos de metales alcalinos (hidróxido sódico, hidróxido potásico, etc.) y bases orgánicas, tales como alquilaminas (diisopropilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, etc.), piridinas (piridina, dimetilaminopiridina, etc.) y aminas cíclicas (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, morfolina, 4-metilmorfolina, etc.).  
15 Entre éstas, se prefieren las alquilaminas (especialmente diisopropilamina) y las aminas cíclicas (especialmente morfolina). La base puede usarse convenientemente en una cantidad de 1,0-3,0 equivalentes molares, preferiblemente 1,5-2 equivalentes molares.

20 Está disponible cualquier disolvente siempre y cuando la reacción de acoplamiento no se vea afectada de manera adversa, y, por ejemplo, puede usarse un disolvente orgánico, agua o un disolvente mixto de los mismos. Los ejemplos de disolvente orgánico preferidos incluyen amida (por ejemplo, dimetilformamida y N-metilpirrolidona), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno y tolueno), éteres (por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano, dimetoxietano y dioxano), alcoholes (por ejemplo, metanol y etanol) y una mezcla de los mismos. Sobre todo, se prefieren las amidas, especialmente N-metilpirrolidona.

25 La reacción puede realizarse a una temperatura de -20°C a 180°C, más preferiblemente a temperatura ambiente a 120°C, mucho más preferiblemente de 50°C a 100°C.

El método de desprotección para retirar el grupo protector del grupo amino protegido se selecciona dependiendo del tipo de grupo protector que se va a retirar. Por ejemplo, la desprotección puede realizarse mediante un método seleccionado entre los siguientes:

- 30 (1) reducción con un catalizador (por ejemplo, paladio sobre carbono) en una atmósfera de hidrógeno;  
(2) tratamiento con un ácido, tal como cloruro ácido, ácido trifluoroacético, ácido p-toluenosulfónico, etc.;  
(3) tratamiento como una amina, tal como piperidina, etc.; y

35 (4) tratamiento con un catalizador, tal como un catalizador de Wilkinson, a una temperatura de refrigeración a calentamiento en un disolvente apropiado y seleccionado entre disolventes orgánicos (por ejemplo, hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, etc., éteres, tales como dioxano, tetrahidrofurano, etc., alcoholes, tales como metanol, etanol, etc., y acetónitrilo, etc.), agua y un disolvente mixto de los mismos, o sin disolvente. Por ejemplo, cuando el grupo protector es un grupo t-butoxicarbonilo, la desprotección puede realizarse mediante tratamiento ácido, específicamente por tratamiento con un ácido clorhídrico o ácido p-toluenosulfónico en un disolvente apropiado (por ejemplo, ésteres, tales como acetato de etilo, etc., o alcoholes, tales como etanol, etc.) a una temperatura de temperatura ambiente a  
40 calentamiento, preferiblemente de 50°C al punto de ebullición del disolvente.

## (2) ETAPA 2:

45 La condensación del compuesto (III) o una sal del mismo con el compuesto (IV) o una sal del mismo puede realizarse usando un agente de condensación en presencia o ausencia de una base en un disolvente apropiado o sin disolvente.

50 El agente de condensación puede seleccionarse entre agentes de condensación convencionales para la síntesis peptídica, por ejemplo clorobis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfina (BOP-C1), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (reactivo BOP), dicitclohexilcarbodiimida, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) o carbonildiimidazol. Se prefiere usar un activador, tal como 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) junto con un agente de condensación.

Los ejemplos de la base que puede usarse en una reacción incluyen bases convencionales, por ejemplo bases orgánicas, tales como alquilaminas (trietilamina, diisopropiletilamina, etc.), piridinas (piridina, dimetilaminopiridina, etc.) y aminas cíclicas (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, 4-metilmorfolino, etc.), y bases inorgánicas, tales como hidróxidos de metales alcalinos (hidróxido sódico, hidróxido potásico, etc.), carbonatos de

metales alcalinos (carbonato sódico, carbonato potásico, etc.) y hidrogenocarbonatos de metales alcalinos (hidrogenocarbonato sódico, hidrogenocarbonato potásico, etc.).

5 Está disponible cualquier disolvente siempre y cuando la reacción de condensación no se vea afectada de manera adversa y, por ejemplo, pueden usarse convenientemente ésteres (acetato de metilo, acetato de etilo, etc.), hidrocarburos halogenados (diclorometano, cloroformo, dicloroetano, tetracloruro de carbono, etc.), hidrocarburos aromáticos (benceno y tolueno), éteres (éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, etc.), cetonas (acetona, metiletilcetona, etc.), amidas (dimetilformamida, N-metilpirrolidona, etc.), o un disolvente mixto de los mismos.

La reacción puede realizarse a una temperatura de -50°C a 50°C, preferiblemente de 0°C a temperatura ambiente.

10 La reacción de condensación de un derivado reactivo del compuesto (III) con un compuesto (II) o una sal del mismo puede realizarse en presencia o ausencia de una base en un disolvente apropiado o sin disolvente.

Los ejemplos del derivado reactivo incluyen un haluro ácido (cloruro ácido etc.), un éster reactivo (un éster con p-nitrofenol, etc.) y un anhídrido ácido mezclado con otro ácido carboxílico (un anhídrido ácido mezclado con ácido isobutírico, etc.).

15 Los ejemplos de la base que pueden usarse incluyen bases convencionales, por ejemplo, bases orgánicas, tales como alquilaminas (trietilamina, diisopropilamina, etc.), piridinas (piridina, dimetilaminopiridina, etc.) y aminas cíclicas (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, 4-metilmorfolino, etc.), bases inorgánicas, tales como hidróxidos de metales alcalinos (hidróxido sódico, hidróxido potásico, etc.), carbonatos de metales alcalinos (carbonato sódico, carbonato potásico, etc.) y hidrogenocarbonatos de metales alcalinos (hidrogenocarbonato sódico, hidrogenocarbonato potásico, etc.).

25 Está disponible cualquier disolvente siempre y cuando la reacción de condensación no se vea afectada de manera adversa y, por ejemplo, pueden usarse convenientemente ésteres (acetato de metilo, acetato de etilo, etc.), hidrocarburos halogenados (diclorometano, cloroformo, dicloroetano, tetracloruro de carbono, etc.), hidrocarburos aromáticos (benceno, tolueno, etc.), ésteres (éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, etc.), cetonas (acetona, metiletilcetona, etc.), amidas (dimetilformamida, N-metilpirrolidona, etc.), agua o un disolvente mixto de los mismos.

30 Es más preferible realizar la presente reacción de condensación en las condiciones de reacción llamadas la reacción de Schotten-Baumann entre las condiciones de reacción que se han mencionado anteriormente. Por ejemplo, la reacción preferiblemente se realiza usando un haluro ácido (preferiblemente, cloruro ácido) del compuesto (III) en presencia de una base inorgánica, tal como hidrogenocarbonato de metales alcalinos (por ejemplo, hidrogenocarbonato sódico, hidrogenocarbonato potásico) en un sistema bicapa de agua y un disolvente orgánico apropiado (por ejemplo, acetato de etilo y tolueno).

La reacción puede realizarse a una temperatura de -50°C a 50°C, preferiblemente de 0°C a temperatura ambiente.

### 3. ETAPA (3)

35 El método de desprotección para retirar el grupo protector del grupo carboxilo protegido del compuesto (II) se selecciona dependiendo del tipo de grupo protector que se va a retirar. Por ejemplo, la desprotección puede realizarse de una manera convencional, tal como en una reducción catalítica, tratamiento ácido, hidrólisis o similares. En particular, cuando el grupo carboxilo protegido es un grupo carboxilo esterificado, puede convertirse en el grupo carboxilo mediante hidrólisis.

40 Aunque la hidrólisis puede variar dependiendo del tipo del grupo éster que se va a retirar, puede realizarse con un ácido o una base en un disolvente adecuado o sin disolvente. Los ejemplos del ácido que pueden usarse incluyen ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, etc., y ácidos orgánicos, tales como ácido trifluoroacético, ácido p-toluenosulfónico, etc. Los ejemplos de base que pueden usarse en la reacción incluyen bases inorgánicas, tales como hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo, hidróxido de litio e hidróxido sódico), carbonatos de metales alcalinos (por ejemplo, carbonato sódico y carbonato potásico), hidrogenocarbonatos de metales alcalinos (por ejemplo, hidrogenocarbonato sódico y hidrogenocarbonato potásico), hidróxidos de metales alcalinotérreos (por ejemplo, hidróxido cálcico, etc.) y bases orgánicas como alcóxidos de metales alcalinos (por ejemplo, metóxido de sodio, etóxido de sodio, metóxido de potasio y etóxido de potasio), alcóxidos de metales alcalinotérreos (por ejemplo, metóxido cálcico y etóxido cálcico), etc. Se prefieren los hidróxidos de metales alcalinos, tales como hidróxido de litio e hidróxido sódico. Está disponible cualquier disolvente siempre y cuando la hidrólisis no se vea afectada de manera adversa y, por ejemplo, puede usarse agua, un disolvente orgánico o un disolvente mezclados de los mismos. Los ejemplos de disolvente inorgánico incluyen éteres (por ejemplo, éter dietílico, dioxano y tetrahidrofurano), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol y etilenglicol), acetonitrilo y cetonas (por ejemplo, acetona y metiletilcetona). Sobre todo, se prefieren alcoholes, tales como metanol y etanol, y éteres, tales como dioxano y tetrahidrofurano.

La reacción puede realizarse a una temperatura de refrigeración al punto de ebullición del disolvente,

preferiblemente de temperatura ambiente a 50°C.

5 Las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto (I) incluyen una sal con una base inorgánica (por ejemplo, una sal de metales alcalinos, tales como sal sódica, una sal potásica, etc.; una sal de metales alcalinotérreos, tal como sal de magnesio, sal cálcica, etc.) y una sal con una base orgánica (por ejemplo, sal de amonio, una sal de amonio de alquilo inferior, tal como sal de metilamonio, sal de etilamonio, etc.; sal de piridinio; o una sal con un aminoácido básico, tal como una sal con lisina, etc.). El compuesto (I) puede convertirse en una sal farmacéuticamente aceptable de manera convencional.

10 Los ejemplos de los compuestos que se usan preferiblemente para realizar el procedimiento presente incluyen aquellos en los que X<sup>1</sup> es un átomo de cloro o un átomo de flúor, X<sup>2</sup> es un átomo de cloro o de flúor, Y es un grupo alquilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y CO<sub>2</sub>R es un grupo alcóxicarbonilo inferior.

Los compuestos más preferidos para realizar el proceso de la presente invención incluyen aquellos en los que Q es un grupo de fórmula -CH<sub>2</sub>-, Y es un grupo metilo, grupo etilo o grupo n-propilo, y CO<sub>2</sub>R es un grupo metoxicarbonilo, grupo etoxicarbonilo o grupo t-butoxicarbonilo.

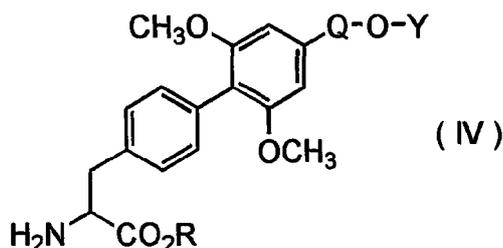
15 Los compuestos aún más preferidos para realizar el proceso de la presente invención incluyen aquellos en los que X<sup>1</sup> es átomo de flúor, Y es grupo metilo o grupo etilo, y CO<sub>2</sub>R es grupo metoxicarbonilo o grupo etoxicarbonilo.

20 Los compuestos especialmente preferidos para realizar el proceso de la presente invención incluyen aquellos en los que X<sup>1</sup> es átomo de flúor, X<sup>2</sup> es átomo de flúor, Y es grupo etilo y CO<sub>2</sub>R es un grupo etoxicarbonilo, o aquellos en los que X<sup>1</sup> es átomo de flúor, X<sup>2</sup> es átomo de cloro, Y es grupo etilo y CO<sub>2</sub>R es grupo metoxicarbonilo o grupo etoxicarbonilo.

El compuesto más preferido que puede producirse de acuerdo con el proceso de la presente invención es ácido (αS)-α-[(2,6-difluorobenzoyl)amino]-4'-etoximetil-2',6'-dimetoxi(1,1'-bifenilo)-4-propiónico.

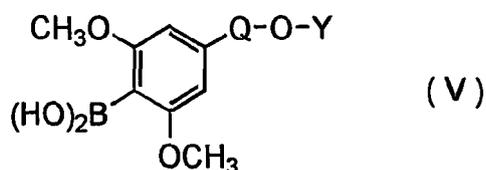
25 El compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es un compuesto objetivo del proceso de la presente invención, es un compuesto novedoso. El compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo muestran no sólo una potente actividad inhibidora contra la adhesión de células mediadas por integrina α<sub>4</sub> sino que también muestra una excelente biodisponibilidad después de la administración oral, lo que refleja una mejora global en estabilidad metabólica, la unión a proteína de plasma y la solubilidad acuosa. Por consiguiente, el compuesto (I) es útil para el tratamiento de enfermedades ocasionadas por la adhesión de células mediadas por integrina α<sub>4</sub>, incluyendo artritis reumatoide, dermatitis atópica, psoriasis, asma, bronquitis, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, encefalomielitis autoinmune experimental y similares.

Adicionalmente, un compuesto de fórmula (IV):



35 en la que los símbolos son los mismos que se han definido anteriormente o una sal del mismo es novedoso y útil como un intermedio para el proceso de la presente invención. Un compuesto de fórmula (IV) en la que Q es un grupo de la fórmula -CH<sub>2</sub>-, Y es un grupo etilo, CO<sub>2</sub>R es un grupo etoxicarbonilo, a saber propionato de α-amino-4'-etoximetil-2',6'-dimetoxi(1,1'-bifenil)-4-de etilo o una sal del mismo y, especialmente, en la forma S, se prefiere para el proceso de la presente invención.

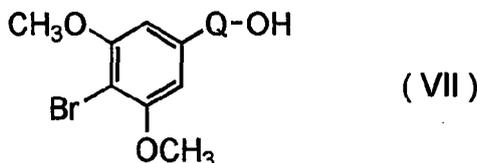
Además, otro compuesto de partida de fórmula (V):



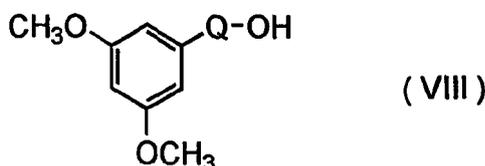
en la que los símbolos son los mismos que se han definido anteriormente, también es novedoso y útil en las reacciones para el proceso de la presente invención. Un compuesto (V) en el que Q es un grupo de la fórmula  $-CH_2-$  e Y es un grupo etilo es particularmente útil en la presente invención.

El compuesto (V) puede prepararse de acuerdo con el siguiente método.

5 En primer lugar, se alquila el grupo hidroxilo de un compuesto de la fórmula (VII):



en la que el símbolo es el mismo que se ha definido anteriormente, o aquel de un compuesto de la fórmula (VIII):



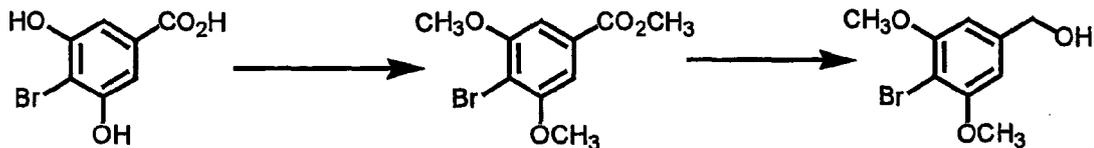
10 en la que el símbolo es el mismo que se ha definido anteriormente. El compuesto resultante se somete a litiación seguido de la reacción con un borato de trialquilo inferior. El compuesto resultante se hidroliza para generar el compuesto (V).

15 La alquilación puede realizarse usando un agente de alquilación en un disolvente adecuado en presencia de una base. Los ejemplos de agentes de alquilación incluyen sulfatos de dialquilo inferior, tales como dimetilsulfato, sulfato de dietilo, etc., y haluros de alquilo inferior, tales como yoduro de metilo, yoduro de etilo, etc. Los ejemplos de la base incluyen bases inorgánicas, tales como hidróxidos de metales alcalinos (hidróxido sódico, hidróxido potásico, etc.) carbonatos de metales alcalinos (carbonato sódico, carbonato potásico, etc.) y hidrogenocarbonatos de metales alcalinos (hidrogenocarbonato sódico) y bases orgánicas, tales como alquilaminas (trietilamina, diisopropilamina, etc.) y piridinas (piridina, dimetilaminopiridina, etc.) Está disponible cualquier disolvente siempre y cuando la reacción no sea vea afectada de manera adversa y, por ejemplo, puede usarse agua, acetonitrilo, amidas (*N,N*-dimetilformamida), éteres (tetrahidrofurano, etc.), hidrocarburos aromáticos (tolueno, etc.), hidrocarburos halogenados (diclorometano, etc.), o un disolvente mixto de los mismos. La reacción puede realizarse en disolvente adecuado a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C, preferiblemente de la temperatura ambiente a aproximadamente 70°C. La presente reacción puede acelerarse al añadir una cantidad catalítica de un catalizador de transferencia de fase, tal como cloruro trietilamonio de bencilo.

25 La litiación y la reacción con borato de trialquilo inferior pueden realizarse sometiendo un compuesto a litiación con un alquil litio, seguido de la reacción con un borato de trialquilo inferior en un disolvente adecuado. Un alquil litio preferido puede ser metil litio, n-butil litio, t-butil litio y similares. Un borato de trialquilo inferior preferido puede ser borato de trimetilo, borato de trietilo y similares. Está disponible cualquier disolvente siempre y cuando la reacción no sea vea afectada de manera adversa y, por ejemplo, se prefieren disolventes orgánicos, tales como éteres (éter dietílico, tetrahidrofurano, etc.) y un disolvente mixto de los mismos. La reacción de la presente invención puede realizarse a la temperatura de refrigeración (por ejemplo, -100°C) a temperatura ambiente.

30 La hidrólisis puede realizarse con un ácido en un disolvente adecuado. Los ejemplos de ácido incluyen ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido trifluoroacético y ácido cítrico y ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido nítrico. Está disponible cualquier disolvente siempre y cuando la reacción no sea vea afectada de manera adversa y, por ejemplo, pueden usarse disolventes orgánicos, tales como éteres (éter dietílico, tetrahidrofurano, etc.) y un disolvente mixto de los mismos.

40 Se describen ( $\alpha$ S)- $\alpha$ -[[1,1-dimetiletoxi]carbonil]amino]-4-hidroxibenceno propionato de etilo y ( $\alpha$ S)- $\alpha$ -[[1,1-dimetiletoxi]carbonil]amino]-4-(trifluorometanosulfonilo)bencono propionato de etilo en *J. Med. Chem.*, 33: 1620 (1990) y el documento JP-A-7-157472, respectivamente. Se describe el alcohol 4-bromo-3,5-dimetoxibencilico en, por ejemplo, *J. Med. Chem.*, 20: 299 (1977), y también puede prepararse de acuerdo con el siguiente proceso.



En primer lugar, se metila ácido 4-bromo-3,5-dihidroxi benzoico para proporcionar 4-bromo-3,5-dimetoxibenzoato de metilo, que se reduce para producir alcohol 4-bromo-3,5-dimetoxibencílico. La metilación puede realizarse por la reacción con sulfato de dimetilo en presencia de una base en un disolvente adecuado (por ejemplo, acetato de etilo). La reducción puede realizarse por la reacción con un agente de reducción (por ejemplo, hidruro de litio y aluminio, borohidruro sódico y borohidruro cálcico) en un disolvente adecuado (por ejemplo, tetrahidrofurano).

A lo largo de la presente descripción, la expresión "alquilo inferior" se refiere a alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo propilo, isopropilo, butilo y similares. La expresión "alcoxicarbonilo inferior" se refiere a alcoxicarbonilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 7 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 5 átomos de carbono, por ejemplo metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, butoxycarbonilo y similares. La expresión "alquenilo inferior" se refiere a alquenilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 7 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono, por ejemplo vinilo, alilo, isopropenilo y similares. La expresión "alqueniloxycarbonilo inferior" se refiere a alqueniloxycarbonilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 7 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono, por ejemplo viniloxycarbonilo, aliloxycarbonilo, isopropeniloxycarbonilo y similares. La expresión "alquinilo inferior" se refiere a alquinilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 7 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono, por ejemplo etinilo, 2-propinilo y similares. La expresión "alquiniloxycarbonilo inferior" se refiere a alquiniloxycarbonilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 7 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono, por ejemplo etiniloxycarbonilo, 2-propiniloxycarbonilo y similares. Además, "t-butoxi" se refiere a 1,1-dimetiletoksi.

#### EJEMPLOS

Los siguientes Ejemplos se proporcionan para ilustrar adicionalmente el proceso de preparación de acuerdo con la presente invención. En los siguientes ejemplos, algunos compuestos pueden denominarse por diferentes nombres de compuestos dependiendo de la nomenclatura, como se ilustra a continuación.

( $\alpha$ S)- $\alpha$ -amino-4'-etoximetil-2',6'-dimetoxi(1,1'-bifenil)-4 propionato de etilo

Otro nombre: (2S)-2-amino-3-[4-etoximetil-2,6-dimetoxifenil]fenil] propanoato de etilo

( $\alpha$ S)-[[1,1-dimetiletoksi]carbonil]amino]-4'-etoximetil-2',6'-dimetoxi(1,1'-bifenil)-4 propionato de etilo

Otro nombre 1: (2S)-2-[(t-butoxicarbonil)-amino]-3-[4-(4-etoximetil-2,6-dimetoxifenil)-fenil] propanoato de etilo

Otro nombre 2: N-(t-butoxicarbonil)-4-(4-etoximetil-2,6-dimetoxifenil)-L-fenilalanina de etilo

( $\alpha$ S)- $\alpha$ -[(2,6-difluorobenzoil)amino]-4'-etoximetil-2',6'-dimetoxi(1,1'-bifenil)-4-propionato de etilo

Otro nombre 1: (2S)-2-[(2,6-difluorobenzoil)amino]-3-[4-(4-etoximetil-2,6-dimetoxifenil)fenil] propanoato de etilo

Otro nombre 2: N-(2,6-difluorobenzoil)-4-(4-etoximetil-2,6-dimetoxifenil)-L-fenilalanina de etilo

Ácido ( $\alpha$ S)- $\alpha$ -[(2,6-difluorobenzoil)amino]-4'-etoximetil-2',6'-dimetoxi(1,1'-bifenil)-4-propiónico

Otro nombre 1: ácido (2S)-2-[(2,6-difluorobenzoil)amino]-3-[4-(4-etoximetil-2,6-dimetoxifenil)fenil]propanoico

Otro nombre 2: N-(2,6-difluorobenzoil)-4-(4-etoximetil-2,6-dimetoxifenil)-L-fenilalanina

#### EJEMPLO 1

(1) En una atmósfera de nitrógeno, se añadieron gota a gota piridina. (130,3 g) y anhídrido trifluorometanosulfónico (170,4 g) a una solución de ( $\alpha$ S)- $\alpha$ -[[1,1-dimetiletoksi]carbonil]amino]-4-hidroxi benzenopropionato de etilo (170,0 g) en diclorometano (1,7 l) a 10°C o menos. Después de agitar durante una hora a la misma temperatura, a la mezcla se le añadió gota a gota agua (850 ml) y la mezcla se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. La capa orgánica se lavó con una solución de ácido cítrico acuoso al 10% y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se secó sobre

sulfato de magnesio. El disolvente se removió al vacío para producir ( $\alpha$ S)- $\alpha$ -[[1,1-dimetiletoxi]carbonil]amino]-4-(trifluorometanosulfonilo)benzenopropionato de etilo (242,5 g) en forma de un aceite.

MS (m/z): 441 ( $M^+$ ).

5 (2) En una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla de ( $\alpha$ S)- $\alpha$ -[[1,1-dimetiletoxi]carbonil]amino]-4-(trifluorometanosulfonilo)benzenopropionato de etilo (66,2 g), ácido 4-etoximetil-2,6-dimetoxifenilbórico (54,0 g), trifenilfosfina (9,83 g) y *N*-metilpirrolidona (330 ml) se añadieron acetato de paladio (1,68 g) y diisopropilamina (24,9 g), y la mezcla se calentó a 90°C. Después de agitar durante 1 hora a la misma temperatura, la mezcla se enfrió y se añadieron tolueno y agua. Las capas orgánicas se lavaron con una solución acuosa de ácido cítrico al 10% y una solución acuosa saturada de NaCl y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se retiró al vacío para producir ( $\alpha$ S)- $\alpha$ -[[1,1-dimetiletoxi]carbonil]amino]-4'-etoximetil-2',6',dimetoxi(1,1'-bifenil)-4-propionato de etilo (90,1 g) en forma de un aceite.

10 El producto se disolvió en etanol (330 ml) y después de la adición de monohidrato ácido *p*-toluenosulfónico (28,5 g), la mezcla se agitó durante 2 horas a 75°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró sobre carbón y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo con calentamiento. Después del enfriamiento, los precipitados cristalinos se recogieron por filtración y se secaron para producir *p*-toluenosulfonato de ( $\alpha$ S)- $\alpha$ -amino-4'-etoximetil-2',6',dimetoxi(1,1'-bifenil)-4-propionato de etilo (63,4 g).

15 MS (m/z): 387 (ácido  $M^+$ -*p*-toluenosulfónico), p.f. 127-129°C

20 (3) A una mezcla *p*-toluenosulfonato de ( $\alpha$ S)- $\alpha$ -amino-4'-etoximetil-2',6'-dimetoxi(1,1'-bifenil)-4-propionato de etilo (29,0 g), hidrogenocarbonato sódico (15,2 g), agua (290 ml) y acetato de etilo (290 ml) se le añadió gota a gota cloruro de 2,6-difluorobenzoilo (9,6 g) a 15°C o menos y la mezcla se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. La capa de acetato de etilo se lavó con una solución acuosa saturada de NaCl y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se recrystalizó en isopropanol-agua para producir ( $\alpha$ S)- $\alpha$ -[(2,6-difluorobenzoil)amino]-4'-etoximetil-2',6'-dimetoxi(1,1'-bifenil)-4-propionato de etilo (26,4 g).

25 MS (m/z): 527 ( $M^+$ ), p.f. 87-56°C.

30 (4) A una solución de hidróxido sódico (2,9 g) en agua-tetrahidrofurano (317 ml-159 ml) se le añadió ( $\alpha$ S)- $\alpha$ -[(2,6-difluorobenzoil)amino]-4'-etoximetil-2',6'-dimetoxi(1,1'-bifenil)-4-propionato de etilo (31,7 g) a 15°C y la mezcla se agitó durante 4 horas a la misma temperatura. Después de neutralizar con HCl 1 N, el disolvente orgánico se retiró al vacío. La capa acuosa se enfrió, los precipitados cristalinos se recogieron por filtración y se recrystalizaron en etanol-agua para producir ácido ( $\alpha$ S)- $\alpha$ -[(2,6-difluorobenzoil)amino]-4'-etoximetil-2',6'-dimetoxi(1,1'-bifenil)-4-propiónico (28,8 g).

MS (m/z): 499 ( $M^+$ ), p.f. 154-155°C.

### 35 EJEMPLO 2

40 (1) En una atmósfera de nitrógeno, se agitó una mezcla de propanoato de ( $\alpha$ S)- $\alpha$ -[[1,1-dimetiletoxi]carbonil]amino]-4-bromobenceno de etilo (11,17 g), ácido 4-etoximetil-2,6-dimetoxifenilborónico (10,80 g), acetato de paladio (0,34 g), trifenilfosfina (1,57 g), carbonato potásico anhidro (12,44 g), *N*-metilpirrolidona (56 ml) y agua (11 ml) durante 50 minutos a 80°C. Después de que se complete la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se agitó con una solución acuosa de ácido cítrico al 10% y una solución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para producir ( $\alpha$ S)- $\alpha$ -[[1,1-dimetiletoxi]carbonil]amino]-4'-etoximetil-2',6'-dimetoxi(1,1'-bifenil)-4-propionato de etilo (20,4 g) en forma de un aceite.

45 El producto se disolvió en etanol (100 ml), después de la adición de ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (5,7 g) y la mezcla se agitó durante 1,5 horas a 75°C. Después de la refrigeración, la mezcla se filtró sobre carbón y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en tolueno con calentamiento. Después del enfriamiento, los precipitados cristalinos se recogieron por filtración y se secaron para producir *p*-toluenosulfonato de ( $\alpha$ S)- $\alpha$ -amino-4'-etoximetil-2',6'-dimetoxi(1,1'-bifenil)-4-propionato de etilo (13,80 g).

50 (2) El compuesto obtenido en la etapa anterior (1) se trató de la misma manera que en el ejemplo 1 (2) a (4) para producir ácido ( $\alpha$ S)- $\alpha$ -[(2,6-difluorobenzoil)amino]-4'-etoximetil-2',6'-dimetoxi(1,1'-bifenil)-4-propiónico. Los datos fisicoquímicos eran los mismos que los obtenidos en el Ejemplo 1.

### EJEMPLO 3

A una solución de ( $\alpha$ S)- $\alpha$ -[(2,6-difluorobenzoil)amino]-4'-etoximetil-2',6'-dimetoxi(1,1'-bifenil)-4-propionato de

5 etilo (500 mg) en agua (12,6 ml) y dioxano (50 ml) se le añadió ácido clorhídrico (12,4 g) y la mezcla se agitó durante 60 horas a 60°C. El disolvente orgánico se retiró al vacío y la capa acuosa. Los precipitados cristalinos se recogieron por filtración y se recrystalizaron en etanol-agua para producir ácido ( $\alpha$ S)- $\alpha$ -[(2,6-difluorobenzoi)amino]-4'-etoximetil-2',6'-dimetoxi(1,1'-bifenil)-4-propiónico (426 mg). Los datos fisicoquímicos eran los mismos que los obtenidos en el Ejemplo 1.

#### EJEMPLO DE REFERENCIA 1

10 (1) A una mezcla de alcohol 4-bromo-3,5-dimetoxibencílico (44,5 g), cloruro de trietilamonio de bencilo (2,05 g) y una solución acuosa de hidróxido sódico al 20% (288 g) se le añadió sulfato de dietilo (41,7 g) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó durante la noche a 25-30°C. Después de la agitación durante una hora a 70°C, la mezcla se enfrió y se extrajo con tolueno. La capa de tolueno se lavó con agua y una solución acuosa saturada de NaCl y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se removió al vacío para producir 4-bromo-3,5-dimetoxibencil etil éter (49,5 g) en forma de un aceite incoloro.

MS (m/z): 276 ( $M^+ + 2$ ), 274 ( $M^+$ ).

15 (2) En una atmósfera de nitrógeno, a una solución de 4-bromo-3,5-dimetoxibencil etil éter (440,0 g) en tetrahidrofurano (4,0 l) se le añadió gota a gota n-butil litio (solución 1,6 M de n-hexano, 1,1 l) a -60°C. Después de agitar durante 15 minutos a la misma temperatura, se añadió borato de trimetilo (249,3 g). La temperatura de la mezcla se elevó gradualmente seguido de agitación durante 1 hora en refrigeración con hielo. A la mezcla se le añadió gota a gota una solución acuosa al 10% de ácido sulfúrico (835 g). La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de NaCl. Después del secado sobre sulfato de magnesio, el disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en éter isopropílico con calentamiento y se enfrió. Los precipitados cristalinos se recogieron por filtración y se secaron para producir ácido 4-etioximetil-2,6-dimetoxifenilborónico (312,9 g).

P.f. 59-61°C

#### EJEMPLO DE REFERENCIA 2

25 (1) A una suspensión de ácido 4-bromo-3,5-dihidroxibenzoico (95,0 kg) en acetato de etilo (950 l) se le añadieron carbonato potásico anhidro (270,8 kg) y sulfato de dimetilo (174,7 kg). La mezcla se calentó a 50-80°C durante aproximadamente 4 horas y se dividió añadiendo agua. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de NaCl y se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en metanol, se agitó en calentamiento y se enfrió. Los precipitados cristalinos se recogieron por filtración y se secaron para producir 4-bromo-3,5-dimetoxibenzoato de metilo (98,8 kg) en forma de cristales amarillos pálidos.

30 MS (m/z): 277 ( $M^+ + 2$ ), 275 ( $M^+$ ), P.f. 120-122°C.

35 (2) A una solución de cloruro cálcico (46,5 kg) en etanol (336 l) se le añadieron tetrahidrofurano (672 l) y 4-bromo-3,5-dimetoxibenzoato de metilo (96,0 kg) para obtener una suspensión. A la suspensión se le añadió borohidruro sódico (31,7 kg) en porciones a la temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante aproximadamente 9 horas de la temperatura ambiente hasta 45°C. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a la solución acuosa de HCl y se agitó durante aproximadamente 16 horas a temperatura ambiente. El disolvente orgánico se retiró al vacío y al residuo se le añadió agua (1440 l) y se agitó durante 1 hora a 50°C. Después de la refrigeración, los precipitados cristalinos se recogieron por filtración y se secaron para producir alcohol 4-bromo-3,5-dimetoxibencílico (83,3 kg) en forma de cristales incoloros.

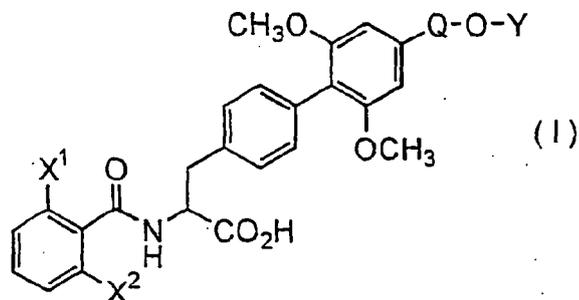
40 MS (m/z): 249 ( $M^+ + 2$ ), 247 ( $M^+$ ), P.f. 100-102°C.

#### Aplicabilidad industrial

45 El proceso para la preparación de la presente invención hace posible proporcionar un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con alta pureza, con un gran rendimiento y de manera económica y, por lo tanto, el proceso de la presente invención es industrialmente muy útil.

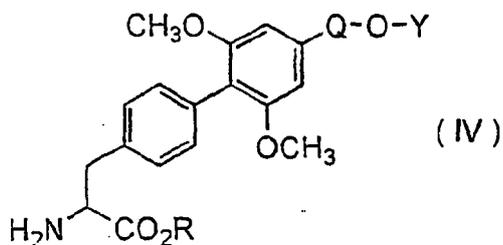
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar un derivado de fenilalanina de la fórmula (I):

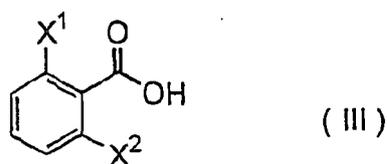


5

en la que  $X^1$  es un átomo de halógeno,  $X^2$  es un átomo de halógeno, Q es un grupo de la fórmula  $-CH_2-$  o  $-(CH_2)_2-$  e Y es un grupo alquilo inferior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende condensar un compuesto de la fórmula (IV):

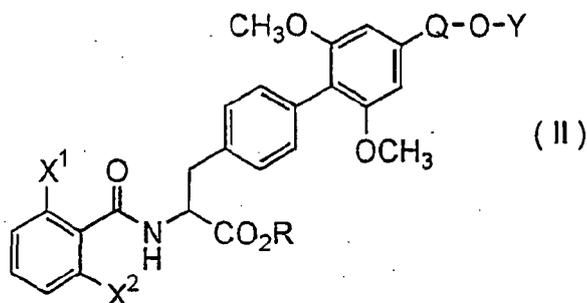


en la que  $CO_2R$  es un grupo carboxilo protegido y los otros símbolos son los mismos que se han definido anteriormente, o una sal del mismo, con un compuesto de fórmula (III):



10

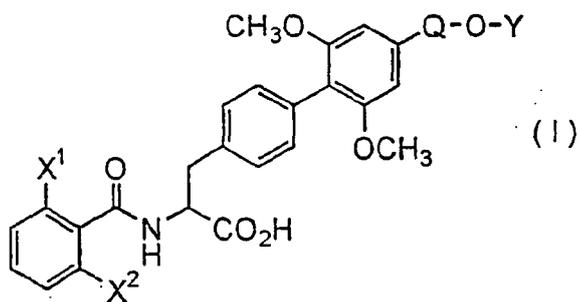
en la que los símbolos son los mismos que se han definido anteriormente, una sal o un derivado reactivo del mismo para producir un compuesto de fórmula (II):



15

en la que los símbolos son los mismos que se han definido anteriormente, y retirar el grupo protector del grupo carboxilo protegido del compuesto (II) y, si es necesario, seguido de la conversión del compuesto resultante en una sal farmacéuticamente aceptable.

2. Un proceso para preparar un derivado de fenilalanina de fórmula (I):

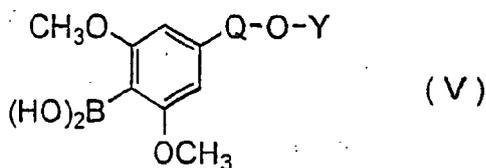


en la que X<sup>1</sup> es un átomo de halógeno, X<sup>2</sup> es un átomo de halógeno, Q es un grupo de la fórmula -CH<sub>2</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- e Y es un grupo alquilo inferior, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende acoplar un compuesto de la fórmula (VI):



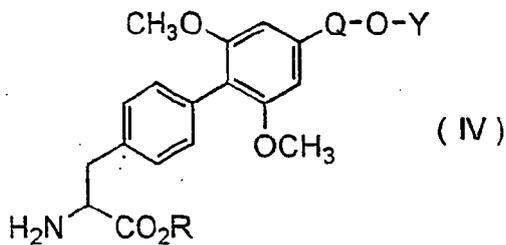
5

en la que Z es un grupo saliente, R<sup>1</sup>NH es un grupo amino protegido y CO<sub>2</sub>R es un grupo carboxilo protegido con un compuesto de fórmula (V):

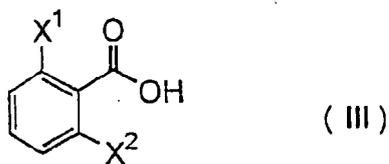


10

en la que los símbolos son los mismos que se han definido anteriormente, retirar el grupo protector del grupo amino protegido y, si es necesario, convertir el compuesto resultante en una sal para producir un compuesto de la fórmula (IV):



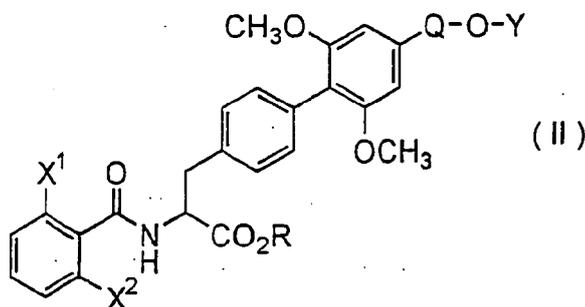
en la que los símbolos son los mismos que se han definido anteriormente, o una sal del mismo, y condensar el compuesto (IV) o una sal del mismo con un compuesto de fórmula (III):



15

en la que los símbolos son los mismos que se han definido anteriormente, o una sal o un derivado reactivo

del mismo para producir un compuesto de la fórmula (II):



5

en la que los símbolos son los mismos que se han definido anteriormente, retirar el grupo protector del grupo carboxilo protegido del compuesto (II) y, si es necesario, seguido de la conversión del compuesto resultante en una sal farmacéuticamente aceptable.

3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que  $X^1$  es un átomo de cloro o un átomo de flúor,  $X^2$  es un átomo de cloro o átomo de flúor, Y es un grupo alquilo de  $C_{1-4}$  y  $CO_2R$  es un grupo alcoxicarbonilo  $C_{2-7}$  inferior.

10

4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que Q es un grupo de la fórmula  $-CH_2-$ , Y es un grupo metilo, grupo etilo o grupo n-propilo, y  $CO_2R$  es un grupo metoxicarbonilo, grupo etoxicarbonilo o grupo t-butoxicarbonilo.

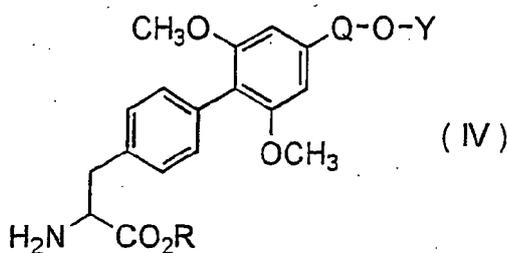
5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que  $X^1$  es un átomo de flúor, Y es un grupo metilo o grupo etilo, y  $CO_2R$  es un grupo metoxicarbonilo o un grupo etoxicarbonilo.

6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que  $X^1$  es un átomo de flúor,  $X^2$  es átomo de flúor, Y es un grupo etilo y  $CO_2R$  es un grupo etoxicarbonilo.

15

7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que  $X^1$  es un átomo de flúor,  $X^2$  es un átomo de cloro, Y es un grupo etilo y  $CO_2R$  es un grupo metoxicarbonilo o grupo etoxicarbonilo.

8. Un compuesto de la fórmula (IV):

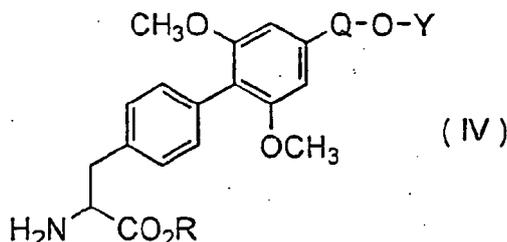


20

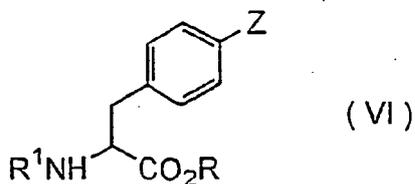
en la que Q es un grupo de fórmula  $-CH_2-$  o  $-(CH_2)_2-$ , Y es un grupo alquilo  $C_{1-6}$  inferior y  $CO_2R$  es un grupo carboxilo protegido, o una sal del mismo.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en el que Q es un grupo de la fórmula  $-CH_2-$ , Y es grupo etilo y  $CO_2R$  es un grupo etoxicarbonilo.

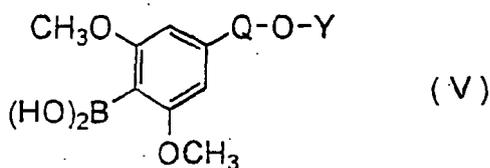
10. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (IV):



en la que Q es un grupo de fórmula  $-\text{CH}_2-$  o  $-(\text{CH}_2)_2-$ , Y es un grupo alquilo  $\text{C}_{1-6}$  inferior y  $\text{CO}_2\text{R}$  es un grupo carboxilo protegido, o una sal del mismo, el cual comprende acoplar un compuesto de la fórmula (VI):



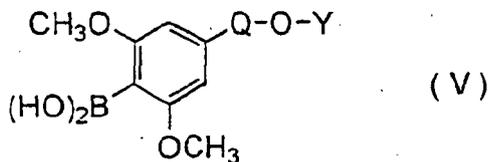
5 en la que Z es un grupo saliente,  $\text{R}^1\text{NH}$  es un grupo amino protegido y  $\text{CO}_2\text{R}$  es el mismo como se definió anteriormente con un compuesto de la fórmula (V):



en la que los símbolos son los mismos que se han definido anteriormente, retirar el grupo protector amino y, si es necesario, seguido de la conversión del compuesto resultante en una sal.

10 11. El proceso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que Q es un grupo de la fórmula  $-\text{CH}_2-$ , Y es un grupo etilo y  $\text{CO}_2\text{R}$  es un grupo etoxicarbonilo.

12. Un compuesto de fórmula (V):



en la que Q es un grupo de la fórmula  $-\text{CH}_2-$  o  $-(\text{CH}_2)_2-$  e Y es un grupo alquilo  $\text{C}_{1-6}$  inferior.

15 13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en el que Q es un grupo de la fórmula  $-\text{CH}_2-$  e Y es un grupo etilo.