

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 526 902**

51 Int. Cl.:

**C07D 405/10** (2006.01)

**C07D 405/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.01.2012 E 12708416 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.10.2014 EP 2663556**

54 Título: **Procesos de producción de inhibidores de la girasa y topoisomerasa IV**

30 Prioridad:

**14.01.2011 US 201161432990 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**16.01.2015**

73 Titular/es:

**VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED  
(100.0%)  
50 Northern Avenue  
Boston, MA 02210, US**

72 Inventor/es:

**SHANNON, DEAN;  
WANG, TIANSHENG y  
GIROUX, SIMON**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 526 902 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

Procesos de producción de inhibidores de la girasa y topoisomerasa IV

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 La resistencia bacteriana a los antibióticos hace tiempo que está reconocida y en la actualidad se considera un problema sanitario mundial grave. Como resultado de la resistencia, algunas infecciones bacterianas son o bien difíciles de tratar con antibióticos o bien incluso intratables. Este problema se ha vuelto especialmente grave con el reciente desarrollo de multiresistencia en ciertas cepas de bacterias tales como *Streptococcus pneumoniae* (SP), *Mycobacterium tuberculosis* y *Enterococcus*. La aparición de *enterococcus* resistente a la vancomicina resultó ser particularmente alarmante debido a que la vancomicina fue anteriormente el único antibiótico eficaz para tratar esta infección y para muchas infecciones ha sido considerado el fármaco que constituía el "último recurso". Aunque muchas otras bacterias fármacorresistentes no provocan enfermedades letales, tales como *enterococci*, existe el temor de que los genes que inducen la resistencia puedan transmitirse a organismos más letales tales como *Staphylococcus aureus*, donde la resistencia a meticilina ya es prevalente (De Clerq *et al.*, Current Opinion in Anti-infective Investigational Drugs, 1999, 1, 1; Levy, "The Challenge of Antibiotic Resistance", Scientific American, marzo, 1998).

10 Otra inquietud la constituye la rapidez con la que se puede propagar la resistencia a antibióticos. Por ejemplo, hasta la década de los sesenta la SP era universalmente sensible a la penicilina y en 1987 únicamente un 0.02% de las cepas de SP en los EE. UU. era resistente. Sin embargo, en 1995 se publicó que la resistencia de SP a la penicilina era aproximadamente de un siete por ciento y hasta un 30% en algunas partes de los EE. UU. (Lewis, FDA Consumer magazine (septiembre, 1995); Gershman en The Medical Reporter, 1997).

15 Los hospitales, en concreto, actúan como centros para la formación y transmisión de organismos fármacorresistentes. Las infecciones que ocurren en los hospitales, conocidas como infecciones nosocomiales, están convirtiéndose en un problema cada vez más grave. De los dos millones de americanos infectados en los hospitales cada año, más de la mitad de estas infecciones son resistentes al menos a un antibiótico. El Centro para el Control de Enfermedades publicó que en 1992, más de 13 000 pacientes hospitalarios fallecieron debido a infecciones bacterianas que eran resistentes al tratamiento con antibióticos (Lewis, "The Rise of Antibiotic Resistant Infections", FDA Consumer magazine (septiembre, 1995).

20 Como resultado de la necesidad de combatir las bacterias fármacorresistentes y la ineficacia creciente de los fármacos disponibles, ha resurgido el interés en el descubrimiento de antibióticos nuevos. Una estrategia atractiva para el desarrollo de antibióticos nuevos consiste en inhibir la girasa y/o topoisomerasa IV de ADN, enzimas bacterianas necesarias para la replicación del ADN y, por lo tanto, necesarias para el crecimiento y división de las células bacterianas. La actividad girasa y/o topoisomerasa IV también se asocia con eventos en la transcripción, reparación y recombinación del ADN.

25 La girasa es una de las topoisomerasas, un grupo de enzimas que catalizan la interconversión de isómeros topológicos de ADN (remítase en general a Kornberg y Baker, DNA Replication, 2.<sup>a</sup> ed., capítulo 12, 1992, W.H. Freeman y Co., Drlica, Molecular Microbiology, 1992, 6, 425; Drlica y Zhao, Microbiology and Molecular Biology Reviews, 1997, 61, págs. 377-392). La propia girasa controla el superenrollamiento del ADN y atenúa la tensión topológica que tiene lugar cuando las hebras de ADN bicatenario progenitor se desenrolla durante el proceso de replicación. La girasa también cataliza la conversión de ADN bicatenario circular cerrado, relajado en una forma de superhélice de ADN negativa que es más favorable para la recombinación. El mecanismo de la reacción de la reacción de superenrollamiento conlleva envolver la girasa alrededor de una región del ADN, fragmentar la doble hebra en esa región, pasar una segunda región del ADN a través de la fragmentación y reunir las hebras fragmentadas. Este tipo de mecanismo de escisión es característico de una topoisomerasa de tipo II. La reacción de superenrollamiento está impulsada por la unión del ATP a la girasa. A continuación el ATP se hidroliza durante la reacción. Esta unión del ATP y la hidrólisis posterior provocan cambios conformacionales en la girasa unida al ADN que son necesarios para su actividad. También se ha observado que el nivel de superenrollamiento del ADN (o relajación) depende de la relación ATP/ADP. En ausencia de ATP, la girasa únicamente es capaz de relajar el ADN superenrollado.

30 La girasa de ADN bacteriana es un tetrámero proteico de 400 kilodalton constituido por dos subunidades A (GyrA) y dos subunidades B (GyrB). La unión y escisión del ADN están asociadas con la GyrA, mientras que el ATP se une a la proteína GyrB y es hidrolizado por esta. La GyrB está constituida por un dominio del extremo amino que tiene actividad ATPasa y un dominio de extremo carboxilo que interactúa con la GyrA y el ADN. Por el contrario, las topoisomerasas de tipo II eucariotas son homodímeros que pueden relajar superenrollamientos negativos y positivos, pero no pueden introducir superenrollamientos negativos. Idealmente, un antibiótico basado en la inhibición de la girasa de ADN y/o topoisomerasa IV bacterianas sería selectivo para estas enzimas y sería relativamente inactivo contra las topoisomerasas de tipo II eucariotas.

La topoisomerasa IV resuelve principalmente dímeros cromosómicos unidos al finalizar la replicación del ADN.

Los antibióticos de tipo quinolona, ampliamente utilizados, inhiben la girasa del ADN bacteriana (GyrA) y/o la topoisomerasa IV (ParC). Los ejemplos de quinolonas incluyen los primeros compuestos tales como ácido nalidíxico y ácido oxolínico, así como las últimas fluoroquinolonas más potentes tales como norfloxacina, ciprofloxacina y trovafloxacina. Estos compuestos se unen a la GyrA y/o ParC estabilizan el complejo escindido, e inhiben de esta manera la función girasa global, lo que lleva a la muerte celular. Las fluoroquinolonas inhiben las subunidades catalíticas de la girasa (GyrA) y/o Topoisomerasa IV (ParC) (remítase a Drlica y Zhao, *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 1997, 61, 377-392). Sin embargo, la farmacorresistencia también ha sido reconocida como un problema para esta clase de compuestos (informe de la OMS, "Use of Quinolones in Food Animals and Potential Impact on Human Health", 1998). Con las quinolonas, como con otras clases de antibióticos, las bacterias expuestas a los primeros compuestos a menudo desarrollan rápidamente una resistencia cruzada a compuestos más potentes de la misma clase.

Las subunidades asociadas responsables de suministrar la energía necesaria para el recambio catalítico/restablecimiento de las enzimas mediante la hidrólisis del ATP son la GyrB (girasa) y la ParE (topoisomerasa IV), respectivamente (remítase a Champoux, J.J., *Annu. Rev. Biochem.*, 2001, 70, págs. 369-413). Los compuestos que actúan sobre estos mismos sitios de unión del ATP en las subunidades GyrB y ParE serían útiles para tratar varias infecciones bacterianas (remítase a Charifson *et al.*, *J. Med. Chem.*, 2008, 51, págs. 5243-5263).

Existen menos inhibidores conocidos que se unen a la GyrB. Los ejemplos incluyen las cumarinas, novobiocina y cumermicina A1, ciclotialidina, cinodina y clerocidina. Se ha mostrado que las cumarinas se unen a la GyrB muy estrechamente. Por ejemplo, la novobiocina genera una red de enlaces de hidrógeno con la proteína y varios contactos hidrófobos. Aunque la novobiocina y el ATP no parece que se unan dentro del sitio de la unión del ATP, existe un solapamiento mínimo en la orientación de la unión de los dos compuestos. Las porciones solapantes son la unidad del azúcar de la novobiocina y la adenina del ATP (Maxwell, *Trends in Microbiology*, 1997, 5, 102).

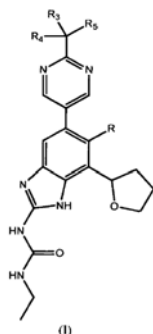
Para las bacterias resistentes a la cumarina, la mutación puntual más prevalente es un residuo de arginina superficial que se une al carbonilo del anillo cumarínico (Arg136 en la GyrB de *E. coli*). Aunque las enzimas con esta mutación muestran un superenrollamiento y una actividad ATPasa más bajas, también son menos sensibles a la inhibición por parte de los fármacos cumarínicos (Maxwell, *Mol. Microbiol.*, 1993, 9, 681).

A pesar de ser inhibidores potentes del superenrollamiento de la girasa, las cumarinas no se han utilizado ampliamente como antibióticos. Generalmente no son adecuadas debido a su baja permeabilidad en bacterias, toxicidad en eucariotas y una hidrosolubilidad deficiente (Maxwell, *Trends in Microbiology*, 1997, 5, 102). Sería deseable tener un inhibidor de la GyrB y ParE eficaz nuevo que supere estos inconvenientes y que, preferentemente, su actividad no dependa de la unión a la Arg136. Un inhibidor de este tipo sería un candidato a antibiótico atractivo, sin los antecedentes de problemas de resistencias de los que están plagados otras clases de antibióticos.

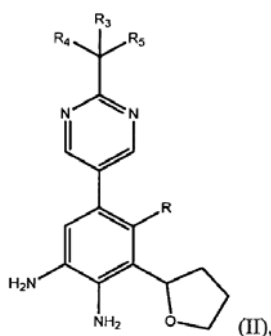
Ya que la resistencia bacteriana a los antibióticos se ha convertido en un problema de salud público importante, continuamente se necesita desarrollar antibióticos más nuevos y potentes. Más particularmente, se necesitan antibióticos que representen una nueva clase de compuestos no utilizada previamente para tratar la infección bacteriana. Los compuestos que actúan sobre los sitios de unión del ATP tanto en la subunidad GyrB (girasa) como en la ParE (topoisomerasa IV) serían útiles para tratar diversas infecciones bacterianas. Este tipo de compuestos serían particularmente útiles para tratar las infecciones nosocomiales en hospitales donde la formación y transmisión de bacterias resistentes se están volviendo cada vez más prevalentes.

#### COMPENDIO DE LA SOLICITUD

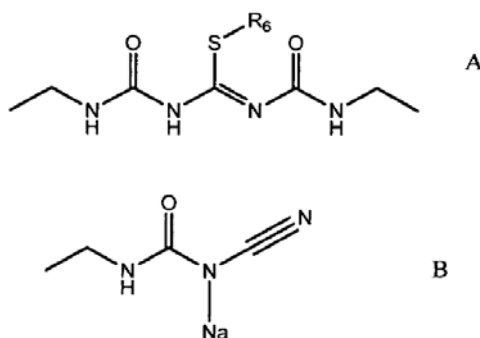
En una realización, la presente invención proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula (I)



5 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R es H o F, y cada uno de los componentes R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> es independientemente un grupo hidroxilo protegido opcionalmente o un alquilo sustituido opcionalmente. El método comprende proporcionar un compuesto fenilpirimidínico de fórmula (II)



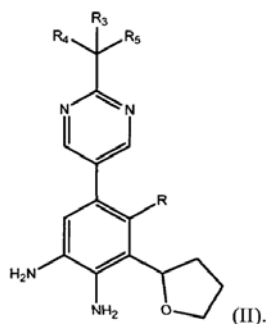
donde R es H o F, y cada uno de los componentes R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> es independientemente un grupo hidroxilo protegido opcionalmente o un alquilo sustituido opcionalmente; y hacer reaccionar el compuesto fenilpirimidínico de fórmula (II) con un derivado de urea de fórmula A o B:



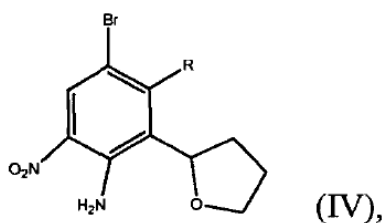
10 donde R<sub>6</sub> es un alquilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, carbociclo saturado o insaturado sustituido opcionalmente o heterociclo saturado o insaturado sustituido opcionalmente, para proporcionar un compuesto de fórmula (I); y opcionalmente hacer reaccionar el compuesto de fórmula (I) con un ácido adecuado para proporcionar una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I).

15 En algunos aspectos de la realización, R<sub>6</sub> puede ser metilo, etilo, bencilo o *p*-nitrobencilo. En un aspecto adicional, la reacción se puede llevar a cabo en una mezcla de dioxano y un tampón de 75 °C a 125 °C. En un aspecto adicional, el tampón puede ser un tampón con pH 3.5 y la reacción se puede llevar a cabo a reflujo.

En una segunda realización, la presente invención proporciona un método para preparar un compuesto fenilpirimidínico de fórmula (II),

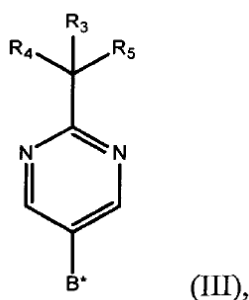


El método comprende proporcionar un derivado de feniltetrahidrofurano de fórmula (IV),

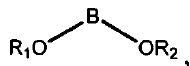


donde R es H o F; y

- 5 hacer reaccionar el compuesto feniltetrahidrofuránico de fórmula (IV) con un derivado de un ácido borónico de fórmula (III)

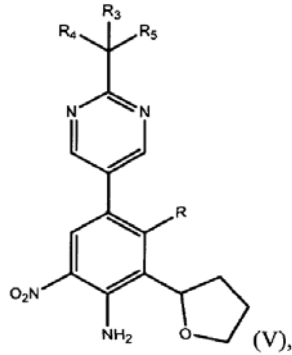


donde cada uno de los componentes R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> es independientemente un grupo hidroxilo protegido opcionalmente o un alquilo sustituido opcionalmente, y B<sup>+</sup> es



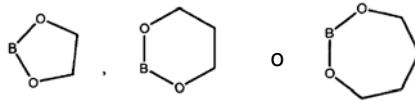
10

siendo cada uno de los componentes R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> independientemente alquilo o H, o OR<sub>1</sub> y OR<sub>2</sub> junto con el átomo B al que están unidos forman un anillo de 5, 6 o 7 miembros sustituido opcionalmente, o BF<sub>3</sub>X, siendo X cualquier catión monovalente, en presencia de un catalizador de paladio en un disolvente polar para proporcionar un compuesto fenilpirimidínico de fórmula (V),

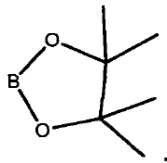


donde R es H o F, y cada uno de los componentes R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> es independientemente un grupo hidroxilo protegido opcionalmente o un alquilo sustituido opcionalmente; y tratar el compuesto fenilpirimidínico de fórmula (V) con un agente reductor adecuado para obtener el compuesto fenilpirimidínico de fórmula (II).

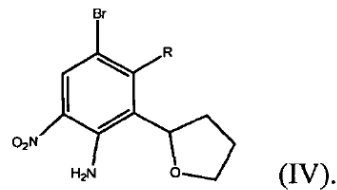
- 5 En algunos aspectos de esta realización, B\* puede ser



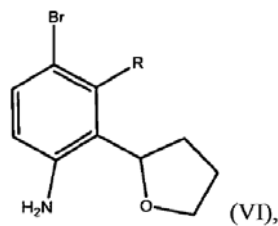
donde cada uno de los átomos de carbono del anillo puede no estar sustituido o estar sustituido con uno o dos grupos metilo o etilo. En un aspecto adicional, B\* puede ser



- 10 En una tercera realización, la presente invención proporciona un método para preparar un compuesto feniltetrahidrofuránico de fórmula (IV),



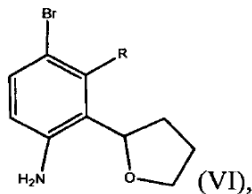
El método comprende proporcionar un compuesto de fórmula (VI),



- 15 donde R es H o F; y nitrar el compuesto de fórmula (VI) con un agente de nitración adecuado para obtener el

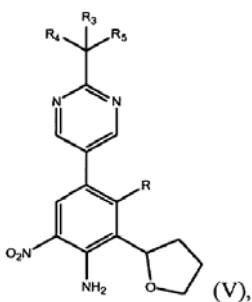
compuesto feniltetrahidrofuranico de fórmula (VI).

En una cuarta realización, la presente invención proporciona un método alternativo para preparar un compuesto feniltetrahidrofuranico de fórmula (IV). El método comprende proporcionar un compuesto de fórmula (VI),



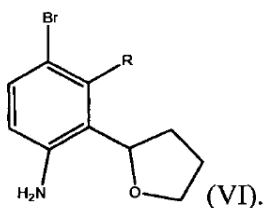
- 5 donde R es H o F;  
 proteger el grupo amino del compuesto de fórmula (VI) con un grupo protector de aminas para obtener un compuesto con la amina protegida;  
 10 nitrar el compuesto con la amina protegida con un agente de nitración adecuado para obtener el nitrocompuesto con la amina protegida para obtener el compuesto feniltetrahidrofuranico de fórmula (IV).

En algunos aspectos de esta realización, dicho proceso de proporcionar un compuesto fenilpirimidinico de fórmula (II) puede además comprender reducir un derivado de fenilpirimidina de fórmula (V),



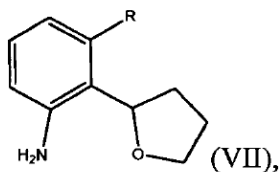
- 15 donde R es H o F, y cada uno de los componentes R3, R4 y R5 es independientemente un grupo hidroxilo protegido opcionalmente o un alquilo sustituido opcionalmente, con un agente reductor adecuado para proporcionar el compuesto de fórmula (II). En un aspecto adicional, la nitración del compuesto de fórmula (VI) puede comprender hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VI) con NH4NO3 en presencia de un ácido fuerte de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 50 °C para proporcionar un compuesto (IV).

En una quinta realización, la presente invención proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula (VI),



20

El método comprende proporcionar un compuesto de fórmula (VII),

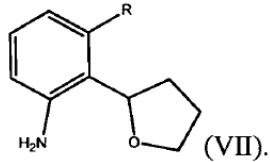


donde R es H o F; y hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VII) con un agente de bromación en un disolvente

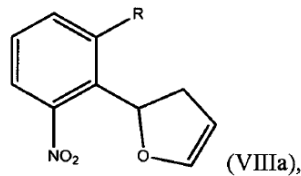
aprótico polar para obtener el compuesto de fórmula (VI).

En algunos aspectos de esta realización, el compuesto de fórmula (VII) puede estar enantioméricamente enriquecido.

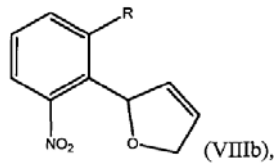
En una sexta realización, la presente invención proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula (VII),



El método comprende proporcionar un compuesto dihidrofuranyl nitrobenzénico seleccionado a partir del grupo constituido por un compuesto de fórmula (VIIIa),

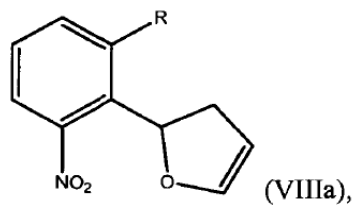


donde R es H o F y un compuesto de fórmula (VIIIb),

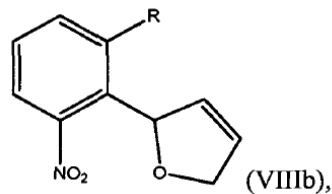


donde R es H o F; y tratar el compuesto dihidrofuranyl nitrobenzénico con un agente reductor para obtener el compuesto de fórmula (VII).

En una séptima realización, la presente invención proporciona un método para preparar un compuesto dihidrofuranyl nitrobenzénico de fórmula (VIIIa),



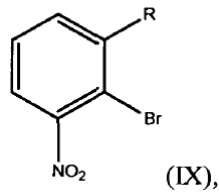
donde R es H o F, o (VIIIb),



donde R es H o F, que comprende los pasos de:

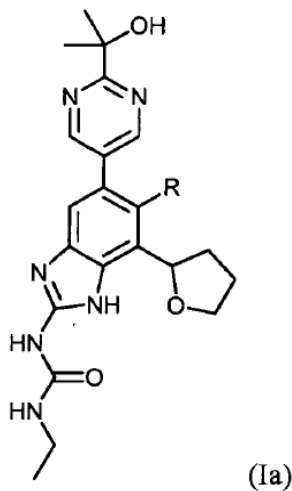


proporcionar un compuesto de fórmula (IX),

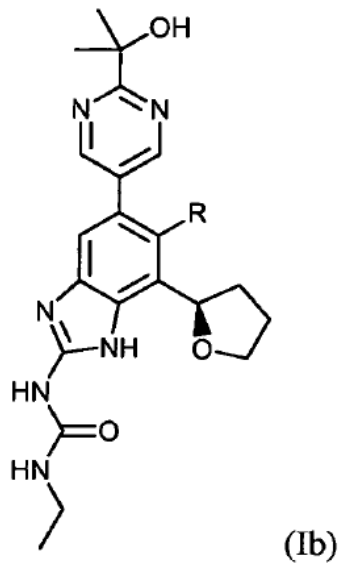


donde R es H o F; y tratar el compuesto de fórmula (IX) con 2,3-dihidrofurano en presencia de un catalizador de paladio para obtener el compuesto hidrofuranilnitrobenzénico.

5 En una octava realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula



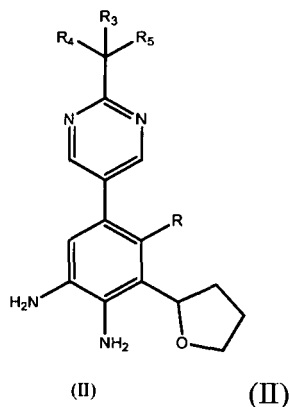
donde R es H o F, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; preparado de acuerdo con los métodos de la presente solicitud. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) tiene la fórmula



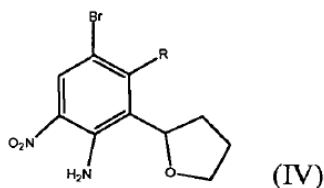
10 donde R es H o F, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otras realizaciones, el compuesto de fórmula (I) puede ser (*R*)-1-etil-3-(5-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il)-7-(tetrahidrofuran-2-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, (*R*)-1-etil-3-(6-fluoro-5-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il)-

7-(tetrahydrofuran-2-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, una sal de adición con ácido metanosulfónico de (*R*)-1-etil-3-(5-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il)-7-(tetrahydrofuran-2-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)urea o una sal de adición con ácido metanosulfónico de (*R*)-1-etil-3-(6-fluoro-5-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il)-7-(tetrahydrofuran-2-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)urea.

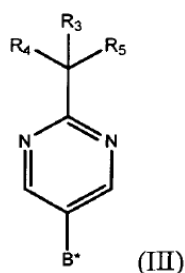
- 5 En una novena realización, la presente solicitud proporciona además un compuesto de fórmula (II)



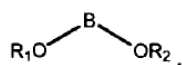
donde R es H o F, y cada uno de los componentes R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> es independientemente un grupo hidroxilo protegido opcionalmente o un alquilo sustituido opcionalmente. El compuesto de fórmula (II) se puede preparar mediante un método que comprende proporcionar un derivado de feniltetrahydrofurano de fórmula (IV)



- 10 y hacer reaccionar el derivado de feniltetrahydrofurano de fórmula (IV) con un derivado de un ácido borónico de fórmula (III)



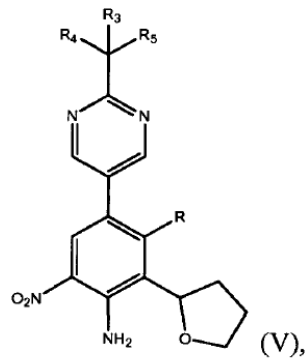
- 15 en presencia de un catalizador de paladio en un disolvente polar; donde cada uno de los componentes R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> es independientemente un grupo hidroxilo protegido opcionalmente o un alquilo sustituido opcionalmente, y B\* es



siendo cada uno de los componentes R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> independientemente alquilo o H, o formando OR<sub>1</sub> y OR<sub>2</sub> junto con el átomo B al que están unidos un anillo de 5, 6 o 7 miembros sustituido opcionalmente, o BF<sub>3</sub>X, siendo X un catión monovalente.

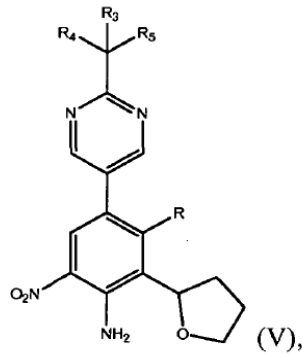
- 20 En algunos aspectos de la realización, el método comprende además reducir un derivado de fenilpirimidina de

fórmula (V),

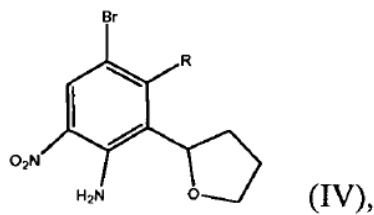


donde R es H o F, y cada uno de los componentes R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> es independientemente un grupo hidroxilo protegido opcionalmente o un alquilo sustituido opcionalmente, para proporcionar el compuesto de fórmula (II).

5 En una décima realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (V),

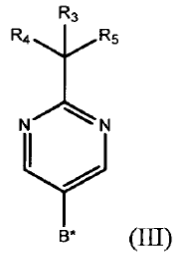


donde R es H o F; y cada uno de los componentes R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> es independientemente un grupo hidroxilo protegido opcionalmente o un alquilo sustituido opcionalmente. El compuesto de fórmula (V) se puede preparar mediante un método que comprende proporcionar un derivado de feniltetrahidrofurano de fórmula (IV)

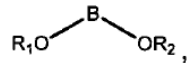


10

donde R es H o F, y hacer reaccionar el derivado de feniltetrahidrofurano de fórmula (IV) con un derivado de ácido borónico de fórmula (III)

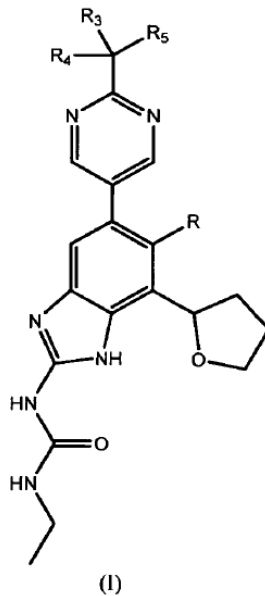


en presencia de un catalizador de paladio en un disolvente polar, donde cada uno de los componentes  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  es independientemente un grupo hidroxilo protegido opcionalmente o un alquilo sustituido opcionalmente, y  $B^*$  es



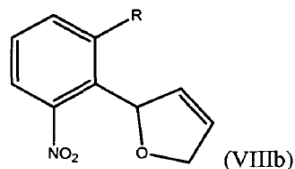
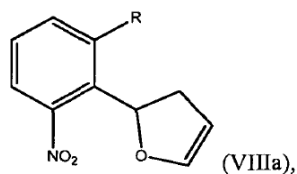
- 5 siendo cada uno de los componentes  $R_1$  y  $R_2$  independientemente alquilo o H, o formando  $OR_1$  y  $OR_2$  junto con el átomo B al que están unidos un anillo de 5, 6 o 7 miembros sustituido opcionalmente, o  $BF_3X$ , siendo X un catión monovalente, para proporcionar el compuesto de fórmula (V).

En una undécima realización, la presente invención proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula (I),



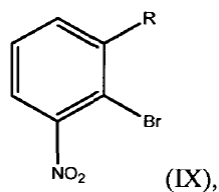
10

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R es H o F; y cada uno de los componentes  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  es independientemente un grupo hidroxilo protegido opcionalmente o un alquilo sustituido opcionalmente. El método comprende proporcionar un compuesto dihidrofuranyl nitrobenzenic de fórmula



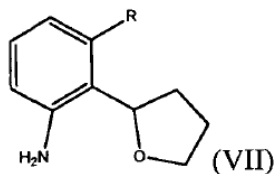
donde R es H o F, y convertir el compuesto de fórmula (VIIIa) o (VIIIb), o una combinación de estos, en el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

- 5 En una duodécima realización, la presente invención proporciona un método para preparar un compuesto dihidrofuranilnitrobencénico de fórmula (VIIIa) o (VIIIb). El método comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IX),

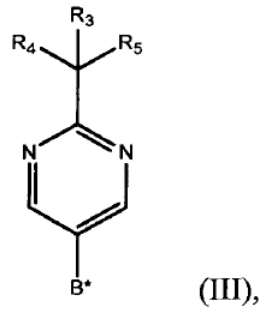


donde R es H o F, con 2,3-dihidrofurano en presencia de un catalizador de paladio para obtener el compuesto dihidrofuranilnitrobencénico (VIIIa) o (VIIIb).

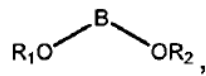
- 10 En un aspecto de esta realización, el método comprende además hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VIIIa) o (VIIIb) con un agente reductor para obtener un compuesto de fórmula (VII),



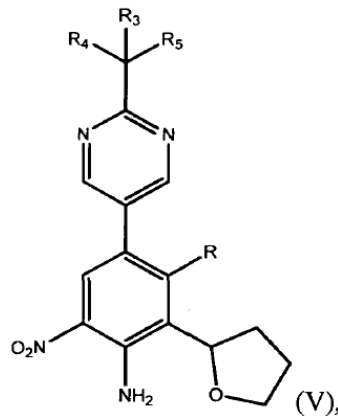
- 15 donde R es H o F. En otro aspecto, el método comprende además hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VII) con un agente de bromación en un disolvente aprótico polar para obtener el compuesto de fórmula (VI). En un aspecto adicional, el método comprende además nitrar el compuesto de fórmula (VI) con un agente de nitración adecuado para obtener el compuesto feniltetrahidrofuranico de fórmula (IV). En un aspecto adicional más, el método comprende además hacer reaccionar el compuesto feniltetrahidrofuranico de fórmula (IV) con un derivado de ácido borónico de fórmula (III)



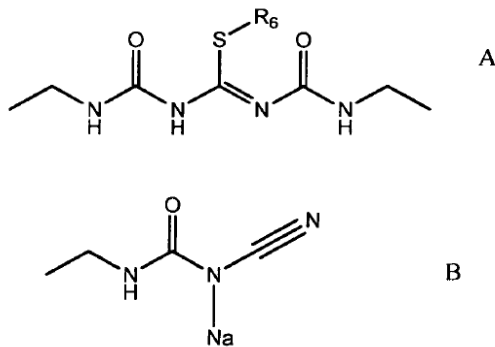
donde cada uno de los componentes R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> es independientemente un grupo hidroxilo protegido opcionalmente o un alquilo sustituido opcionalmente, y B<sup>+</sup> es



- 5 siendo cada uno de los componentes R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> independientemente alquilo o H, o formando OR<sub>1</sub> y OR<sub>2</sub> junto con el átomo B al que están unidos un anillo de 5, 6 o 7 miembros sustituido opcionalmente, o BF<sub>3</sub>X, siendo X un catión monovalente, en presencia de un catalizador de paladio en un disolvente polar para proporcionar un compuesto fenilpirimidínico de fórmula (V),



- 10 donde R es H o F, y cada uno de los componentes R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> es independientemente un grupo hidroxilo protegido opcionalmente o un alquilo sustituido opcionalmente; y tratar el compuesto fenilpirimidínico de fórmula (V) con un agente reductor adecuado para obtener el compuesto fenilpirimidínico de fórmula (II). El método puede comprender además hacer reaccionar el compuesto fenilpirimidínico de fórmula (II) con un derivado de urea de fórmula A o B:



donde R<sub>6</sub> es alquilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, carbociclo saturado o insaturado sustituido opcionalmente o heterociclo saturado o insaturado sustituido opcionalmente; para proporcionar un compuesto de fórmula (I); y hacer reaccionar opcionalmente el compuesto de fórmula (I) con un ácido adecuado para proporcionar una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I).

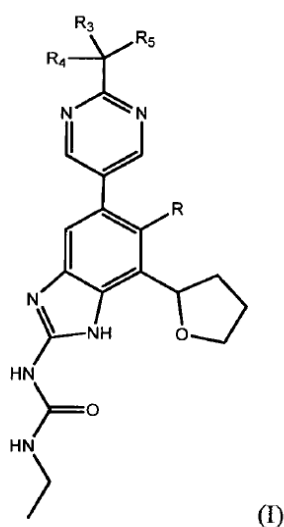
5 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La FIG. 1 es una representación de elipsoides térmicos de dos moléculas con simetría independiente del compuesto 12.

La FIG. 2 es una representación de elipsoides térmicos de dos moléculas con simetría independiente del compuesto 23.

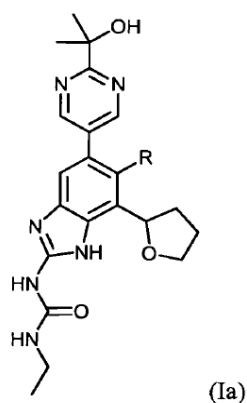
10 DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente solicitud se refiere a un método para preparar compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables de estos, útiles como inhibidores de la girasa y agentes antibacterianos. Los inhibidores de la girasa de la presente solicitud están englobados genéricamente en la patente de los EE. UU. N.º RE40245 E y pueden representarse mediante la fórmula (I) o sales de esta:



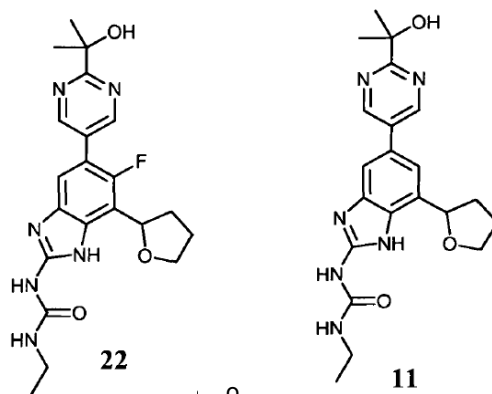
15 donde R es H o F; y cada uno de los componentes R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> es independientemente un grupo hidroxilo protegido opcionalmente o un alquilo sustituido opcionalmente.

En una realización particular, los compuestos de la presente solicitud se pueden representar mediante la fórmula (Ia) o sales de esta:

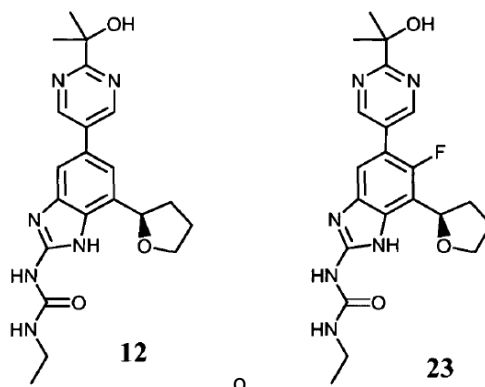


20 donde R es H o F.

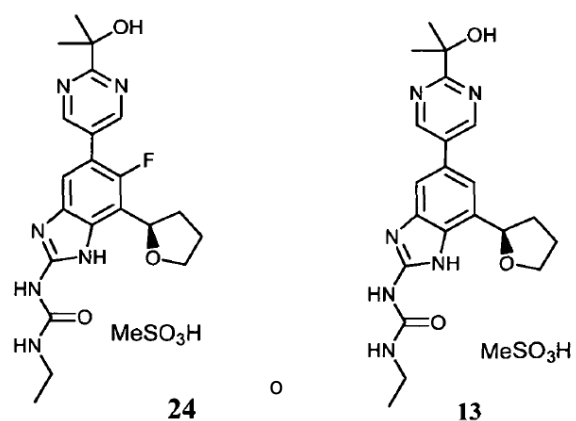
En ciertas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) es:



En realizaciones adicionales, el compuesto de fórmula (I) es



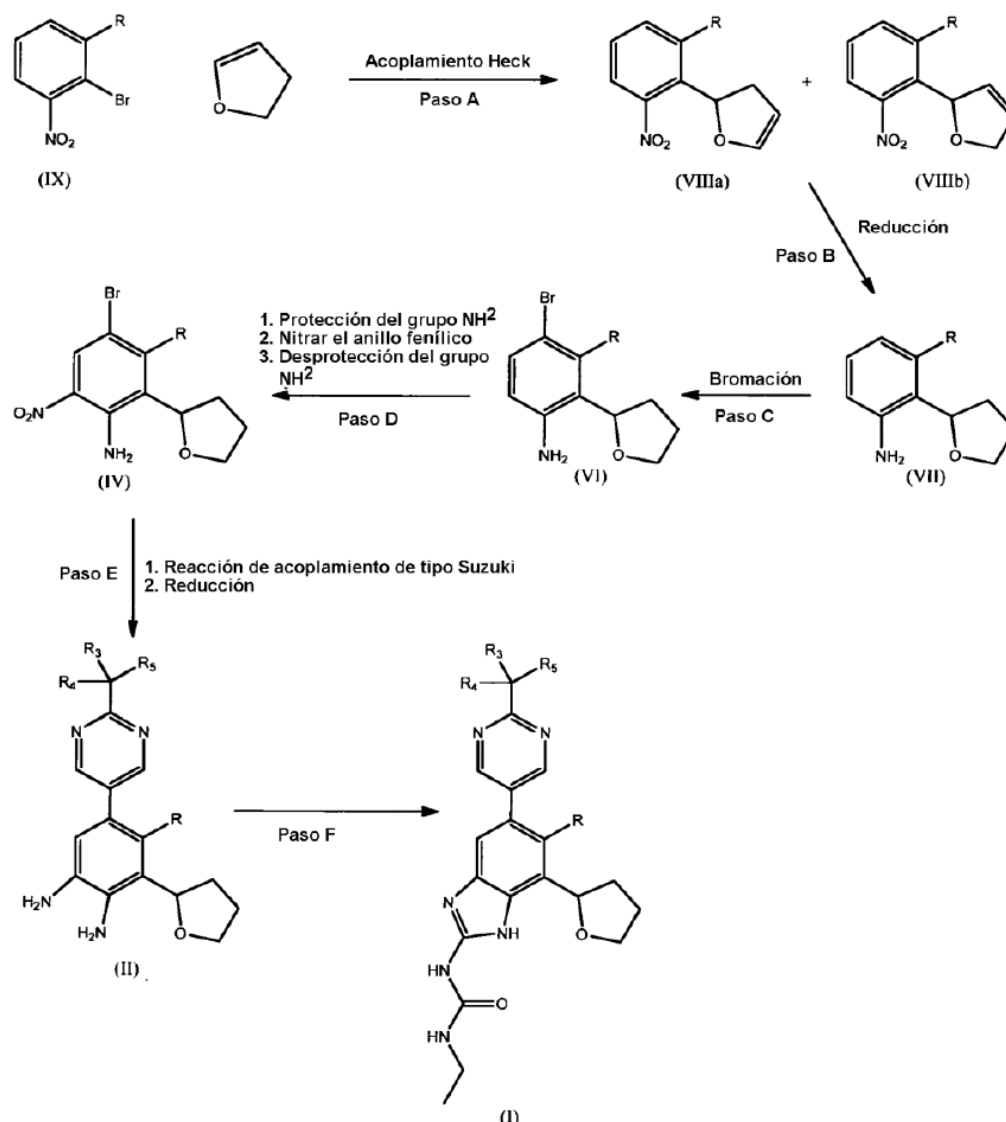
5 En realizaciones adicionales, el compuesto de fórmula (I) es



En el Esquema 1 se expone un proceso para preparar el compuesto de fórmula (I).

**Esquema 1**





En el paso A, un bromonitrobenzeno (IX), donde R es H o F, se trata con 2,3-dihidrofurano en presencia de un catalizador de paladio adecuado y una base adecuada. Con la arilación de Heck del 2,3-dihidrofurano se obtiene una mezcla de dihidrofuranilnitrobenzenos (VIIIa) y (VIIIb), donde R es H o F.

- 5 El catalizador de paladio utilizado en la reacción de arilación de Heck puede ser cualquier catalizador de paladio adecuado conocido por los expertos en la técnica. Los ejemplos de catalizadores de paladio adecuados para la reacción de arilación de Heck entre el bromonitrobenzeno (IX) y el 2,3-dihidrofurano incluyen los complejos de Pd(II), Pd(I) y Pd(0). En una realización, el complejo de Pd(II) adecuado para la presente solicitud tiene la fórmula genérica PdX<sub>2</sub>(fosfina)<sub>2</sub> donde X es un grupo cargado negativamente monovalente tal como un grupo haluro y la fosfina tal y como se utiliza aquí se refiere a la clase de compuestos en los que uno, dos o tres átomos de hidrógeno del compuesto PH<sub>3</sub> se reemplazan con un número correspondiente de grupos tales como fenilo (Ph), ciclohexilo (Cy), *tert*-butilo (tBu) o isopropilo (iPr). Los ejemplos de ligandos de tipo fosfina adecuados para los catalizadores de Pd de la presente solicitud incluyen la di-*tert*-butilmetilfosfina, di-*tert*-butilneopentilfosfina, dicitclohexil-(2-metilfenil)fosfina, dicitclohexil-(2,4,6-trimetilfenil)fosfina, triciclopentilfosfina, *tert*-butildifenilfosfina, ciclohexildifenilfosfina, tris(4-clorofenil)fosfina, bencildifenilfosfina, tri(*m*-tolil)fosfina, tris(4-metoxifenil)fosfina, 1,3-bis(difenilfosfino)propano (dppp), 1,2-bis(difenilfosfino)etano (dppe), 1,4-bis(difenilfosfino)butano (dppb), *meso*-2,4-bis(difenilfosfino)pentano (mbdpp) y 1,3-bis(diisopropilfosfino)propano (dipp). En otra realización, los catalizadores de Pd adecuados para la reacción de arilación de Heck incluyen PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>(PiPr<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>(PhCN)<sub>2</sub>, Pd(*N,N*-dimetil β-alaninato)<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>{PR<sub>2</sub>(Ph-R')}<sub>2</sub> donde R es *tert*-butilo y R' es el grupo 4-dimetilamino, bis(dibencilidenoacetona)paladio(II), acetato de paladio(II), PdCl<sub>2</sub>(bis-hidrazona), dicloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno](3-cloropiridil)paladio(II), dicloruro de di(2-piridil)metanol paladio, 1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>), (NHC)Pd(alil)Cl donde NHC es un carbeno *N*-heterocíclico tal como *N,N*-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno,
- 10
- 15
- 20

*N,N'*-bis(2,6-diisopropilfenil)-4,5-dihidroimidazol-2-ilideno, *N,N'*-bis(2,4,6-trimetilfenil)-imidazol-2-ilideno y *N,N'*-bis *tert*-butilimidazol-2-ilideno. En algunas realizaciones, uno o más ligandos de Pd se pueden enlazar a un sustrato tal como una partícula. Los ejemplos de este tipo de catalizadores incluyen  $(Ar'Ph_2P)_2PdCl_2$  donde el grupo Ar' es parte de un polímero de modo que el catalizador es un catalizador de paladio polimérico. En otra realización, los complejos de Pd(0) útiles en la presente solicitud incluyen Pd(fosfina)<sub>4</sub> (p. ej., Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Pd(PCy<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Pd(PiPr<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Pd(*t*Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0). En otra realización más, los catalizadores de Pd(I) útiles en la presente solicitud incluyen Pd<sub>2</sub>X<sub>2</sub>(fosfina)<sub>2</sub>, donde X es un anión monovalente tal como un haluro. Los ejemplos de catalizadores de Pd(I) de este tipo incluyen Pd<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>(*t*Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>.

En ciertas realizaciones, el catalizador de paladio utilizado en la reacción de arilación de Heck puede ser cualquier catalizador de paladio quiral adecuado conocido por los expertos en la técnica. Los ejemplos de catalizadores de paladio quirales adecuados para la reacción de arilación de Heck entre el bromonitrobenceno (IX) y 2,3-dihidrofurano incluyen complejos de Pd(II) y Pd(0) de 2,2'-bis(difenilfosfina)binafilo (BINAP), otros ligando de tipo BINAP, JosiPhos, otros ligandos de tipo JosiPhos, PhanePhos, Syn-Phos, DifluoroPhos, SegPhos, P-Phos, TunePhos, 2,4-bis(difenilfosfina)pentano y PHox. Las reacciones de arilación de Heck llevadas a cabo utilizando catalizadores de paladio quirales pueden permitir obtener dihidrofuranilnitrobenceno(s) (VIIIa) y/o (VIIIb) enantioméricamente enriquecidos, donde R es H o F. En algunas realizaciones, el exceso enantiomérico de dihidrofuranilnitrobenceno(s) (VIIIa) y/o (VIIIb) puede estar comprendido entre aproximadamente un 5-100%, aproximadamente un 10-100%, aproximadamente un 20-100%, aproximadamente un 30-100%, aproximadamente un 40-100%, aproximadamente un 50-100%, aproximadamente un 60-100%, aproximadamente un 70-100%, aproximadamente un 80-100%, aproximadamente un 85-100%, aproximadamente un 90-100%, aproximadamente un 91-100%, aproximadamente un 92-100%, aproximadamente un 93-100%, aproximadamente un 94-100%, aproximadamente un 95-100%, aproximadamente un 96-100%, aproximadamente un 97-100%, aproximadamente un 98-100%, aproximadamente un 99-100% o aproximadamente un 100%. Por lo tanto, cualquier compuesto quiral derivado del compuesto o los compuestos enantioméricamente enriquecidos de fórmula (VIIIa) y/o (VIIIb) también puede contener un exceso de uno de los dos enantiómeros del compuesto.

La base utilizada en la reacción de arilación de Heck puede ser cualquier base adecuada conocida por los expertos en la técnica. Los ejemplos de bases adecuadas para la reacción de arilación de Heck entre el bromonitrobenceno (IX) y el 2,3-dihidrofurano incluyen el carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, bicarbonato de sodio, fosfato de potasio, *tert*-butóxido de sodio, *tert*-butóxido de potasio, trietilamina, diisopropiletilamina, 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno, dicitlohexilamina, dicitlohexilmetilamina, 2,6-lutidina, acetato de sodio y acetato de potasio.

El disolvente utilizado para la reacción de arilación de Heck puede ser cualquier disolvente adecuado conocido por los expertos en la técnica. Los ejemplos de disolventes adecuados para la reacción de arilación de Heck entre el bromonitrobenceno (IX) y el 2,3-dihidrofurano incluyen el 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, tolueno, *N,N*-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, acetonitrilo y *N,N*-dimetilacetamida.

La reacción de arilación de Heck se puede llevar a cabo a cualquier temperatura adecuada comprendida entre 0 °C y 200 °C. En algunas realizaciones, la reacción se puede llevar a cabo entre 50 y 150 °C. En otras realizaciones, la reacción se puede llevar a cabo entre 75 y 125 °C. En realizaciones adicionales, la reacción se puede llevar a cabo entre 90 y 110 °C.

En el paso B, uno de los dihidrofuranilnitrobencenos (VIIIa) y (VIIIb), o una mezcla de los dihidrofuranilnitrobencenos (VIIIa) y (VIIIb), donde R es H o F, se trata con hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador de un metal de transición y una base. Con la hidrogenación catalítica del sustituyente nitro aromático y el doble enlace del sustituyente dihidrofuranilo se obtiene la tetrahidrofuranilaniina (VII), donde R es H o F.

El catalizador de un metal de transición utilizado en la reacción de hidrogenación catalítica puede ser cualquier catalizador adecuado conocido por los expertos en la técnica. Los ejemplos de catalizadores de metales de transición adecuados para la hidrogenación catalítica de los dihidrofuranilnitrobencenos (VIIIa) y (VIIIb) incluyen paladio sobre carbono, platino sobre carbono, óxido de platino, etc.

La base utilizada en la reacción de hidrogenación catalítica puede ser cualquier base adecuada conocida por los expertos en la técnica. Los ejemplos de bases adecuadas para la hidrogenación catalítica de los dihidrofuranilnitrobencenos (VIIIa) y (VIIIb) incluyen carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, bicarbonato de sodio, fosfato de potasio, trietilamina, diisopropiletilamina y otras bases de tipo amina tales como piridina, 2,6-lutidina, dicitlohexilmetilamina, pirrolidina y metilpirrolidina.

La hidrogenación catalítica se puede llevar a cabo en cualquier disolvente adecuado conocido por los expertos en la técnica. Los ejemplos de disolventes adecuados para la hidrogenación catalítica de los dihidrofuranilnitrobencenos (VIIIa) y (VIIIb) incluyen metanol, etanol, isopropanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, acetato de etilo, hexano y tolueno y cualesquiera mezclas de estos.

La reacción de hidrogenación catalítica se puede llevar a cabo a cualquier temperatura adecuada comprendida entre

-50 y 100 °C. En algunas realizaciones, la reacción se puede llevar a cabo entre 0 y 50 °C. En otras realizaciones, la reacción se puede llevar a cabo entre 10 y 40 °C. En realizaciones adicionales, la reacción se puede llevar a cabo entre 20 y 30 °C.

5 La reacción de hidrogenación catalítica se puede llevar a cabo a cualquier presión de hidrógeno adecuada comprendida entre 15 psi y 100 psi. En algunas realizaciones, la reacción se puede llevar a cabo entre 20 y 55 psi. En otras realizaciones, la reacción se puede llevar a cabo a una presión entre 25 y 50 psi. En realizaciones adicionales, la reacción se puede llevar a cabo (XI) entre 30 y 45 psi.

10 En el paso C, la tetrahidrofuranililina (VII), donde R es H o F, se trata con un agente de bromación adecuado en un disolvente aprótico polar adecuado. Con la bromación de la posición *para* de la tetrahidrofuranililina (VII) se obtiene la bromoanilina (VI), donde R es H o F.

El agente de bromación utilizado en la reacción de bromación puede ser cualquier agente de bromación adecuado conocido por los expertos en la técnica. Los ejemplos de agentes de bromación adecuados para la bromación de la tetrahidrofuranililina (VII) incluyen *N*-bromosuccinimida, bromuro y bromamina-T.

15 El disolvente utilizado en la reacción de bromación puede ser cualquier disolvente aprótico polar adecuado conocido por los expertos en la técnica. Los ejemplos de disolventes adecuados para la bromación de tetrahidrofuranililina (VII) incluyen acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, hexametilfosfóricotriamida (HMPA) y mezclas de los disolventes anteriores con disolventes etéreos tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,4-dioxano 1,2-dimetoxietano y éter *tert*-butil metílico.

20 La reacción de bromación se puede llevar a cabo a cualquier temperatura adecuada comprendida entre -78 y 75 °C. En una realización, la reacción se lleva a cabo entre -50 y 50 °C. En otra realización, la reacción se lleva a cabo entre -35 y 35 °C. En otra realización más, la reacción se lleva a cabo entre -20 y 10 °C.

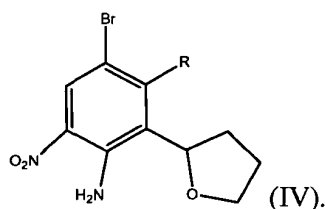
25 En el paso D, el compuesto de fórmula (VI) se nitra para producir el compuesto de fórmula (IV). El grupo amino del compuesto de fórmula (VI), donde R es H o F, se puede proteger utilizando cualquiera de los diferentes grupos protectores disponibles. Los ejemplos de grupos protectores de aminas convencionales incluyen grupos alcóxicarbonilo (p. ej., *tert*-butoxicarbonilo, conocido como BOC), 1,1-dioxobenzo[6]tiofenometoxicarbonilo (Bsmoc), alcóxicarbonilo sustituido (tal como grupos alcóxicarbonilos halogenados tales como 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo), *tert*-butilsulfonilo (BUS), cicloalcóxicarbonilo, cicloalcóxicarbonilo, alquenoiloxicarbonilo y arilalcóxicarbonilo. Algunos ejemplos de estos grupos protectores son el etoxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, aliloxicarbonilo, 1-adamantiloxicarbonilo, *t*-butiloxicarbonilo, *t*-amiloxicarbonilo, 30 benciloxicarbonilo (Cbz), *p*-nitrobenciloxicarbonilo, *p*-metoxibenciloxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo. Otros grupos protectores de nitrógeno incluyen grupos acilo, tales como el formilo, acetilo, propionilo, pivaloilo, *t*-butilacetilo, 2-cloroacetilo, 2-bromoacetilo, trifluoroacetilo, tricloroacetilo, ftalilo, *o*-nitrofenoxiacetilo,  $\alpha$ -clorobutirilo, benzoílo, 4-clorobenzoílo, 4-bromo benzoílo y 4-nitrobenzoílo. Se describen esquemas de protección de aminas adicionales en Green, T.W. y Wuts, P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc. págs. 494-653 (1999).

35 El compuesto con el N protegido de fórmula (VI) se nitra utilizando diversos agentes de nitración conocidos por los expertos en la técnica. Se puede utilizar cualquier reactivo que, en las condiciones apropiadas, pueda introducir un grupo nitro en el anillo fenilo del compuesto de fórmula (VI). Se pueden encontrar ejemplos de métodos de nitración en March, Advanced Organic Chemistry, John Wiles & Sons, 2001, págs. 696-699, cuyos contenidos se incorporan a la presente por referencia.

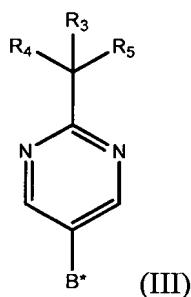
40 En una realización, el agente de nitración puede ser una mezcla de anhídrido trifluoroacético y una sal de nitrato. En esta realización, se puede utilizar una cantidad en exceso de anhídrido trifluoroacético para proteger el grupo amino del compuesto de fórmula (VI). Al paso de protección sigue la adición de una sal de nitrato para generar una mezcla de nitración *in situ*. Por ejemplo, se puede añadir nitrato de amonio para generar un agente de nitración activo. En algunas realizaciones, se puede añadir el nitrato de amonio en porciones pequeñas a una temperatura de aproximadamente 30 °C, teniendo cuidado de que la temperatura permanezca entre 30 y 40 °C. Como alternativa, el compuesto con el N protegido de fórmula (VI) se puede hacer reaccionar con una mezcla de un ácido fuerte y una sal de nitrato. Por ejemplo, se puede utilizar una mezcla de ácido trifluoroacético y NH<sub>4</sub>NO<sub>3</sub> para nitrar el compuesto con el N protegido de fórmula (VI).

45 Otros agentes de nitración incluyen otros nitratos inorgánicos, nitratos orgánicos, nitrato de plata/óxido de trifenilfosfina/bromuro, nosilatos de un lantánido, *N*-nitropiridinio y sales de quinolinio, y ácido nítrico. También es posible nitrar el compuesto de fórmula (VI) sin proteger en primer lugar la anilina. En una realización particular el compuesto de fórmula (VI) se puede hacer reaccionar con un agente de nitración a una temperatura comprendida entre 0 °C y 50 °C, entre 5 °C y 50 °C, entre 10 °C y 50 °C, entre 15 °C y 50 °C, entre 20 °C y 50 °C, entre 22 °C y 50 °C, entre 24 °C y 45 °C, entre 25 °C y 45 °C, entre 27 °C y 45 °C, entre 28 °C y 45 °C, entre 28 °C y 44 °C, entre 28 °C y 43 °C, entre 28 °C y 42 °C, entre 30 °C y 45 °C, entre 30 °C y 44 °C, entre 30 °C y 43 °C o entre 30 °C y 42 °C.

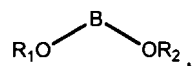
- 5 El compuesto con el N protegido nitrado de fórmula (VI) se puede desproteger utilizando cualquier método conocido por los expertos en la técnica. Por ejemplo, un compuesto donde el N está protegido con trifluorometilcarbonilo de fórmula (VI) se puede desproteger calentado a reflujo el compuesto con el N protegido en una solución de un ácido fuerte tal como H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> o HCl. Además, cuando R = H, la desprotección se puede lograr calentando a reflujo el compuesto con el N protegido en presencia de una base, tal como hidróxido de sodio, carbonato de potasio o acetato de sodio. Tras la finalización del paso D, el compuesto de fórmula (VI) de la presente solicitud proporciona un compuesto de fórmula (IV):



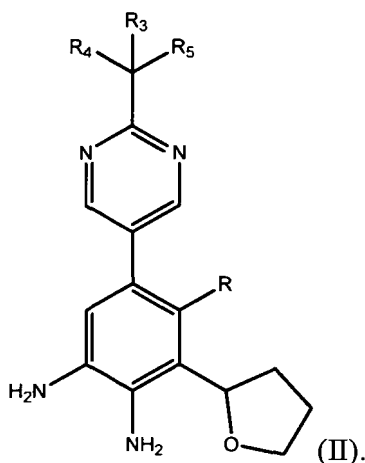
- 10 En el paso E, el compuesto de fórmula (IV) se somete a una reacción de acoplamiento de tipo Suzuki con un derivado de un ácido borónico de fórmula (III):



en presencia de un catalizador de paladio, donde cada uno de los componentes R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> es independientemente un grupo hidroxilo protegido opcionalmente o un alquilo sustituido opcionalmente, y B\* es

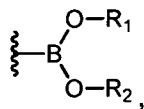


- 15 siendo cada uno de los componentes R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> independientemente alquilo o H, o formando OR<sub>1</sub> y OR<sub>2</sub> junto con el átomo de B al que están unidos un anillo de 5, 6 o 7 miembros sustituido opcionalmente; o BF<sub>3</sub>X, donde X es un catión monovalente. El producto de la reacción de acoplamiento de tipo Suzuki se somete a hidrogenación catalítica, y se obtiene el compuesto de fórmula (II), donde R es H o F y cada uno de los componentes R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> es independientemente un grupo hidroxilo protegido opcionalmente o un alquilo sustituido opcionalmente:



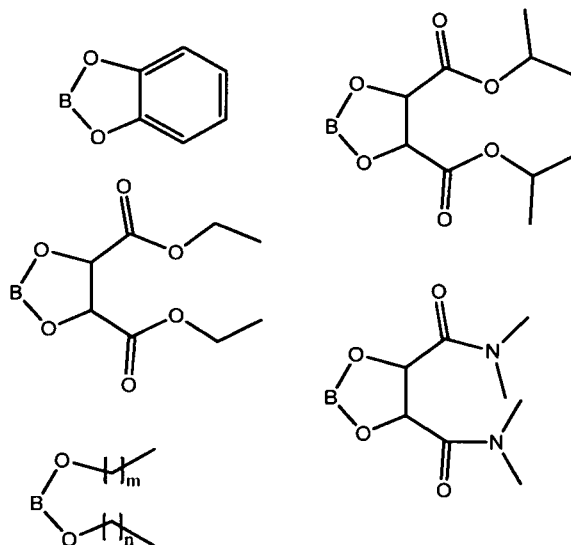
Tal como se utiliza en la presente, la expresión “derivado de un ácido borónico” se refiere a ácidos borónicos, ésteres de boronato y trifluoroboratos. Los ácidos borónicos y ésteres de boronato incluyen cualquier compuesto de

boro que contiene el grupo:



siendo  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  independientemente alquilo o H, o formando  $\text{OR}_1$  y  $\text{OR}_2$  junto con el átomo de B al que están unidos un anillo de 5, 6 o 7 miembros sustituido opcionalmente.

5 Los ejemplos de ésteres de boronato cíclicos incluyen los siguientes anillos formados por  $\text{OR}_1$ ,  $\text{OR}_2$  y el átomo de B del compuesto de fórmula (III):

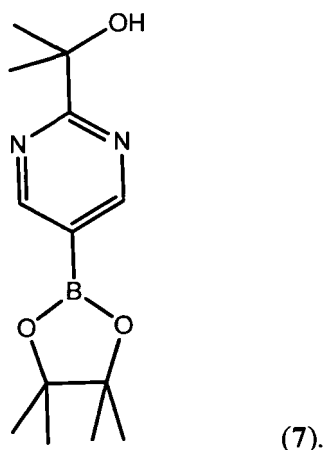


10 El compuesto 7 es un éster de boronato específico. Estos ejemplos de los derivados de ácidos borónicos son simplemente ejemplos de variaciones posibles en el patrón de sustitución de  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$ . El experto en la técnica puede identificar muchas modificaciones posibles adicionales y en esta solicitud se contemplan todas esas modificaciones siempre que las modificaciones no interfieran con la reacción de acoplamiento catalizada por paladio entre los compuestos de fórmulas (III) y (IV).

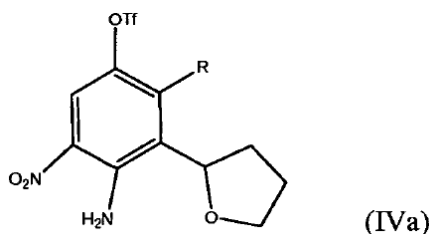
Los trifluoroboratos incluyen cualquier compuesto de boro que contiene el grupo  $-\text{BF}_3\text{X}$ , donde X es cualquier catión monovalente. En algunas realizaciones, X puede ser  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Rb}^+$  o  $\text{Cs}^+$ .

15 Cada uno de los componentes  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$  y  $\text{R}_5$  de los compuestos de fórmulas (II) y (III) puede ser independientemente un grupo hidroxilo o un grupo alquilo sustituido opcionalmente donde el grupo hidroxilo puede estar protegido con cualquiera de los grupos protectores conocidos por los expertos en la técnica. En una realización, cada uno de los componentes  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$  y  $\text{R}_5$  es un grupo hidroxilo o un grupo alquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ . En una realización particular, cada uno de los componentes  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$  y  $\text{R}_5$  puede ser independientemente metilo, etilo, propilo, isopropilo o hidroxilo.

En una realización, el compuesto de fórmula (III) tiene la siguiente estructura:



Esta solicitud también contempla utilizar un pseudohaluro (p. ej., triflato) en lugar del grupo bromo en el compuesto de fórmula (IV):



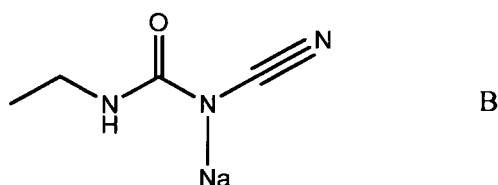
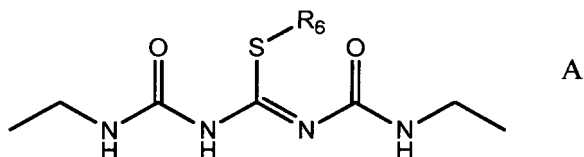
- 5 También se puede utilizar cualquier otro grupo saliente que no interfiera con la reacción de acoplamiento. Otros grupos salientes incluyen cloro, yodo, tosilato y mesilato.

El catalizador de paladio utilizado en la reacción de acoplamiento de tipo Suzuki entre los compuestos de fórmulas (III) y (IV) puede ser cualquier catalizador de paladio adecuado conocido por los expertos en la técnica. Los ejemplos de catalizadores de Pd adecuados para la reacción de acoplamiento de tipo Suzuki entre compuestos de fórmulas (III) y (IV) incluyen los complejos de Pd(II), Pd(I) y Pd(0). En una realización, el complejo de Pd(II) adecuado para la presente solicitud tiene la fórmula genérica  $PdX_2(\text{fosfina})_2$  donde X es un grupo cargado negativamente monovalente tal como un grupo haluro y la fosfina tal como se utiliza aquí se refiere a la clase de compuestos en los que uno, dos o tres átomos de hidrógeno del compuesto  $PH_3$  se reemplazan con un número correspondiente de grupos tales como fenilo (Ph), ciclohexilo (Cy), *tert*-butilo (tBu) o isopropilo (iPr). Los ejemplos de ligandos de tipo fosfina adecuados para los catalizadores de Pd de la presente solicitud incluyen la di-*tert*-butilmetilfosfina, di-*tert*-butilneopentilfosfina, dicitclohexil-(2-metilfenil)fosfina, dicitclohexil-(2,4,6-trimetilfenil)fosfina, triciclopentilfosfina, *tert*-butildifenilfosfina, ciclohexildifenilfosfina, tris(4-clorofenil)fosfina, bencilidifenilfosfina, tri(*m*-tolil)fosfina, tris(4-metoxifenil)fosfina, 1,3-bis(difenilfosfino)propano (dppp), 1,2-bis(difenilfosfino)etano (dppe), 1,4-bis(difenilfosfino)butano (dppb), *meso*-2,4-bis(difenilfosfino)pentano (mbdpp) y 1,3-bis(diisopropilfosfino)propano (dipp). En otra realización, los catalizadores de Pd adecuados para la reacción de arilación de Heck incluyen  $PdCl_2(PPh_3)_2$ ,  $PdCl_2(PCy_3)_2$ ,  $PdCl_2(PiPr_3)_2$ ,  $PdCl_2(PhCN)_2$ ,  $Pd(N,N\text{-dimetil } \beta\text{-alaninato})_2$ ,  $PdCl_2\{PR_2(Ph-R')\}_2$  donde R es *tert*-butilo y R' es el grupo 4-dimetilamino, bis(dibencilidenoacetona)paladio(II), acetato de paladio(II),  $PdCl_2(\text{bis-hidrazona})$ , dicloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno](3-cloropiridil)paladio(II), dicloruro de di(2-piridil)metanol paladio, 1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) ( $Pd(dppf)Cl_2$ ), (NHC)Pd(alil)Cl donde NHC es un carbeno *N*-heterocíclico tal como *N,N'*-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno, *N,N'*-bis(2,6-diisopropilfenil)-4,5-dihidroimidazol-2-ilideno, *N,N'*-bis(2,4,6-trimetilfenil)-imidazol-2-ilideno y *N,N'*-bis *tert*-butilimidazol-2-ilideno. En algunas realizaciones, uno o más ligandos de Pd se pueden enlazar a un sustrato tal como una partícula. Los ejemplos de este tipo de catalizadores incluyen  $(Ar'Ph_2P)_2PdCl_2$  donde el grupo Ar' es parte de un polímero de modo que el catalizador es un catalizador de paladio polimérico. En otra realización, los complejos de Pd(0) útiles en la presente solicitud incluyen  $Pd(\text{fosfina})_4$  (p. ej.,  $Pd(PPh_3)_4$ ,  $Pd(PCy_3)_4$ ,  $Pd(PiPr_3)_4$ ,  $Pd(tBu_3P)_2$  y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0). En otra realización más, los catalizadores de Pd(I) útiles en la presente solicitud incluyen  $Pd_2X_2(\text{fosfina})_2$ , donde X es un anión monovalente tal como un haluro. Los ejemplos de catalizadores de Pd(I) de este tipo incluyen  $Pd_2Br_2(tBu_3P)_2$ .

- 35 El producto de la reacción de acoplamiento de Suzuki se somete a hidrogenación catalítica en las condiciones

expuestas para el paso B.

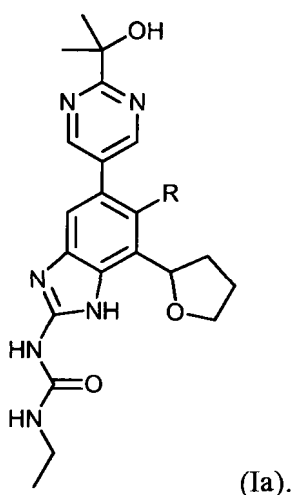
En el paso F, el compuesto de fórmula (II) se trata con un compuesto de fórmula A o B para obtener el compuesto bencimidazólico de fórmula (I).



5

R<sub>6</sub> puede ser un grupo *p*-nitrobencilo, bencilo o alquilo sustituido opcionalmente. En realizaciones particulares, R<sub>6</sub> es metilo o etilo.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) tiene la siguiente fórmula:



10 El compuesto de fórmula (Ia) contiene un centro quiral en el C-2 del anillo tetrahidrofurilo. Como tal, el compuesto de fórmula (Ia) puede ser una mezcla racémica o puede contener un exceso de uno de los dos enantiómeros del compuesto.

Una mezcla racémica del compuesto de fórmula (Ia) puede enriquecerse enantioméricamente utilizando cualquier método conocido por los expertos en la técnica. Los ejemplos de métodos de enriquecimiento enantiomérico conocidos en la técnica incluyen la conversión de los enantiómeros en diastereómeros y la utilización de diferentes propiedades físicas de los diastereómeros para separar los enantiómeros, enriqueciendo un enantiómero. En algunas realizaciones, la mezcla racémica (o una mezcla enriquecida en un enantiómero en la cual se desea incrementar el exceso enantiomérico) del compuesto de fórmula (Ia) puede enriquecerse enantioméricamente utilizando cromatografía en columna preparativa adecuada para aislar un enantiómero puro o enantioméricamente enriquecido a partir de una mezcla racémica o a partir de una mezcla enantioméricamente enriquecida en la cual se desea un mayor enriquecimiento enantiomérico. En las realizaciones en las que se enriquece enantioméricamente una mezcla enantiomérica, el exceso enantiomérico de uno de los dos enantiómeros puede estar comprendido entre aproximadamente un 5-100%, aproximadamente un 10-100%, aproximadamente un 20-100%, aproximadamente un 30-100%, aproximadamente un 40-100%, aproximadamente un 50-100%, aproximadamente un 60-100%, aproximadamente un 70-100%, aproximadamente un 80-100%, aproximadamente un 85-100%, aproximadamente

15  
20  
25

un 90-100%, aproximadamente un 91-100%, aproximadamente un 92-100%, aproximadamente un 93-100%, aproximadamente un 94-100%, aproximadamente un 95-100%, aproximadamente un 96-100%, aproximadamente un 97-100%, aproximadamente un 98-100%, aproximadamente un 99-100% o aproximadamente un 100%..

5 Los compuestos que contienen uno o más grupos hidroxilo protegidos se pueden preparar utilizando métodos conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos de esquemas de protección de grupos hidroxilo se describen en Green, T.W. y Wuts, P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc. págs. 17-245 (1999).

10 El término "alquilo" tal y como se utiliza en la presente se refiere tanto a los restos de cadenas lineales como ramificadas de hasta diez carbonos. Los ejemplos de grupos alquilo adecuados para la presente solicitud incluyen grupos alquilo C<sub>1-12</sub> ramificados y de cadena lineal. Tal como se utiliza en la presente, la expresión "cadena alquilo corta" se refiere a una cadena alquilo de hasta 4 átomos de carbono. Tal como se utiliza en la presente, la expresión "una cadena alquilo media" se refiere a una cadena alquilo que tiene 5-7 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, 3-pentilo, hexilo y octilo, que pueden estar sustituidos opcionalmente.

15 Los grupos arilo adecuados para los métodos de la presente solicitud incluyen arilo C<sub>6-14</sub>, preferentemente arilo C<sub>6-10</sub>. Los grupos arilo C<sub>6-10</sub> típicos incluyen grupos fenilo, naftilo, fenantrenilo, antraceno, indenilo, azuleno, bifenilo, bifenileno y fluorenilo.

20 El término "carbociclo" tal y como se utiliza en la presente incluye grupos carbocíclicos parcialmente saturados y cicloalquilo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo son los cicloalquilo C<sub>3-7</sub>. Los grupos cicloalquilo típicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

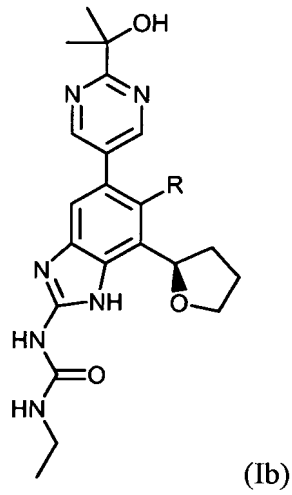
25 El término "heterociclo" tal y como se utiliza en la presente se refiere a un sistema anular monocíclico de 3-7 miembros o bicíclico de 7-10 miembros saturado o parcialmente saturado. El sistema anular de un heterociclo puede constar de átomos de carbono y entre uno y cuatro heteroátomos seleccionados a partir del grupo constituido por O, N y S, donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar oxidados, el nitrógeno puede estar cuaternizado y donde el anillo heterocíclico puede estar sustituido en un carbono o en un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable.

30 Los sustituyentes opcionales en un alquilo, arilo, carbociclo saturado o insaturado y heterociclo saturado o insaturado incluyen uno o más de los siguientes: halo, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>4-7</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, (arilo C<sub>6-10</sub>)(alquilo C<sub>1-6</sub>), (arilo C<sub>6-10</sub>)(alqueno C<sub>2-6</sub>), (arilo C<sub>6-10</sub>)(alquino C<sub>2-6</sub>), hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, nitro, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, ciano, acilamino C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, sulfanilo, sulfonilo, sulfóxido, aciloxi C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> y carboxi.

35 A menos que se afirme lo contrario, las estructuras representadas en la presente también se pretende que incluyan todas las formas estereoquímicas de la estructura; es decir, las configuraciones *R* y *S* para cada centro asimétrico. Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos únicos así como las mezclas enantioméricas y diastereoméricas de los presentes compuestos están dentro del alcance de la solicitud. Las formas marcadas isotópicamente de los compuestos representados en la presente, donde uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o el número másico que está normalmente presente en la naturaleza, también están dentro del alcance de esta invención. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar a los compuestos de la invención incluyen los isótopos de hidrógeno, carbono, oxígeno y flúor tales como <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>18</sup>O y <sup>17</sup>O. Estos compuestos radiomarcados, y marcados isotópicamente de otra manera, son útiles, por ejemplo, como herramientas de investigación o inhibidores de la girasa y/o topoisomerasa IV con un perfil terapéutico mejorado.

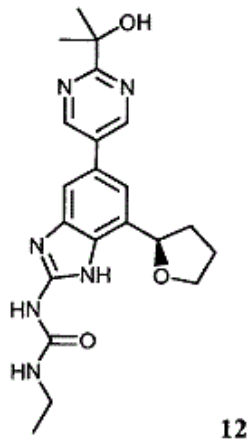
En una realización, los compuestos de fórmula (I) incluyen compuestos de fórmula (Ib)





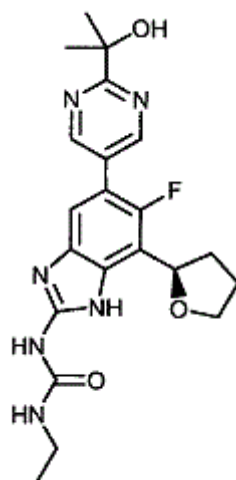
donde R es H o F.

En otra realización, los compuestos de fórmula (I) incluyen los compuestos 12 y 23 expuestos a continuación:



5

(*R*)-1-etil-3-(5-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il)-7-(tetrahidrofuran-2-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)urea o una sal farmacéuticamente aceptable de esta; y



23

(*R*)-1-etil-3-(6-fluoro-5-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il)-7-(tetrahidrofuran-2-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

- 5 Aunque es eficaz como base libre, el compuesto de fórmula (I) se puede administrar como sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de fórmula (I) se pueden convertir en sus sales de adición con ácido correspondientes utilizando métodos muy conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos de sales de adición con ácido atóxicas del compuesto de fórmula (I) que contienen aniones farmacéuticamente aceptables incluyen las sales con acetato, bencenosulfonato (también conocido como besilato), benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edentato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, dihidrocloruro, edetato, edisilato, 10 estolato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsaninato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, metanosulfonato (también conocido como mesilato), metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nictinato, nitrato, pamoato (embonato), pantotenato, fosfato, difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, bisulfato, tanato, tartrato, teoclato, *p*-toluenosulfonato (también conocido como tosilato) y triyoduro.
- 15 Una realización de esta solicitud se refiere a un método para tratar una infección bacteriana en un mamífero que lo necesite, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

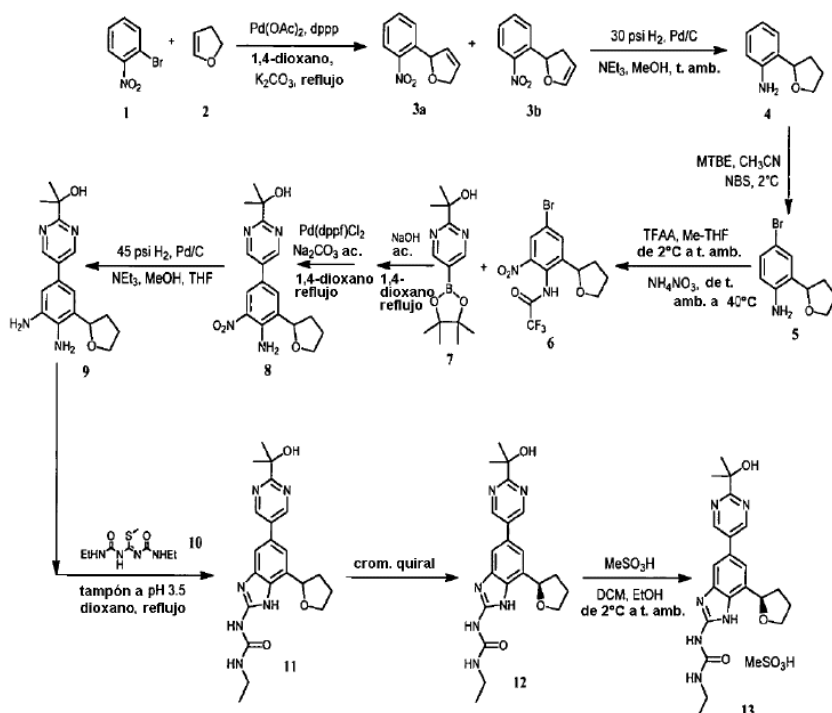
Con el fin de que esta solicitud se entienda totalmente, se exponen los siguientes ejemplos. Estos ejemplos tienen fines ilustrativos únicamente y no se debe interpretar que limitan el alcance de la invención de ninguna manera.

## 20 **EJEMPLOS**

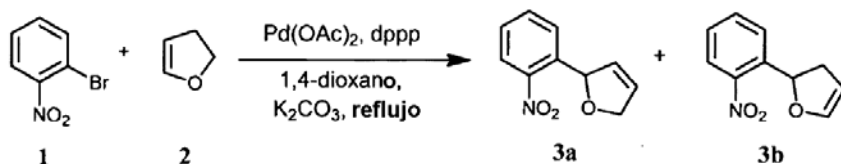
### **EJEMPLO 1: RUTA PARA LA SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS 11, 12 Y 13**

El Esquema 2 proporciona un método para preparar los Compuestos 11, 12 y 13.

## Esquema 2



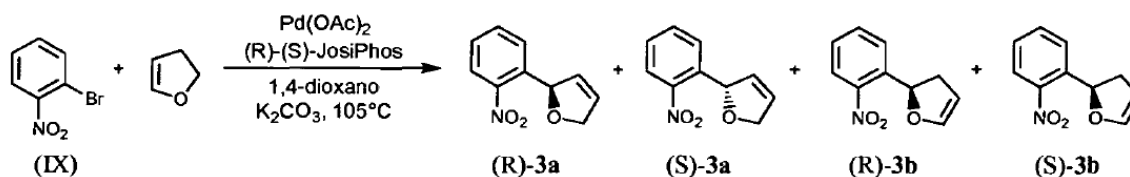
## Ejemplo 1.a

Preparación de 2-(2-nitrofenil)-2,5-dihidrofurano (**3a**) y 2-(2-nitrofenil)-2,3-dihidrofurano (**3b**)

- 5 Se mezclaron 1-bromo-2-nitrobenceno (**1**) (600 g, 99%, 2.491 mol, Alfa Aesar A11686), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (62.50 g, 97%, 147.0 mmol, Alfa Aesar A12931), 1,4-dioxano (2.970 L, Sigma-Aldrich 360481), carbonato de potasio (812.9 g, 5.882 mol, JT-Baker 301201) y 2,3-dihidrofurano (**2**) (1.041 kg, 99%, 1.124 L, 14.70 mol, Aldrich 200018) en un recipiente de reacción. Se burbujeó una corriente de nitrógeno a través de la mezcla en agitación durante 4 h, seguido por la adición de acetato de paladio (II) (16.51 g, 73.52 mmol, Strem 461780) y a continuación se desoxigenó durante otros 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a refluxo en nitrógeno durante toda la noche (el RMN de una alícuota tratada mostrando un consumo total del arilbromuro). Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara, se diluyó con hexano (1 L), se filtró a través de un lecho pequeño de Florisil® (500 g, -200 mesh) y se eluyó con EtOAc. Se concentró el filtrado a presión reducida (el 2-(2-nitrofenil)-2,3-dihidrofurano (**3b**) es volátil a alto vacío y puede ser algo inestable a temperatura ambiente) para proporcionar una mezcla de (**3a**) y (**3b**) en forma de un aceite marrón oscuro (654.0 g). Se almacenó el material crudo en la nevera y se utilizó posteriormente sin una purificación adicional.
- 10
- 15

## Ejemplo 1.a.1

Preparación asimétrica de 2-(2-nitrofenil)-2,5-dihidrofurano (**3a**) y 2-(2-nitrofenil)-2,3-dihidrofurano (**3b**)



Se mezclaron en un tubo de reacción 1-bromo-2-nitrobenzono (50.0 mg, 98%, 0.2426 mmol, Aldrich 365424), carbonato de potasio (67.1 mg, 0.4852 mmol, JT-Baker 301201), el aducto en etanol de (R)-(-)-1-[(S)-2-(difenilfosfino)ferrocenil]etilidiciclohexilfosfina ((R)-(S)-Josiphos, 7.8 mg, 0.01213 mmol, Strem 261210), 2,3-dihidrofurano (1.0 mL, 99%, 13.08 mmol, Aldrich 200018) y 1,4-dioxano (0.98 mL). Se burbujeó una corriente de nitrógeno a través de la mezcla en agitación durante 20 minutos y a continuación se añadió acetato de paladio (II) (1.36 mg, 0.006065 mmol, Strem 461780). Se selló el tubo y se agitó la mezcla de reacción a 105 °C durante toda la noche. El HPLC de la mezcla de reacción cruda mostró un consumo casi completo del bromuro de arilo y la formación de una mezcla 1:1 de 2-(2-nitrofenil)-2,5-dihidrofurano (**3a**) y 2-(2-nitrofenil)-2,3-dihidrofurano (**3b**). Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara, se diluyó con hexano (2 mL), se filtró y se lavó con acetato de etilo. Se concentró el filtrado en un evaporador rotatorio para obtener un aceite marrón (51 mg). El material no se colocó a alto vacío debido a problemas de estabilidad y volatilidad. Se determinó por análisis de <sup>1</sup>-RMN que la mezcla de reacción cruda fue una mezcla 1:1 de (**3a**) y (**3b**). Se purificó el aceite por cromatografía en gel de sílice eluyendo con de un 0 a un 38% de EtOAc en hexano (o de un 0 a un 100% de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> en hexano) para obtener muestras puras de (**3a**) y (**3b**). Los datos analíticos para estas muestras fueron tal y como sigue:

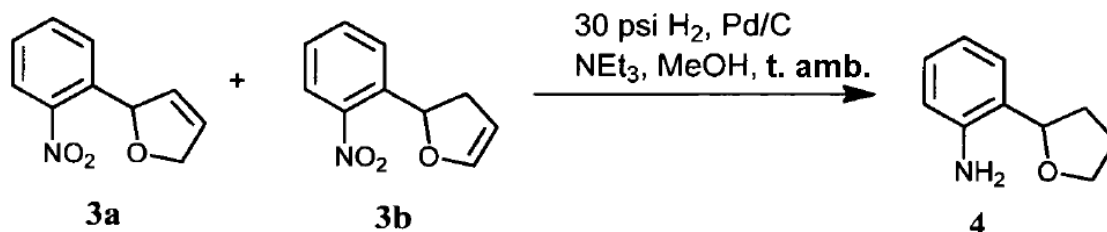
Se obtuvo 2-((2-nitrofenil)-2,5-dihidrofurano (**3a**) en forma de un sólido amarillo (97% de pureza por HPLC, 97.0% de ee): LCMS (columna C18, se eluye con un gradiente de un 10-90% de MeOH/agua desde 3-5 minutos con ácido fórmico como modificador) M+1: 192.05 (3.40 min); tiempo de retención en HPLC de 4.2 min (columna YMC ODS-AQ 150 x 3.0 mm, se eluye con un gradiente de un 10-90% de CH<sub>3</sub>CN/agua durante 8 minutos con un 0.1% de TFA como modificador y un caudal de 1 mL/min); tiempo de retención en HPLC quiral analítico de 7.4 min (enantiómero mayoritario) y 8.1 min (enantiómero minoritario), eluyendo con un 10% de iPrOH /hexano en una columna CHIRALCEL® OJ® 4.6 x 250 mm con un caudal de 1 mL/min a 30°C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 6.37 - 6.30 (m, 1H), 6.11 - 6.06 (m, 1H), 6.04 - 5.98 (m, 1H), 5.02 - 4.83 (m, 2H) ppm; <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 146.97, 139.11, 133.95, 129.58, 128.10, 128.09, 126.78, 124.38, 84.28, 76.42 ppm; <sup>13</sup>C DEPT RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 133.95 (CH), 129.58 (CH), 128.10 (CH), 128.09 (CH), 126.78 (CH), 124.38 (CH), 84.28 (CH), 76.42 (CH<sub>2</sub>) ppm.

Se obtuvo 2-(2-nitrofenil)-2,3-dihidrofurano (**3b**) en forma de un aceite amarillo (79-90% de pureza por HPLC, 44.0% de ee): LCMS (columna C18, se eluye con un gradiente de un 10-90% de MeOH/agua desde 3-5 minutos con ácido fórmico como modificador) M+1: 192.05 (3.72 min); tiempo de retención en HPLC de 4.8 min (columna YMC ODS-AQ 150 x 3.0 mm, se eluye con un gradiente de un 10-90% de CH<sub>3</sub>CN/agua durante 8 minutos con un 0.1% de TFA como modificador y un caudal de 1 mL/min); tiempo de retención en HPLC quiral analítico de 5.96 min (enantiómero mayoritario) y 6.35 min (enantiómero minoritario), eluyendo con un 10% de iPrOH/hexano en una columna CHIRALCEL® OJ® 4.6 x 250 mm con un caudal de 1 mL/min a 30°C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.08 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 1H), 6.50 (c, J = 2.4 Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 10.9, 7.4 Hz, 1H), 4.95 (c, J = 2.5 Hz, 1H), 3.46 - 3.35 (m, 1H), 2.50 - 2.39 (m, 1H) ppm; <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 146.60, 144.98, 139.73, 133.93, 128.07, 127.11, 124.85, 99.29, 78.45, 38.29 ppm; <sup>13</sup>C DEPT RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 144.98 (CH), 133.93 (CH), 128.07 (CH), 127.11 (CH), 124.85 (CH), 99.29 (CH), 78.45 (CH), 38.29 (CH<sub>2</sub>) ppm.

**3a** y **3b** se sometieron al paso de reducción para obtener la 2-tetrahidrofuran-2-ilanilina (**4**) tal y como se expone en el Ejemplo 1.b (a continuación). El análisis de este material reveló que tanto **3a** como **3b** se formaron junto con el mismo enantiómero mayoritario con un ee global de un 70%. Se desconoce si la esteoquímica absoluta del enantiómero mayoritario fue (R) o (S).

#### Ejemplo 1.b

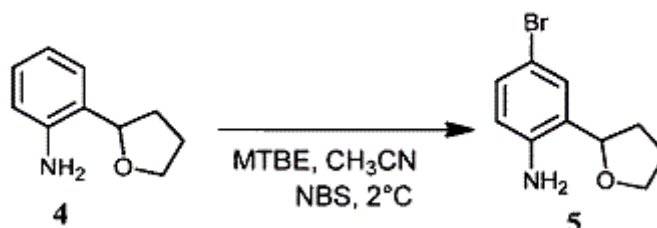
#### Preparación de 2-tetrahidrofuran-2-ilanilina (**4**)



Se colocó paladio sobre carbono al 5% (16.3 g, 50% húmedo, 3.83 mmol, Aldrich 330116) en una botella Parr en nitrógeno, y a continuación MeOH (100 mL, JT-Baker 909333). La mezcla cruda de 2-(2-nitrofenil)-2,5-dihidrofurano y 2-(2-nitrofenil)-2,3-dihidrofurano (**3a** y **3b**) (163 g) disuelta en MeOH (389 mL) se añadió a la botella Parr, seguida por NEt<sub>3</sub> (237.6 mL, 1.705 mol, Sigma-Aldrich 471283). Se colocó la botella en un agitador Parr y se saturó con H<sub>2</sub>. Se añadieron 30 psi de H<sub>2</sub> y se agitó la botella hasta que se consumió por completo el material de partida (LCMS y RMN mostraron que la reacción había finalizado). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se filtró a través de Celite™ y se lavó con EtOAc. Se concentró el filtrado en un evaporador rotatorio para proporcionar un aceite marrón. Se repitió la reacción tres veces más a la misma escala y se combinaron los lotes para la purificación. El producto crudo se destiló al vacío (aprox. 15 torr) y se recogió el destilado a 108-129 °C para proporcionar (**4**) en forma de un aceite amarillo pálido transparente (427.9 g, el rendimiento promedio fue de un 84%; 98% de pureza por GCMS). LCMS (columna C18, se eluye con un gradiente de un 10-90% de CH<sub>3</sub>CN/agua durante 5 minutos con ácido fórmico como modificador) M+1: 163.95 (1.46 min). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.15 - 7.04 (m, 2H), 6.77 - 6.62 (m, 2H), 4.85 - 4.77 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.12 - 4.02 (m, 1H), 3.94 - 3.85 (m, 1H), 2.25 - 1.95 (m, 4H) ppm.

#### 15 Ejemplo 1.c

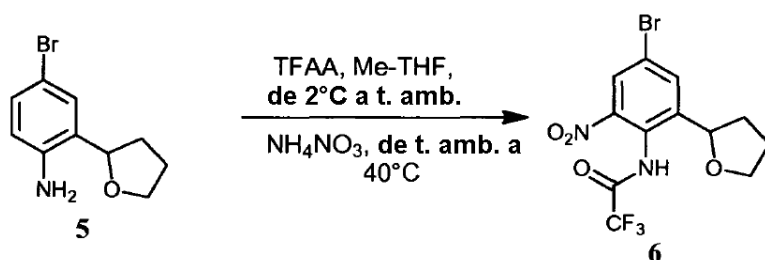
Preparación de 4-bromo-2-tetrahidrofuran-2-ilanilina (**5**).



A una solución agitada de 2-tetrahidrofuran-2-ilanilina (**4**) (53.45 g, 327.5 mmol) en éter *tert*-butil metílico (MTBE, 641.4 mL) y acetonitrilo (213.8 mL) enfriada hasta 2 °C se añadió *N*-bromosuccinimida (NBS, 58.88 g, 99%, 327.5 mmol, Aldrich B81255) en 4 porciones manteniendo la temperatura interna por debajo de aproximadamente 8 °C. La mezcla de reacción se agitó mientras se enfriaba con un baño de agua-hielo durante 30 minutos (RMN de una alícuota tratada mostró un consumo total del material de partida). Se añadió Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> acuoso 1N (330 mL) a la mezcla de reacción, se retiró el baño frío y se agitó durante 20 minutos. La mezcla se diluyó con EtOAc y se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica con NaHCO<sub>3</sub> acuosa saturada (2x), agua, salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró a través de un lecho pequeño de sílice, se eluyó con EtOAc y se concentró a presión reducida para proporcionar (**5**) en forma de un aceite de color ámbar muy oscuro (82.25 g, 77-94% de pureza por HPLC). Se utilizó posteriormente sin una purificación adicional. LCMS (columna C18, se eluye con un gradiente de un 10-90% de CH<sub>3</sub>CN/agua durante 5 minutos con ácido fórmico como modificador) M+1: 242.10 (2.89 min). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.22 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.79 - 4.73 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.10 - 4.01 (m, 1H), 3.93 - 3.85 (m, 1H), 2.26 - 2.13 (m, 1H), 2.12 - 1.97 (m, 3H) ppm.

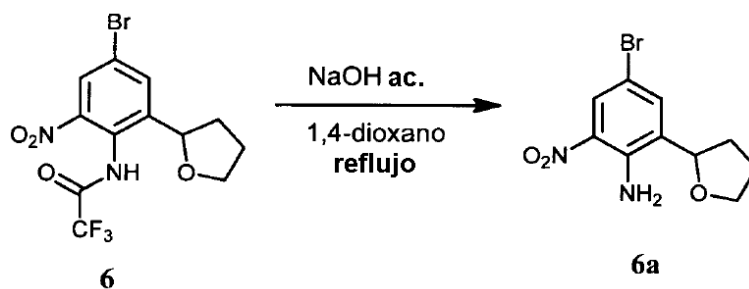
#### Ejemplo 1.d

Preparación de *N*-(4-bromo-2-nitro-6-tetrahidrofuran-2-ilfenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (**6**)



Se añadió lentamente a anhídrido trifluoroacético (455.3 mL, 3.275 mol, Sigma-Aldrich 106232) en agitación a 2 °C 4-bromo-2-tetrahydrofuran-2-ilanilina (**5**) (79.29 g, 327.5 mmol) en forma de un aceite espeso mediante un embudo de adición durante 15 minutos (la temperatura de la reacción se elevó hasta 14 °C). El aceite residual se arrastró con 2-metiltetrahydrofurano anhidro (39.6 mL, Sigma-Aldrich 414247) y se añadió a la mezcla de reacción. Se retiró el baño frío y se añadió nitrato de amonio (34.08 g, 425.8 mmol, Aldrich 467758). La temperatura de la reacción se elevó hasta 40 °C durante aproximadamente 30 minutos y en ese periodo se utilizó un baño de agua fría para controlar la exotermicidad y llevar la reacción a temperatura ambiente. A continuación se retiró el baño frío y se continuó agitando durante otros 40 minutos (el HPLC mostró muy poco material sin nitrar residual). La mezcla de reacción se vertió lentamente en una mezcla en agitación de hielo machacado (800 g). Se recogió el precipitado sólido por filtración, se lavó con agua, NaHCO<sub>3</sub> acuosa saturada (hasta pH 8), agua de nuevo y hexano. El sólido húmedo se secó primero en un horno de convección a 50 °C durante varias horas y a continuación a presión reducida en un horno a 40 °C durante toda la noche para proporcionar (**6**) en forma de un sólido marrón claro (77.86 g, 62% de rendimiento; 98% de pureza por HPLC). LCMS (columna C18, se eluye con un gradiente de un 10-90% de CH<sub>3</sub>CN/agua durante 5 minutos con ácido fórmico como modificador) M+1: 383.19 (3.27 min). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.81 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.88 (dd, *J* = 9.0, 6.5 Hz, 1H), 4.17 - 4.08 (m, 1H), 4.03 - 3.95 (m, 1H), 2.45 - 2.34 (m, 1H), 2.17 - 2.06 (m, 2H), 1.96 - 1.83 (m, 1H) ppm.

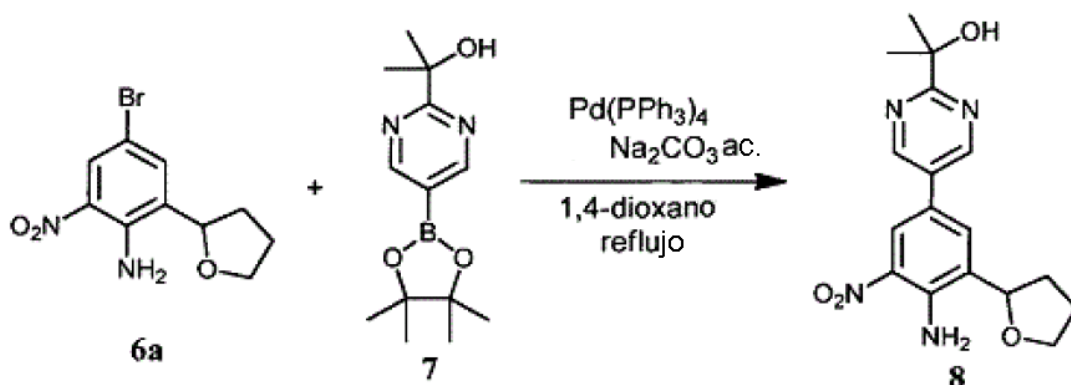
## Ejemplo 1.e

Preparación de 4-bromo-2-nitro-6-tetrahydrofuran-2-ilanilina (**6a**).

Se disolvió *N*-(4-bromo-2-nitro-6-tetrahydrofuran-2-ilfenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (**6**) (54.00 g, 140.9 mmol) en 1,4-dioxano (162 mL) y se añadió NaOH acuoso 6 M (70.45 mL, 422.7 mmol, JT-Baker 567202). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2 días (HPLC mostró que la reacción había finalizado). Se permitió que la mezcla enfriara, se diluyó con MTBE (800 mL) y se lavó con agua (2 x 200 mL), NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado, agua y salmuera. Se secó la mezcla con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (**6a**) en forma de un aceite de color ámbar oscuro (40.96 g, 93% de rendimiento; 92% de pureza global por HPLC más RMN). LCMS (columna C18, se eluye con un gradiente de un 10-90% de MeOH/agua desde 3-5 minutos con ácido fórmico como modificador) M+1: 287.28 (3.44 min). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.24 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.91 (s, 2H), 4.80 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.14 - 4.05 (m, 1H), 3.98 - 3.90 (m, 1H), 2.36-2.19 (m, 1H), 2.15 - 2.01 (m, 3H) ppm.

## Ejemplo 1.f

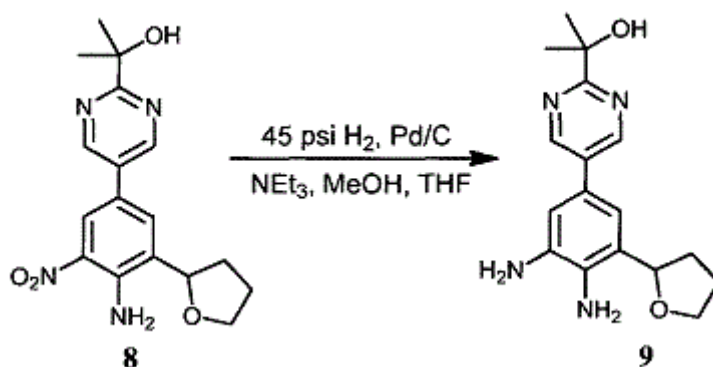
Preparación de 2-[5-(4-amino-3-nitro-5-tetrahydrofuran-2-ilfenil)pirimidin-2-il]propan-2-ol (**8**).



Se mezclaron 4-bromo-2-nitro-6-tetrahidrofuran-2-ilanilina (**6a**) (40.40 g, 92%, 129.5 mmol), 1,4-dioxano (260 mL, Sigma Aldrich 360481), 2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]propan-2-ol (**7**) (41.05 g, 155.4 mmol) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  acuoso 2.7M (143.9 mL, 388.5 mmol). Se burbujeó una corriente de nitrógeno a través de la mezcla en agitación durante 1 h, seguido por la adición de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (7.48 g, 6.47 mmol, Strem 462150). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2 h (HPLC mostró que la reacción había finalizado), se permitió que enfriara y se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con agua,  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado y salmuera, se secó con  $\text{MgSO}_4$ , se filtró a través de un lecho pequeño de Florisil® y se eluyó con EtOAc. Se concentró el filtrado a presión reducida para proporcionar un aceite marrón oscuro. Se disolvió el aceite en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se eluyó a través de un lecho pequeño de gel de sílice con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y a continuación con EtOAc. Se concentró la fracción deseada en un evaporador rotatorio hasta que se formó un precipitado que proporcionó una pasta espesa marrón, que se purificó con MTBE. Se recogió el sólido por filtración, se lavó con MTBE y se secó a alto vacío para proporcionar (**8**) en forma de un sólido amarillo (35.14 g, 99+% de pureza por HPLC). LCMS (columna C18, se eluye con un gradiente de un 10-90% de  $\text{CH}_3\text{CN}$ /agua durante 5 minutos con ácido fórmico como modificador) M+1: 345.00 (2.69 min).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.88 (s, 2H), 8.36 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.09 (s, 2H), 4.92 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.20 - 4.11 (m, 1H), 4.03 - 3.94 (m, 1H), 2.39 - 2.26 (m, 1H), 2.23 - 2.08 (m, 3H), 1.64 (s, 6H) ppm. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice ISCO eluyendo con de 0 a un 80% de EtOAc/hexano para proporcionar una segunda porción del producto (**8**) en forma de un sólido de color ámbar (4.46 g, rendimiento global de un 88%; 88% de pureza por HPLC).

#### 20 Ejemplo 1.g

Preparación de 2-[5-(3,4-diamino-5-tetrahidrofuran-2-ilfenil)pirimidin-2-il]propan-2-ol (**9**).

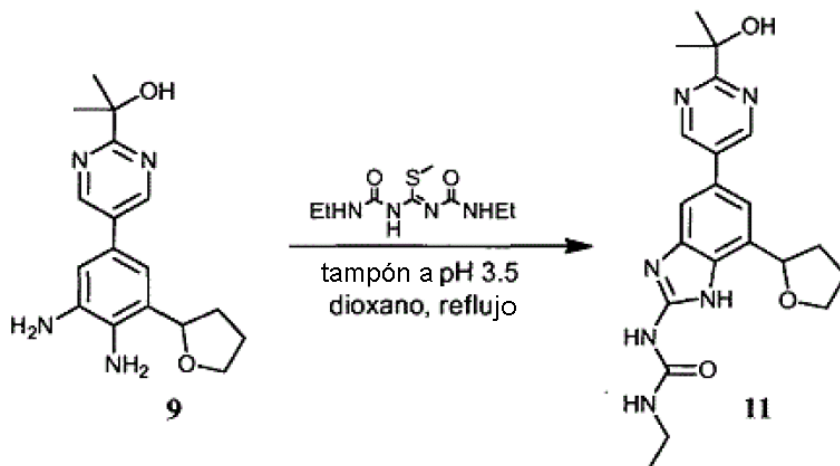


A una suspensión de 2-[5-(4-amino-3-nitro-5-tetrahidrofuran-2-ilfenil)pirimidin-2-il]propan-2-ol (**8**) (30.10 g, 87.41 mmol) y THF (90 mL) en una botella Parr en nitrógeno se añadió una pasta de paladio sobre carbono al 5% (3.01 g, 50% húmedo, 0.707 mmol, Aldrich 330116) en MeOH (90 mL, JT-Baker 909333) seguido por  $\text{NEt}_3$  (24.37 mL, 174.8 mmol, Sigma-Aldrich 471283). El recipiente se colocó en un agitador Parr y se saturó con  $\text{H}_2$ . Después de añadir 45 psi de  $\text{H}_2$ , se agitó el recipiente hasta un consumo completo (HPLC mostró una conversión completa). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se filtró a través de Celite™ y se lavó con EtOAc. El filtrado se filtró de nuevo a presión reducida para proporcionar (**9**) en forma de una espuma marrón clara (28.96 g, 98% de rendimiento; 93% de pureza por RMN). LCMS (columna C18, se eluye con un gradiente de un 10-90%  $\text{CH}_3\text{CN}$ /agua durante 5 minutos con ácido fórmico como modificador) M+1: 315.32 (1.54 min).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.83 (s, 2H), 6.92 (d,  $J =$

1.8 Hz, 1H), 6.88 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 4.90 (dd,  $J = 7.9, 6.2$  Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.17 - 4.08 (m, 1H), 3.99 - 3.89 (m, 1H), 3.46 (s, 2H), 2.34 - 2.19 (m, 1H), 2.17 - 2.05 (m, 3H), 1.63 (s, 6H) ppm.

## Ejemplo 1.h

Preparación de 1-etil-3-[5-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)pirimidin-5-il]-7-tetrahidrofuran-2-il-1*H*-bencimidazol-2-il]urea (**11**).



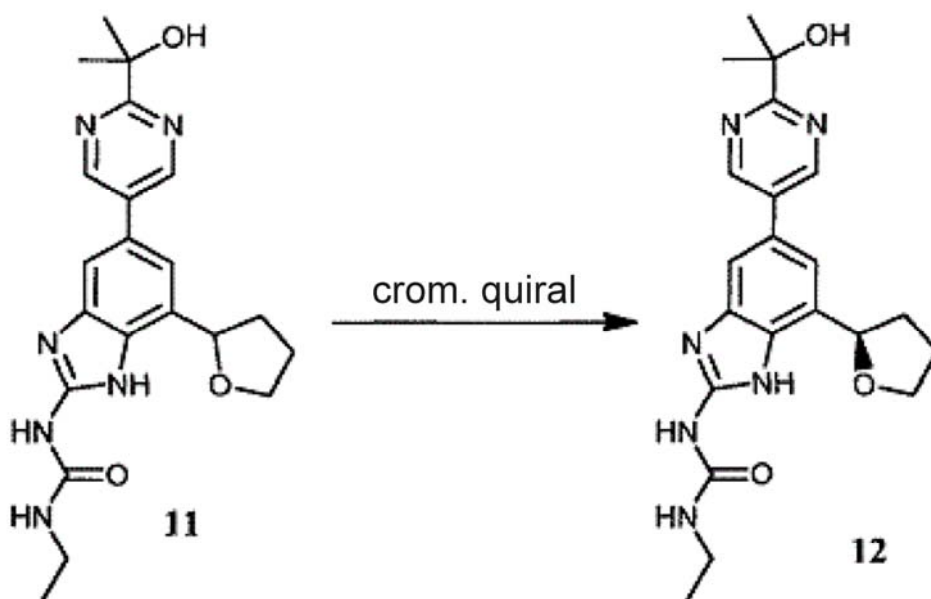
5

A una solución en agitación de 2-[5-(3,4-diamino-5-(2-hidroxi-1-metiletil)pirimidin-2-il]propan-2-ol (**9**) (32.10 g, 102.1 mmol) en 1,4-dioxano (160.5 mL, Sigma Aldrich 360481) se añadió tampón con pH 3.5 (240.8 mL), preparado disolviendo NaOAc trihidratado (34.5 g) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> acuoso 1N (240 mL). Se añadió 1-etil-3-(*N*-etilcarbamoil)-*C*-metilsulfanilcarbonimidoil)urea (**10**) (28.46 g, 122.5 mmol, CB Research and Development) a la mezcla de reacción y se agitó a reflujo durante toda la noche (HPLC mostró un consumo de un 99% de la diamina de partida). Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió en porciones (generando espuma) en la solución en agitación de NaHCO<sub>3</sub> saturada acuosa (480 mL) y agua (120 mL) lo que proporcionó un pH de 8-9. Esta se agitó durante 30 minutos, se recogió el sólido por filtración, se lavó abundantemente con agua hasta conseguir un pH neutro y a continuación con más moderación con EtOH. Se secó el sólido a presión reducida para proporcionar (**11**) en forma de un sólido blancuzco (34.48 g, 82% de rendimiento; 99.4% de pureza por HPLC). LCMS (columna C18, se eluye con un gradiente de un 10-90% CH<sub>3</sub>CN/agua durante 5 minutos con ácido fórmico como modificador) M+1: 411.41 (1.73 min). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, MeOD) δ 9.02 (s, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.23 (dd,  $J = 14.5, 7.3$  Hz, 1H), 4.01 (dd,  $J = 15.0, 7.1$  Hz, 1H), 3.38 - 3.28 (m, 2H), 2.58 - 2.46 (m, 1H), 2.16 - 2.05 (m, 2H), 2.02 - 1.88 (m, 1H), 1.63 (s, 6H), 1.22 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H) ppm.

## 20 Ejemplo 1.j

Aislamiento cromatográfico quiral de 1-etil-3-[5-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)pirimidin-5-il]-7-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-il]-1*H*-bencimidazol-2-il]urea (**12**)





Se resolvió una muestra racémica de 1-etil-3-[5-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)pirimidin-5-il]-7-tetrahidrofuran-2-il]-1*H*-bencimidazol-2-il]urea (**11**) (24.60 g) en una columna CHIRALPAK® IC® (de Chiral Technologies) eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/TEA (60/40/0.1) a 35 °C lo que proporcionó el enantiómero deseado (**12**) en forma de un sólido blanco (11.35 g, 45% de rendimiento; 99+% de pureza por HPLC, ee de 99+%). El tiempo de retención por HPLC quiral analítico fue de 6.2 min (columna CHIRALPAK® IC® de 4.6 x 250 mm, caudal de 1 mL/min, 30 °C).

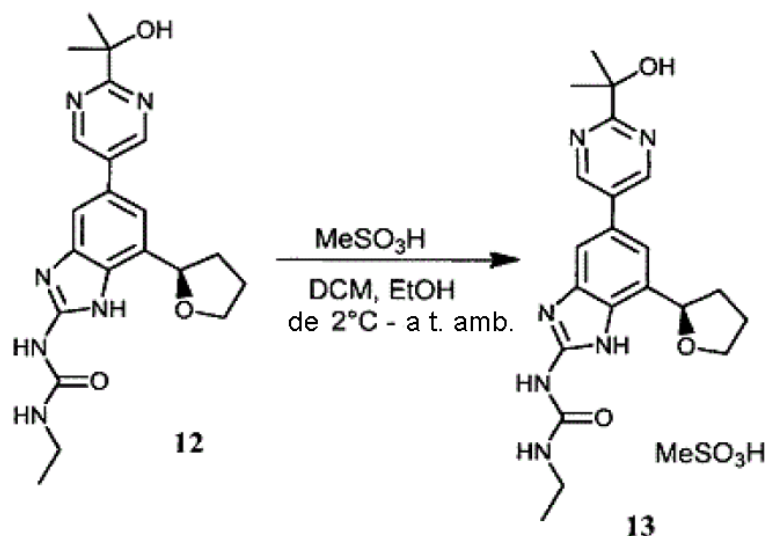
La estructura y la estereoquímica absoluta de **12** se confirmaron mediante análisis por difracción de rayos X de cristal único. Se registraron los datos de difracción en cristal único en un difractómetro Bruker Apex II equipado con un tubo sellado con una fuente de K-alfa de Cu (radiación  $K\alpha$  de Cu,  $\gamma = 1.54178$  Å) y un detector Apex II CCD. Se seleccionó un cristal con dimensiones de 1/2 x 0.05 x 0.05 mm, se limpió utilizando aceite mineral, se montó sobre un MicroMount y se centró en un sistema Bruker APEXII. Se obtuvieron 3 lotes de 40 ventanas separadas en un espacio recíproco para proporcionar una matriz de orientación y parámetros de celda iniciales. Los parámetros de celda finales se obtuvieron y se refinaron tras finalizar la recogida de datos en función del conjunto de datos completo. En función de las estadísticas de las intensidades y las ausencias sistemáticas se resolvió la estructura y se refinó en un grupo espacial  $P2_1$  acéntrico.

Se obtuvo un conjunto de datos de difracción del espacio recíproco para una resolución de 0.9 Å utilizando pasos de 0.5° utilizando una exposición de 60 s para cada ventana. Se recogieron los datos a 100 (2) K. La integración de las intensidades y el refinamiento de los parámetros de celda se consiguió utilizando un software APEXII. La observación del cristal tras la recogida de datos no mostró signos de descomposición. Tal y como se muestra en la Fig. 1, existen dos moléculas con simetría independiente en la estructura y ambas moléculas con simetría independiente son isómeros *R*.

Los datos se recogieron, refinaron y redujeron utilizando el software Apex II. Se resolvió la estructura utilizando el o los programas *SHELXS97* (Sheldrick, 1990) y se refinó la estructura utilizando el programa *SHELXL97* (Sheldrick, 1997). El cristal muestra una celda monoclinica con un grupo espacial  $P2_1$ . Los parámetros de la red cristalina son  $a = 9.8423(4)$  Å,  $b = 10.8426(3)$  Å,  $c = 19.4441(7)$  Å,  $\beta = 102.966(3)^\circ$ . Volumen = 2022.09(12) Å<sup>3</sup>.

#### Ejemplo 1.j

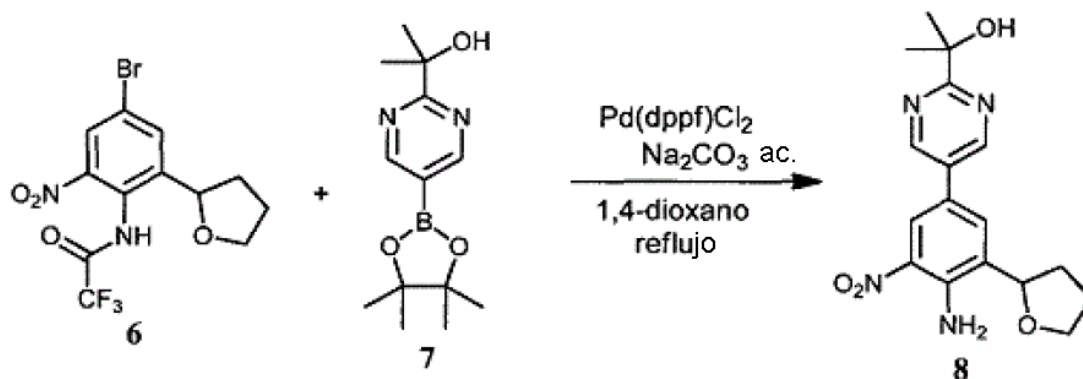
Preparación de la sal con ácido metanosulfónico de la 1-etil-3-[5-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)pirimidin-5-il]-7-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-il]-1*H*-bencimidazol-2-il]urea (**13**)



Se enfrió con un baño de hielo-agua una suspensión en agitación de 1-etil-3-[5-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)pirimidin-5-il]-7-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-il]-1*H*-bencimidazol-2-il]urea (**12**) (9.32 g, 22.71 mmol) en etanol absoluto (93.2 mL). Se añadió ácido metanosulfónico (1.548 mL, 23.85 mmol, Sigma-Aldrich 471356), se retiró el baño frío y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se concentró en un evaporador rotatorio a 35 °C hasta conseguir una pasta espesa, se diluyó con EtOAc, se recogió el sólido por filtración, se lavó con EtOAc y se secó a presión reducida lo que proporcionó una porción inicial de (**13**) en forma de un sólido blanco (8.10 g). Se concentró el filtrado en un evaporador rotatorio lo que proporcionó una espuma vítrea amarillenta, que se disolvió en EtOH, se concentró hasta obtener una pasta sólida, que se purificó con EtOAc/Et<sub>2</sub>O y se recogió por filtración. El sólido se lavó con EtOAc/Et<sub>2</sub>O, se combinó con la primera porción y se secó a presión reducida lo que proporcionó (**13**) en forma de un sólido blanco (9.89 g, 86% de rendimiento; 99+% de pureza por HPLC, ee de 99+%). HPLC quiral analítico muestra un enantiómero con un tiempo de retención de 6.3 min eluyendo CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/TEA (60/40/0.1) en una columna CHIRALPAK® IC® 4.6 x 250 mm con un caudal de 1 mL/min a 30°C. LCMS (columna C18, se eluye con un gradiente de un 10-90% CH<sub>3</sub>CN/agua durante 5 minutos con ácido fórmico como modificador) M+1: 411.53 (1.74 min). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, MeOD) δ 9.07 (s, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.30 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 14.6, 7.3 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 15.0, 7.6 Hz, 1H), 3.40 - 3.30 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.65 - 2.54 (m, 1H), 2.20 - 2.07 (m, 2H), 2.04 - 1.90 (m, 1H), 1.64 (s, 6H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm.

## Ejemplo 1.1

Preparación de 2-[5-(4-amino-3-nitro-5-tetrahidrofuran-2-ilfenil)pirimidin-2-il]propan-2-ol (**8**) mediante una desprotección/procedimiento de Suzuki en 1 único paso.



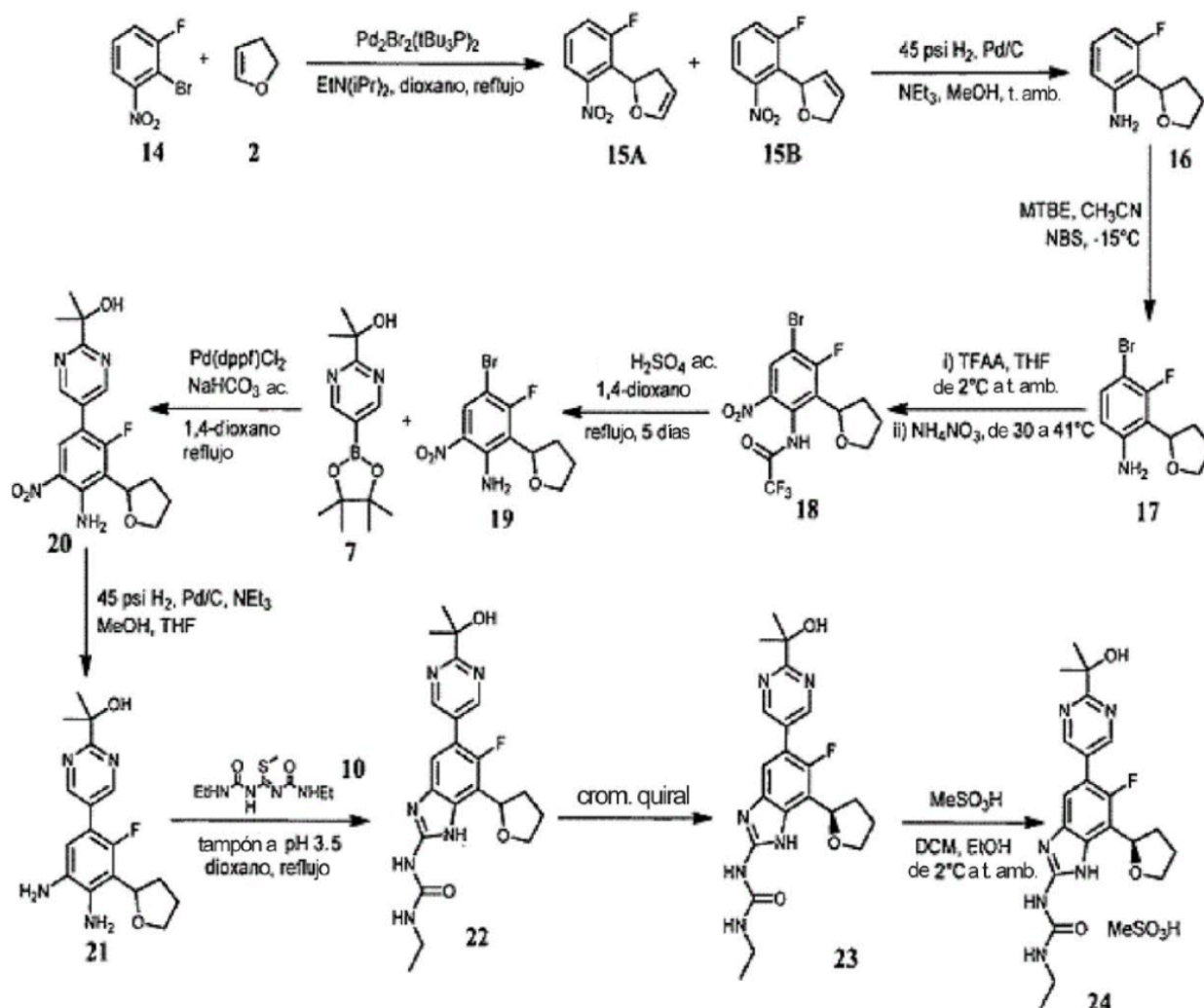
Se mezclaron *N*-(4-bromo-2-nitro-6-tetrahidrofuran-2-ilfenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (**6**) (19.00 g, 49.59 mmol), 2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]propan-2-ol (**7**) (14.41 g, 54.55 mmol), carbonato de sodio acuoso 2.7 M (73.48 mL, 198.4 mmol) y 1,4-dioxano (190 mL, Sigma-Aldrich 360481). Se burbujeó una corriente de

5 nitrógeno a través de la mezcla en agitación durante 40 minutos, seguida por la adición de un aducto en diclorometano de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno dicloropaldio (2.025 g, 2.480 mmol, Strem 460450). La mezcla de reacción se agitó a reflujo en N<sub>2</sub> durante 7 h, se añadieron otros 50 mL de carbonato de sodio acuoso saturado y se calentó a reflujo otras 16 h. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara, a continuación se diluyó con EtOAc (500 mL) y agua (200 mL). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (200 mL). La fase orgánica combinada se lavó con agua (500 mL), salmuera (500 mL) y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró a través de un lecho de Florisil® y se concentró en un evaporador rotatorio para proporcionar (**8**) en forma de un aceite naranja. Se purificó por cromatografía en gel de sílice ISCO eluyendo con un gradiente de un 20-90% de EtOAc/hexano para proporcionar (**8**) en forma de un sólido naranja (15.00 g, 81-88% de pureza). LCMS (columna C18, se eluye con un gradiente de un 10-90% de CH<sub>3</sub>CN/agua durante 5 minutos con ácido fórmico como modificador) M+1: 345.35 (2.68 min). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.88 (s, 2H), 8.36 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.09 (s, 2H), 4.92 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.20 - 4.11 (m, 1H), 4.03 - 3.94 (m, 1H), 2.39 - 2.26 (m, 1H), 2.23 - 2.08 (m, 3H), 1.64 (s, 6H) ppm.

### EJEMPLO 2: RUTA PARA LA SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS 22, 23 Y 24

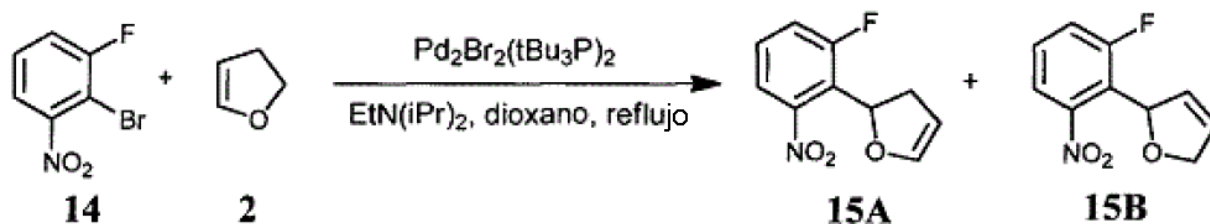
15 El Esquema 3 proporciona un método para preparar los compuestos 22, 23 y 24.

#### Esquema 3



Ejemplo 2.a

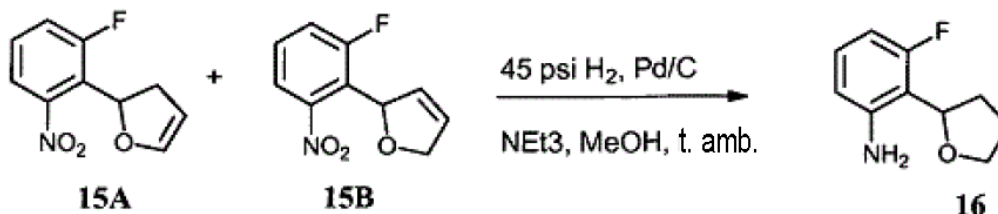
Preparación de 2-(2-fluoro-6-nitrofenil)-2,3-dihidrofurano (**15A**) y 2-(2-fluoro-6-nitrofenil)-2,5-dihidrofurano (**15B**)



Se colocaron 2-bromo-1-fluoro-3-nitrobenzene (**14**) (200.3 g, 98%, 892.3 mmol, Bosche F6657), 1,4-dioxano (981.5 mL, Sigma-Aldrich 360481) y 2,3-dihidrofurano (**2**) (341.1 mL, 99%, 4.462 mol, Aldrich 200018) en un matraz de reacción, seguido por *N,N*-diisopropiletilamina (155.4 mL, 892.3 mmol, Sigma-Aldrich 550043) y dímero bromo(tri-*tert*-butilfosfina)paladio(I) (6.936 g, 8.923 mmol, Johnson Matthey C4099). Se agitó la mezcla a reflujo durante 2 h  
 5 Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara; se retiró el precipitado por filtración, se lavó con EtOAc y se concentró el filtrado al vacío hasta obtener un aceite semisólido marrón rojizo oscuro. El aceite semisólido se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se eluyó a través de un lecho de sílice con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se concentró al vacío lo que proporcionó una mezcla de **15A** y **15B** en forma de un aceite de color ámbar oscuro (291.3 g). El producto crudo se utilizó posteriormente sin una purificación adicional. El producto mayoritario fue 2-(2-fluoro-6-nitrofenil)-2,3-dihidrofurano (**15A**) (96%): LCMS (columna C18, se eluye con un gradiente de un 10-90% de  $\text{CH}_3\text{CN}$ /agua durante 5 minutos con ácido fórmico como modificador) M+1: 210.23 (3.13 min);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.54 (dt,  $J = 8.0, 1.2$  Hz, 1H), 7.43 (td,  $J = 8.2, 5.2$  Hz, 1H), 7.32 (ddd,  $J = 9.7, 8.3, 1.3$  Hz, 1H), 6.33 (dd,  $J = 4.9, 2.4$  Hz, 1H), 5.80 (t,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 5.06 (c,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 3.18 - 3.07 (m, 1H), 2.94 - 2.82 (m, 1H) ppm. El producto minoritario fue 2-(2-fluoro-6-nitrofenil)-2,5-dihidrofurano (**15B**) (4%): GCMS (columna HP-5MS 30 m x 250  $\mu\text{m}$  x 0.25  $\mu\text{m}$  de Agilent, calentando a 60°C durante 2 min a 300°C durante 15 min con un caudal de 1 mL/min) M+1: 210 (11.95 min).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.47 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 1H), 6.21 - 6.15 (m, 1H), 6.11 - 6.06 (m, 1H), 5.97 - 5.91 (m, 1H), 4.89 - 4.73 (m, 2H) ppm.

## Ejemplo 2.b

20 Preparación de 3-fluoro-2-tetrahidrofuran-2-ilanilina (**16**)



Se colocó paladio sobre carbono al 5% (37.3 g, 50% húmedo, 8.76 mmol, Aldrich 330116) en una botella Parr en nitrógeno seguido por MeOH (70 mL, JT-Baker 909333). La mezcla cruda de 2-(2-fluoro-6-nitrofenil)-2,3-dihidrofurano y 2-(2-fluoro-6-nitrofenil)-2,5-dihidrofurano (**15A** y **15B**) (186.6 g, 892.1 mmol) disuelta en MeOH (117 mL) se añadió a la botella Parr, seguida por  $\text{NEt}_3$  (124.3 mL, 892.1 mmol, Sigma-Aldrich 471283). La botella se colocó en un agitador Parr y se saturó con  $\text{H}_2$ . Después de añadir 45 psi de  $\text{H}_2$ , se agitó la mezcla de reacción hasta que se consumió totalmente el material de partida (LCMS y HPCL mostraron que la reacción había finalizado). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se filtró a través de Celite<sup>TM</sup> y se lavó con EtOAc. Se concentró el filtrado en un evaporador rotatorio lo que proporcionó un aceite marrón que se disolvió en  $\text{Et}_2\text{O}$  y se lavó con agua (2x). La fase etérea se extrajo con HCl acuoso 1 N (5 x 250 mL), que se lavó con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x) y a continuación se basificó con NaOH acuoso 6 N hasta un pH de 12-14. La fase acuosa básica se extrajo con diclorometano ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 4x) y el extracto orgánico combinado se lavó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado, se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se filtró a través de un lecho de sílice eluyendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  hasta un 25% de EtOAc/hexano. Se concentró el filtrado deseado a presión reducida lo que proporcionó **16** en forma de un aceite marrón claro (121.8 g, 84% de pureza por GCMS más RMN).  
 25 GCMS (columna HP-5MS 30 m x 250  $\mu\text{m}$  x 0.25  $\mu\text{m}$  de Agilent, calentando a 60 °C durante 2 min. hasta 300 °C durante 15 min con un caudal de 1 mL/min) M+1: 182.0 (11.44 min). LCMS (columna C18, se eluye con un gradiente de un 10-90% de  $\text{CH}_3\text{CN}$ /agua durante 5 minutos con ácido fórmico como modificador) M+1: 182.10 (2.61 min).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.97 (td,  $J = 8.1, 6.3$  Hz, 1H), 6.43 - 6.35 (m, 2H), 5.21 - 5.13 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.16 - 4.07 (m, 1H), 3.90 - 3.81 (m, 1H), 2.23 - 2.00 (m, 4H) ppm. Se obtuvieron porciones adicionales de la siguiente manera: la fase etérea combinada se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado, salmuera, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se decantó y se concentró a presión reducida. El aceite se destiló al vacío (aprox. 15 torr) y se recogió el destilado a 101-108 °C. A una solución en agitación del aceite destilado en EtOH (1 volumen) a 2 °C se añadió lentamente HCl 5 M (1 eq) en *i*PrOH. La suspensión resultante se llevó a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (3 volúmenes, vol/vol) y se agitó durante 2 h. Se recogió un sólido blanco por filtración, se lavó con EtOAc y se secó a presión

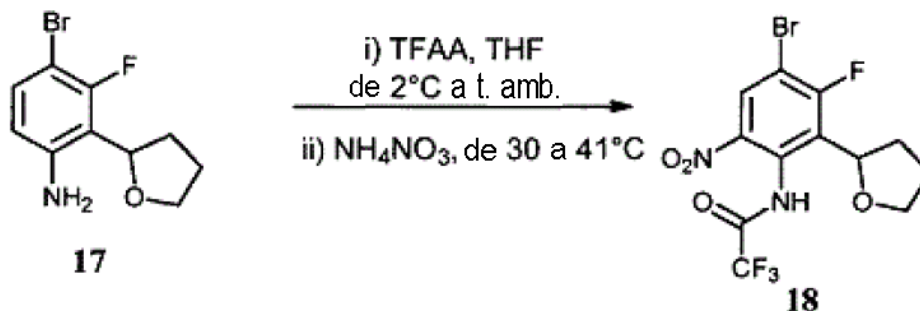
reducida lo que proporcionó una segunda porción del producto como la sal con HCl. Se concentraron las aguas madres hasta obtener una pasta, se diluyó con EtOAc y se recogió el sólido por filtración, se lavó con EtOAc y se secó al vacío lo que proporcionó la sal con HCl como una tercera porción del producto. LCMS (columna C18, se eluye con un gradiente de un 10-90% de CH<sub>3</sub>CN/agua durante 5 minutos con ácido fórmico como modificador) M+1: 182.10 (2.58 min). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.73 (s.a., 3H), 7.66 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.3 (td, *J* = 8.2, 5.9 Hz, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 1H), 5.26 (dd, *J* = 9.0, 6.5 Hz, 1H), 4.38 - 4.28 (m, 1H), 4.00 - 3.91 (m, 1H), 2.59 - 2.46 (m, 1H), 2.30 - 1.95 (m, 3H) ppm. El rendimiento global de las tres porciones fue de un 76%.

## Ejemplo 2.c

Preparación de 4-bromo-3-fluoro-2-tetrahidrofuran-2-ilanilina (**17**).

A una solución en agitación de 3-fluoro-2-tetrahidrofuran-2-ilanilina (**16**) (131.9 g, 92%, 669.7 mmol) en eter *tert*-butil metílico (1.456 L) y acetonitrilo (485 mL) enfriada a -20 °C se añadió *N*-bromosuccinimida (120.4 g, 99%, 669.7 mmol, Aldrich B81255) en 3 porciones manteniendo la temperatura de la reacción por debajo de aproximadamente -15 °C. Después de finalizar la adición, se continuó agitando de -15 a -10 °C durante 30 minutos. <sup>1</sup>H RMN de una alícuota tratada mostró un consumo de un 96% de la anilina de partida. Se añadieron otros 4.82 g de NBS a la mezcla de reacción y se agitó a -10 °C durante 30 minutos más. Se añadió Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> acuoso 1N (670 mL) a la mezcla de reacción. Se retiró el baño frío, la mezcla se agitó durante 20 minutos y a continuación se diluyó con EtOAc. Se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (2x), agua y salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se decantó y se concentró a presión reducida lo que proporcionó un aceite de color ámbar oscuro. Se diluyó el residuo con hexano y se eluyó a través de un lecho pequeño de sílice con de un 25% de EtOAc/hexano a un 50% de EtOAc/hexano. Se concentró el filtrado deseado al vacío lo que proporcionó **17** en forma de un aceite de color ámbar oscuro (182.9 g, 90% de rendimiento; 86% de pureza por RMN). LCMS (columna C18, se eluye con un gradiente de un 10-90% de ACN/agua durante 5 minutos con ácido fórmico como modificador) M+1: 260.12 (3.20 min). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.15 (dd, *J* = 8.6, 7.6 Hz, 1H), 6.30 (dd, *J* = 8.7, 1.3 Hz, 1H), 5.19 - 5.12 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.16 - 4.07 (m, 1H), 3.90 - 3.81 (m, 1H), 2.23 - 1.99 (m, 4H) ppm.

## Ejemplo 2.d

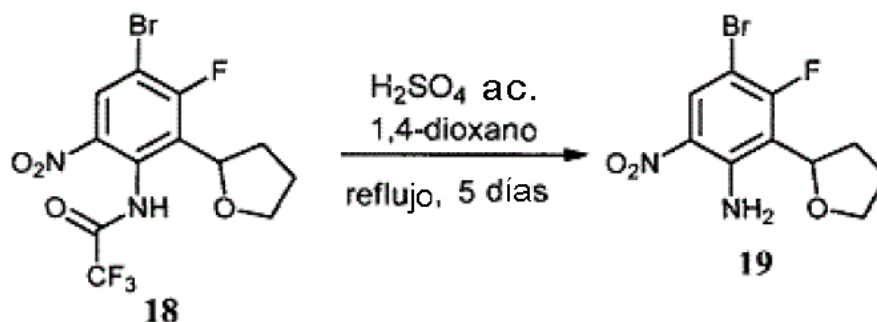
Preparación de *N*-(4-bromo-3-fluoro-6-nitro-2-tetrahidrofuran-2-ilfenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (**18**).

A anhídrido trifluoroacético (565.3 mL, 4.067 mol, Sigma-Aldrich 106232) en agitación a 2 °C se añadió lentamente 4-bromo-3-fluoro-2-tetrahidrofuran-2-ilanilina pura (**17**) (123.0 g, 86%, 406.7 mmol) en forma de un aceite espeso mediante un embudo de adición durante aproximadamente 20 minutos (la temperatura de la reacción se elevó hasta 13 °C). El aceite residual se arrastó con THF anhidro (35 mL) y se añadió a la mezcla de reacción. Se retiró el baño frío y la reacción se calentó hasta 35 °C y a continuación se añadió en porciones NH<sub>4</sub>NO<sub>3</sub> (4.88 g x 20 porciones, 1.22 mol, Sigma-Aldrich A7455) durante 2.5 h manteniendo la temperatura de la reacción entre 30 y 41 °C utilizando un baño de hielo-agua solamente cuando fue necesario para controlar la exotermicidad. Después de finalizar la adición, se agitó la mezcla de reacción durante otros 10 minutos (HPLC mostró que la reacción había finalizado en un 99%). Se vertió lentamente sobre hielo machacado (1.23 kg) y se agitó durante 1 h para permitir la formación de

un precipitado sólido que se podía filtrar, el cual se recogió y se lavó con agua, con moderación con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado y con agua de nuevo (hasta pH 7). Se secó el producto en un horno de convección durante toda la noche a  $40\text{ }^\circ\text{C}$  y a continuación a presión reducida en un horno a  $50\text{ }^\circ\text{C}$  durante toda la noche lo que proporcionó **18** en forma de un sólido de color beige (152.5 g, 90% de rendimiento; 96% de pureza por HPLC). LCMS (columna C18, se eluye con un gradiente de un 10-90% de  $\text{CH}_3\text{CN}$ /agua durante 5 minutos con ácido fórmico como modificador) M+1: 401.30 (3.41 min).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.56 (s, 1H), 8.19 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 5.22 (dd,  $J = 10.3, 6.4$  Hz, 1H), 4.22 (dd,  $J = 15.8, 7.2$  Hz, 1H), 3.99 (dd,  $J = 16.1, 7.5$  Hz, 1H), 2.50 - 2.38 (m, 1H), 2.22 - 2.11 (m, 2H), 1.86 - 1.71 (m, 1H) ppm.

Ejemplo 2.e

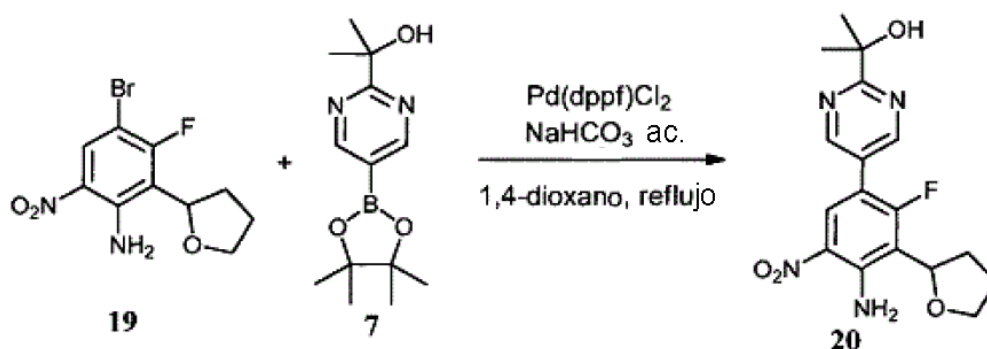
10 Preparación de 4-bromo-3-fluoro-6-nitro-2-tetrahidrofuran-2-ilanilina (**19**).



En un matraz de reacción se colocó *N*-(4-bromo-3-fluoro-6-nitro-2-tetrahidrofuran-2-ilfenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (**18**) (242.3 g, 604.1 mmol), 1,4-dioxano (1.212 L) y ácido sulfúrico acuoso 2M (362.4 mL, 724.9 mmol) y se agitó a reflujo durante 5 días (HPLC mostró una conversión de un 98%). Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara, se diluyó con EtOAc, se neutralizó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado, se separaron las fases, se extrajo de nuevo la fase acuosa con EtOAc (2x). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2x), se secó con  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró al vacío lo que proporcionó **19** en forma de un sólido marrón verdoso (181.7 g, 94% de rendimiento; 95% de pureza por HPLC). El producto se utilizó posteriormente en el siguiente paso sin una purificación adicional. LCMS (columna C18, se eluye con un gradiente de un 10-90%  $\text{CH}_3\text{CN}$ /agua durante 5 minutos con ácido fórmico como modificador) M+1: 305.20 (3.63 min).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.35 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.45 (s, 2H), 5.23 - 5.16 (m, 1H), 4.23 - 4.14 (m, 1H), 3.93 - 3.84 (m, 1H), 2.31 - 1.96 (m, 4H) ppm.

Ejemplo 2.f

Preparación de 2-[5-(4-amino-2-fluoro-5-nitro-3-tetrahidrofuran-2-ilfenil)pirimidin-2-il]propan-2-ol (**20**).

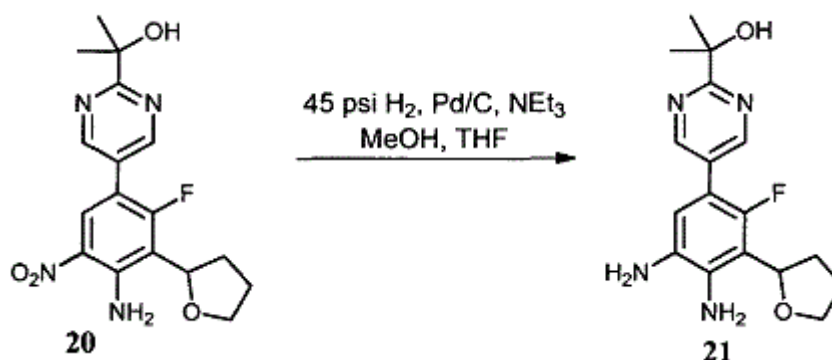


A una solución en agitación de 4-bromo-3-fluoro-6-nitro-2-tetrahidrofuran-2-ilanilina (**19**) (525.0 g, 1.721 mol, Bridge Organics Co.) en 1,4-dioxano (4.20 L, Sigma Aldrich 360481) se añadió una solución 1.2 M de  $\text{NaHCO}_3$  acuosa (4.302 L, 5.163 mol). Se burbujeó una corriente de nitrógeno a través de la mezcla en agitación durante 2 h, y a continuación se añadió 2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]propan-2-ol (**7**) (545.4 g, 2.065 mol, Bridge Organics Co.) y un aducto en diclorometano de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno dicloropaladio (42.16 g, 51.63 mmol, Strem 460450). Se agitó la mezcla de reacción a reflujo durante toda la noche, se permitió que enfriara, se diluyó con EtOAc (8.4 L) y se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado y a continuación con salmuera. La fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (4 L) y se lavó este extracto orgánico con salmuera. La fase orgánica combinada se secó con  $\text{MgSO}_4$ , se filtró a través de un lecho pequeño de Florisil®, se eluyó con EtOAc y se concentró el filtrado en un evaporador rotatorio lo que proporcionó un sólido húmedo marrón

oscuro. Este se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se aplicó a un lecho de gel de sílice, se eluyó con hexano, a continuación con un 25% de EtOAc/hexano y a continuación con un 50% de EtOAc/hexano. Se concentró el filtrado deseado en un evaporador rotatorio hasta obtener una suspensión espesa y se recogió el sólido por filtración, se purificó con MTBE y se secó al vacío lo que proporcionó **20** en forma de un sólido amarillo brillante (55.8% de rendimiento, 90-97% de pureza por HPLC). Se concentró el filtrado y se repitió la purificación anterior lo que proporcionó una segunda porción de **20** en forma de un sólido amarillo brillante (19.7% de rendimiento). El filtrado se concentró de nuevo lo que proporcionó un aceite marrón oscuro y este se aplicó sobre una columna de sílice con tolueno y una cantidad mínima de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se eluyó con EtOAc/hexano (de 0% a un 50%). Se concentraron las fracciones deseadas hasta obtener una pasta y se diluyó con MTBE/hexano. Se recogió el sólido por filtración y se lavó con una cantidad mínima de MTBE lo que proporcionó una tercera porción de **20** en forma de un sólido amarillo brillante (4.9% de rendimiento) con un rendimiento global de un 80% a partir de las tres porciones. LCMS (columna C18, se eluye con un gradiente de un 10-90% de CH<sub>3</sub>CN/agua durante 5 minutos con ácido fórmico como modificador) M+1: 363.48 (2.95 min). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.84 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 8.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (s, 2H), 5.31 - 5.24 (m, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.27 - 4.18 (m, 1H), 3.97 - 3.87 (m, 1H), 2.33 - 2.05 (m, 4H), 1.64 (s, 6H) ppm.

## Ejemplo 2.g

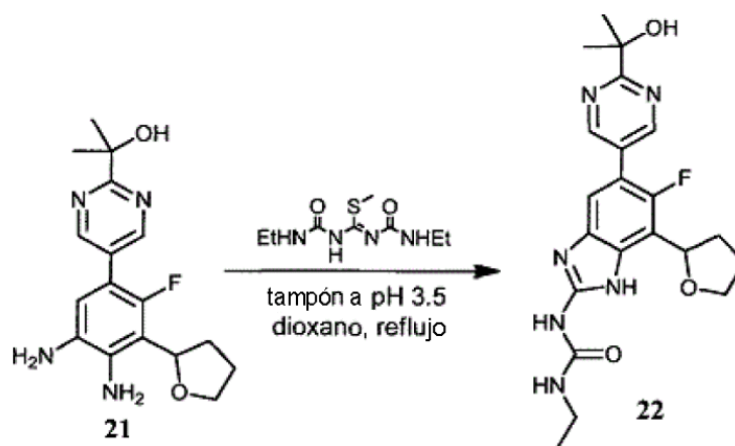
Preparación de 2-[5-(4,5-diamino-2-fluoro-3-tetrahidrofuran-2-ilfenil)pirimidin-2-il]propan-2-ol (**21**).



Se colocó paladio sobre carbono al 5% (14.21 g, 50% húmedo, 3.339 mmol, Aldrich 330116) en una botella Parr en nitrógeno y a continuación MeOH (242 mL, JT-Baker 909333) y NEt<sub>3</sub> (46.54 mL, 333.9 mmol, Sigma-Aldrich 471283). Se disolvió 2-[5-(4-amino-2-fluoro-5-nitro-3-tetrahidrofuran-2-ilfenil)pirimidin-2-il]propan-2-ol (**20**) (121.0 g, 333.9 mmol) en THF caliente (360 mL), se permitió que se enfriara, se añadió a la mezcla de reacción y la cantidad residual de **20** se arrastró con otra porción de THF (124 mL). La botella se colocó en un agitador Parr y se saturó con H<sub>2</sub>. Después de añadir 45 psi de H<sub>2</sub>, se agitó la botella hasta que se consumió **20** por completo (HPLC y LCMS mostraron que la reacción había finalizado). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se filtró a través de Celite™ y se lavó con EtOAc. Se filtró de nuevo a través de papel (microfibra de vidrio) y el filtrado se concentró al vacío. La reacción se repitió tres veces más a la misma escala y se combinaron los lotes lo que proporcionó **21** en forma de un sólido marrón (447 g, 99% de rendimiento; 93% de pureza por HPLC). LCMS (columna C18, se eluye con un gradiente de un 10-90% de CH<sub>3</sub>CN/agua durante 5 minutos con ácido fórmico como modificador) M+1: 333.46 (1.79 min). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.81 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 6.69 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.27 - 5.20 (m, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.23 - 4.14 (m, 1H), 3.94 - 3.86 (m, 1H), 3.22 (s, 2H), 2.32 - 2.22 (m, 1H), 2.18 - 1.99 (m, 3H), 1.63 (s, 6H) ppm.

## Ejemplo 2.h

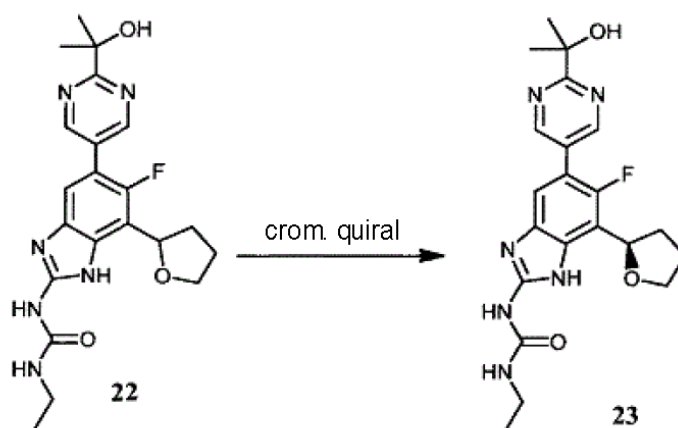
Preparación de 1-etil-3-[6-fluoro-5-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)pirimidin-5-il]-7-tetrahidrofuran-2-il-1*H*-bencimidazol-2-il]urea (**22**)



5 A una suspensión en agitación de 2-[5-(4,5-diamino-2-fluoro-3-(2-hidroxi-1-metiletil)pirimidin-5-il)-7-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]-1H-bencimidazol-2-il]urea (**21**) (11.3 g, 334.9 mmol) y 1,4-dioxano (556.5 mL, Sigma-Aldrich 360481) se añadió 1-etil-3-(N-etilcarbamoil)-C-metilsulfanilcarbonimidoilurea (**10**) (93.36 g, 401.9 mmol, CB Research and Development) y a continuación tampón a pH 3.5 (1.113 L), preparado disolviendo NaOAc trihidratado (158.1 g) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> acuoso 1N (1.100 L). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante toda la noche (HPLC mostró una conversión total), se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en porciones (para minimizar la formación de espuma) en una solución en agitación de NaHCO<sub>3</sub> saturado acuoso (2.23 L) lo que proporcionó un pH de 8-9. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos, se recogió el sólido por filtración, se lavó abundantemente con agua hasta conseguir un pH neutro y a continuación con más moderación con EtOH. Se secó el sólido a presión reducida lo que proporcionó **22** en forma de un sólido amarillento blanquizco (135.2 g, 94% de rendimiento; 99% de pureza por HPLC). LCMS (columna C18, se eluye con un gradiente de un 10-90% de CH<sub>3</sub>CN/agua durante 5 minutos con ácido fórmico como modificador) M+1: 429.58 (2.03 min). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, MeOD) δ 8.95 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.38 (s. a., 1H), 4.27 (dd, J = 14.9, 7.1 Hz, 1H), 4.01 (dd, J = 15.1, 7.0 Hz, 1H), 3.37 - 3.29 (m, 2H), 2.55 (s.a., 1H), 2.19 - 2.07 (m, 2H), 2.02 - 1.82 (s.a., 1H), 1.63 (s, 6H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm.

## Ejemplo 2.i

Aislamiento cromatográfico quiral de la 1-etil-3-[6-fluoro-5-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)pirimidin-5-il]-7-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]-1H-bencimidazol-2-il]urea (**23**)



20 Se resolvió una muestra racémica de 1-etil-3-[6-fluoro-5-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)pirimidin-5-il]-7-tetrahidrofuran-2-il]-1H-bencimidazol-2-il]urea (**22**) (133.60 g) en una columna CHIRALPAK® IC® (de Chiral Technologies) eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/TEA (60/40/0.1) a 25 °C lo que proporcionó el enantiómero **23** deseado en forma de un sólido blanquizco (66.8 g, 45% de rendimiento; 99.8% de pureza por HPLC, 99+% de ee). El tiempo de retención en HPLC quiral analítico fue de 7.7 min (columna CHIRALPAK® IC® 4.6 x 250 mm, caudal de 1 mL/min, 30 °C). Se suspendió el sólido en EtOH/Et<sub>2</sub>O 2:1 (5 volúmenes), se agitó durante 10 minutos, se recogió por filtración, se lavó con EtOH/Et<sub>2</sub>O 2:1 y se secó a presión reducida lo que proporcionó un sólido blanco (60.6 g).

La estructura y la estereoquímica absoluta de **23** se confirmaron mediante análisis de difracción de rayos X de cristal único. Se registraron los datos de difracción en cristal único en un difractómetro Bruker Apex II equipado con un tubo



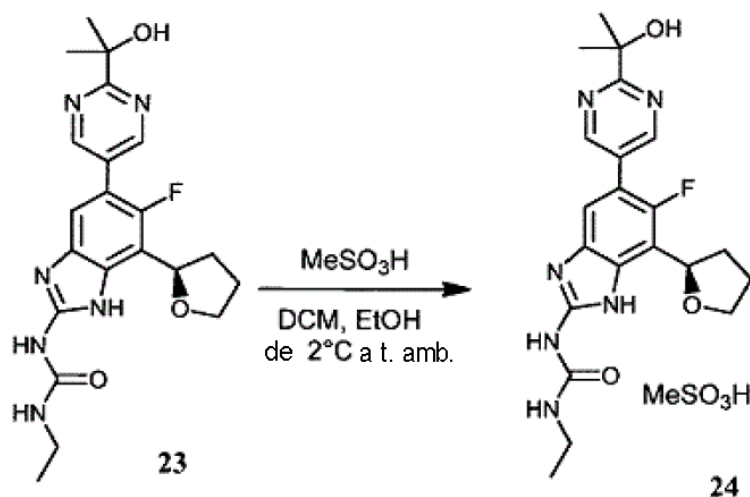
sellado con una fuente de K-alfa de Cu (radiación  $K\alpha$  de Cu,  $\gamma = 1.54178 \text{ \AA}$ ) y un detector Apex II CCD. Se seleccionó un cristal con dimensiones de  $0.15 \times 0.15 \times 0.10 \text{ mm}$ , se limpió utilizando aceite mineral, se montó sobre un MicroMount y se centró en un sistema Bruker APEXII. Se obtuvieron tres lotes de 40 ventanas separadas en un espacio recíproco para proporcionar una matriz de orientación y parámetros de celda iniciales. Los parámetros de celda finales se obtuvieron y se refinaron tras finalizar la recogida de datos en función del conjunto de datos completo. En función de las estadísticas de las intensidades y las ausencias sistemáticas se resolvió la estructura y se refinó en un grupo espacial  $P2_1$  acéntrico.

Se obtuvo un conjunto de datos de difracción del espacio recíproco para una resolución de  $0.85 \text{ \AA}$  utilizando pasos de  $0.5^\circ$  utilizando una exposición de 30 s para cada ventana. Se recogieron los datos a  $100 (2) \text{ K}$ . La integración de las intensidades y el refinamiento de los parámetros de celda se consiguió utilizando un software APEXII. La observación del cristal tras la recogida de datos no mostró signos de descomposición. Tal y como se muestra en la Fig. 2, existen dos moléculas con simetría independiente en la estructura y ambas moléculas con simetría independiente son isómeros *R*.

Los datos se recogieron, refinaron y redujeron utilizando el software Apex II. Se resolvió la estructura utilizando el o los programas *SHELXS97* (Sheldrick, 1990) y se refinó la estructura utilizando el programa *SHELXL97* (Sheldrick, 1997). El cristal muestra una celda monoclinica con un grupo espacial  $P2_1$ . Los parámetros de la red cristalina son  $a = 9.9016(2) \text{ \AA}$ ,  $b = 10.9184(2) \text{ \AA}$ ,  $c = 19.2975(4) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 102.826(1)^\circ$ . Volumen =  $2034.19(7) \text{ \AA}^3$ .

#### Ejemplo 2.j

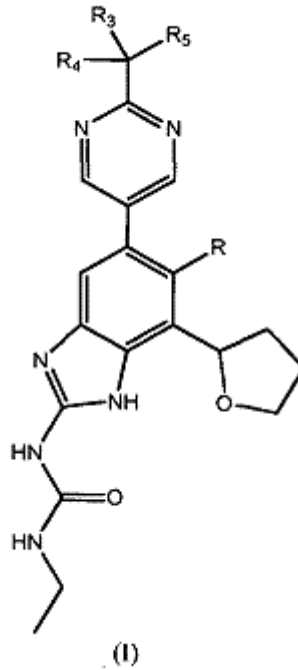
Preparación de la sal con ácido metanosulfónico de la 1-etil-3-[6-fluoro-5-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)pirimidin-5-il]-7-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-il]-1*H*-bencimidazol-2-il]urea (**23**).



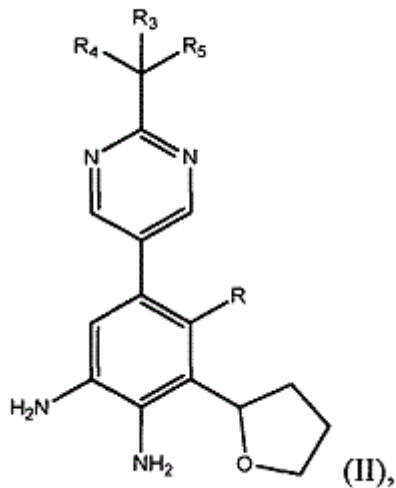
A una suspensión en agitación de 1-etil-3-[6-fluoro-5-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)pirimidin-5-il]-7-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-il]-1*H*-bencimidazol-2-il]urea (**23**) (15.05 g, 35.13 mmol) en diclorometano (60 mL, J.T.Baker 931533) y etanol absoluto (15 mL, Pharmco-AAPER 1110000200) se añadió ácido metanosulfónico (2.392 mL, 36.89 mmol, Sigma-Aldrich 471356). Se agitó a temperatura ambiente hasta que se observó una solución transparente. Se añadió heptano (300 mL) lentamente a lo largo de aproximadamente 1 h y se recogió el precipitado sólido por filtración (utilizando un papel cualitativo #3 de Whatman sobre un papel de microfibras de vidrio GF/F de Whatman). Se secó a presión reducida en un horno a vacío (desechado con sulfato de calcio e hidróxido de potasio) durante toda la noche a  $40 \text{ }^\circ\text{C}$  lo que proporcionó **24** en forma de un sólido blanco (13.46 g, 99+% de pureza por HPLC, 99+% de ee). El HPLC quiral analítico muestra un enantiómero con un tiempo de retención de 8.6 min eluyendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{TEA}$  (60/40/0.1) en una columna CHIRALPAK® IC®  $4.6 \times 250 \text{ mm}$  con un caudal de  $1 \text{ mL/min}$  a  $30 \text{ }^\circ\text{C}$ . Se obtuvo una segunda porción del producto sólido blanco **24** (4.36 g, 98% de pureza por HPLC, 99+% de ee) a partir del filtrado. LCMS (columna C18, se eluye con un gradiente de un 10-90% de  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{agua}$  durante 5 minutos con ácido fórmico como modificador)  $M+1$ : 429.58 (2.03 min).  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz, MeOD)  $\delta$  9.00 (d,  $J = 1.6 \text{ Hz}$ , 2H), 7.67 (d,  $J = 6.1 \text{ Hz}$ , 1H), 5.39 (t,  $J = 7.7 \text{ Hz}$ , 1H), 4.30 (dd,  $J = 14.9, 6.9 \text{ Hz}$ , 1H), 4.03 (dd,  $J = 14.8, 7.7 \text{ Hz}$ , 1H), 3.40 - 3.31 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.70 - 2.60 (m, 1H), 2.21 - 2.08 (m, 2H), 1.98 - 1.84 (m, 1H), 1.65 (s, 6H), 1.22 (t,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ , 3H) ppm.

REIVINDICACIONES

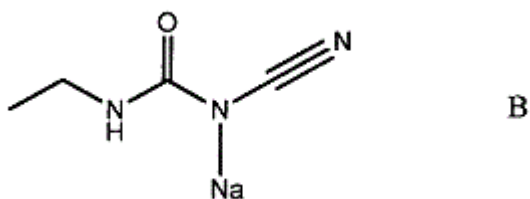
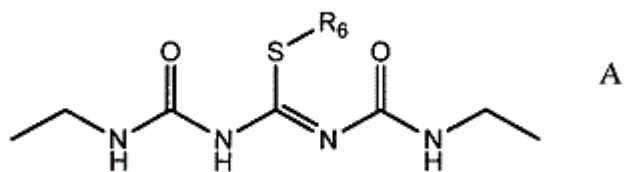
1. Un método para preparar un compuesto de fórmula (I)



- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R es H o F; y cada uno de los componentes R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> es independientemente un grupo hidroxilo protegido opcionalmente o un alquilo sustituido opcionalmente; que comprende proporcionar un compuesto fenilpirimidínico de fórmula (II)



- 10 donde R es H o F, y cada uno de los componentes R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> es independientemente un grupo hidroxilo protegido opcionalmente o un alquilo sustituido opcionalmente; y hacer reaccionar el compuesto fenilpirimidínico de fórmula (II) con un derivado de urea de fórmula A o B:

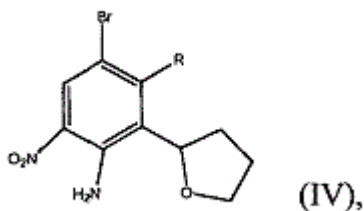


5 donde R<sub>6</sub> es un alquilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, carbociclo saturado o insaturado sustituido opcionalmente o heterociclo saturado o insaturado sustituido opcionalmente, para proporcionar un compuesto de fórmula (I); y opcionalmente hacer reaccionar el compuesto de fórmula (I) con un ácido adecuado para proporcionar una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I).

2. El método de la reivindicación 1, donde R<sub>6</sub> es metilo, etilo, bencilo o *p*-nitrobencilo.

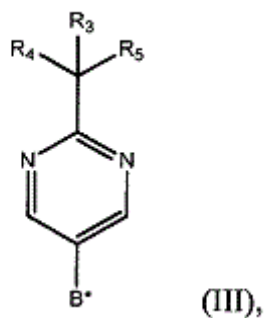
3. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, donde dicha reacción se lleva a cabo en una mezcla de dioxano y un tampón de pH 3.5 de 75 °C a 125 °C, preferentemente a reflujo.

10 4. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde dicho procedimiento para proporcionar un compuesto fenilpirimidínico de fórmula (II) comprende proporcionar un derivado feniltetrahidrofurano de fórmula (IV)



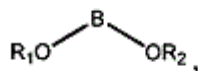
donde R es H o F; y

hacer reaccionar el compuesto feniltetrahidrofuránico de fórmula (IV) con un derivado de ácido borónico de fórmula (III)

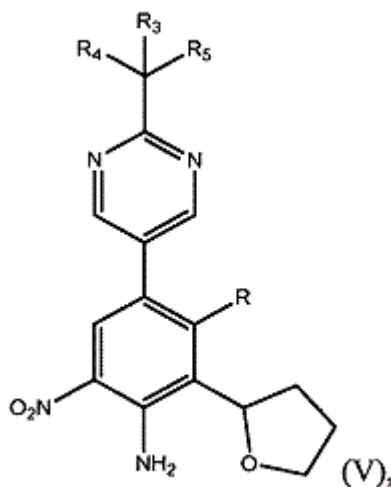


15 donde cada uno de los componentes R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> es independientemente un grupo hidroxilo protegido opcionalmente

o un alquilo sustituido opcionalmente, y B\* es

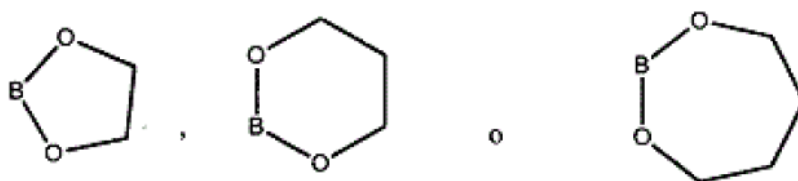


5 siendo cada uno de los componentes R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> independientemente alquilo o H, o formando OR<sub>1</sub> y OR<sub>2</sub> junto con el átomo de B al que están unidos un anillo de 5, 6 o 7 miembros sustituido opcionalmente, o BF<sub>3</sub>X, siendo X un catión monovalente, en presencia de un catalizador de paladio en un disolvente polar para proporcionar un compuesto fenilpirimidínico de fórmula (V),



10 donde R es H o F, y cada uno de los componentes R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> es independientemente un grupo hidroxilo protegido opcionalmente o un alquilo sustituido opcionalmente; y tratar el compuesto fenilpirimidínico de fórmula (V) con un agente reductor adecuado para obtener el compuesto fenilpirimidínico de fórmula (II).

5. El método de la reivindicación 4, donde B\* se selecciona a partir del grupo constituido por

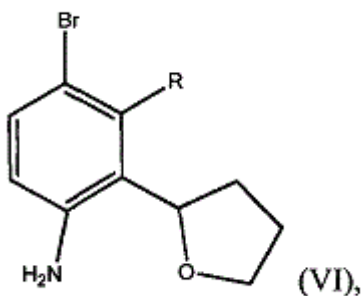


15 donde cada uno de los átomos de carbono del anillo puede no estar sustituido o estar sustituido con uno o dos grupos metilo o etilo, preferentemente



6. El método de cualquiera de las reivindicaciones 4 o 5, donde dicho procedimiento para proporcionar un

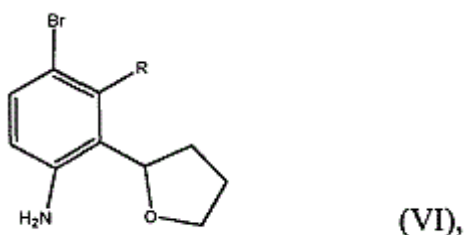
compuesto feniltetrahidrofuránico de fórmula (IV) comprende proporcionar un compuesto de fórmula (VI)



donde R es H o F;

5 y nitrar el compuesto de fórmula (VI) con un agente de nitración adecuado para obtener el compuesto feniltetrahidrofuránico de fórmula (IV).

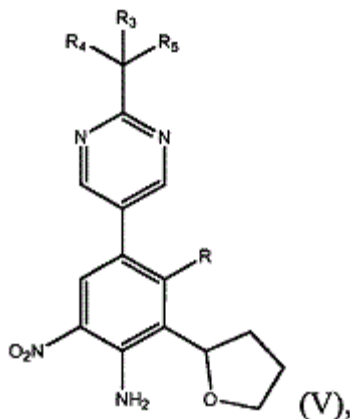
7. El método de cualquiera de las reivindicaciones 4 o 5, donde dicho procedimiento para proporcionar un compuesto feniltetrahidrofuránico de fórmula (IV) comprende proporcionar un compuesto de fórmula (VI)



donde R es H o F;

10 proteger el grupo amino del compuesto de fórmula (VI) con un grupo protector de aminas para obtener un compuesto con la amina protegida; nitrar el compuesto con la amina protegida con un agente de nitración adecuado para obtener el nitrocompuesto con la amina protegida; y desproteger el nitrocompuesto con la amina protegida para obtener el compuesto feniltetrahidrofuránico de fórmula (IV).

15 8. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde dicho procedimiento para proporcionar un compuesto fenilpirimidínico de fórmula (II) además comprende reducir un derivado de fenilpirimidina de fórmula (V),

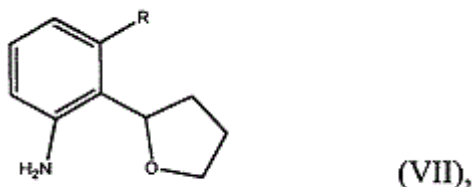


donde R es H o F, y cada uno de los componentes R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> es independientemente un grupo hidroxilo protegido opcionalmente o un alquilo sustituido opcionalmente,

con un agente reductor adecuado para proporcionar el compuesto de fórmula (II).

9. El método de la reivindicación 7, donde dicho procedimiento de nitración del compuesto de fórmula (VI) comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VI) con  $\text{NH}_4\text{NO}_3$  en presencia de un ácido fuerte de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 50 °C para proporcionar un compuesto (IV).

- 5 10. El método de la reivindicación 7, donde dicho procedimiento para proporcionar un compuesto de fórmula (VI) comprende proporcionar un compuesto de fórmula (VII),



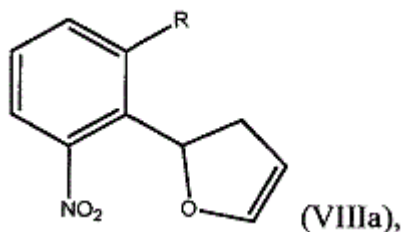
donde R es H o F; y

- 10 hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VII) con un agente de bromación en un disolvente aprótico polar para obtener el compuesto de fórmula (VI).

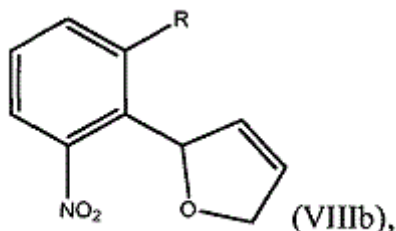
11. El método de la reivindicación 10, donde el compuesto de fórmula (VII) está enantioméricamente enriquecido.

12. El método de cualquiera de las reivindicaciones 10 u 11, donde dicho procedimiento para proporcionar un compuesto de fórmula (VII) comprende:

- 15 proporcionar un compuesto de tipo dihidrofuranyl nitrobenzénico seleccionado a partir del grupo constituido por un compuesto de fórmula (VIIIa),



donde R es H o F, y un compuesto de fórmula (VIIIb),

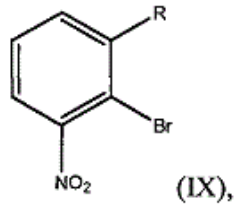


donde R es H o F; y

- 20 tratar el compuesto dihidrofuranyl nitrobenzénico con un agente reductor para obtener el compuesto de fórmula (VII).

13. El método de la reivindicación 12, donde dicho procedimiento para proporcionar un compuesto dihidrofuranyl nitrobenzénico comprende:

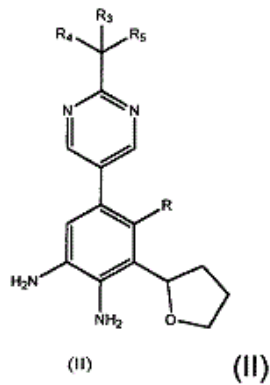
proporcionar un compuesto de fórmula (IX),



donde R es H o F; y

5 tratar el compuesto de fórmula (IX) con 2,3-dihidrofurano en presencia de un catalizador de paladio para obtener el compuesto dihidrofuranilnitrobencénico.

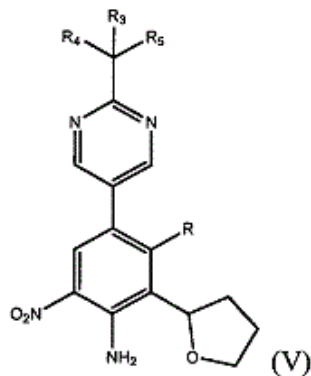
14. Un compuesto de fórmula (II)



donde

10 R es H o F, y cada uno de los componentes R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> es independientemente un grupo hidroxilo protegido opcionalmente o un alquilo sustituido opcionalmente.

15. Un compuesto de fórmula (V)



donde R es H o F, y cada uno de los componentes R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> es independientemente un grupo hidroxilo protegido opcionalmente o un alquilo sustituido opcionalmente.

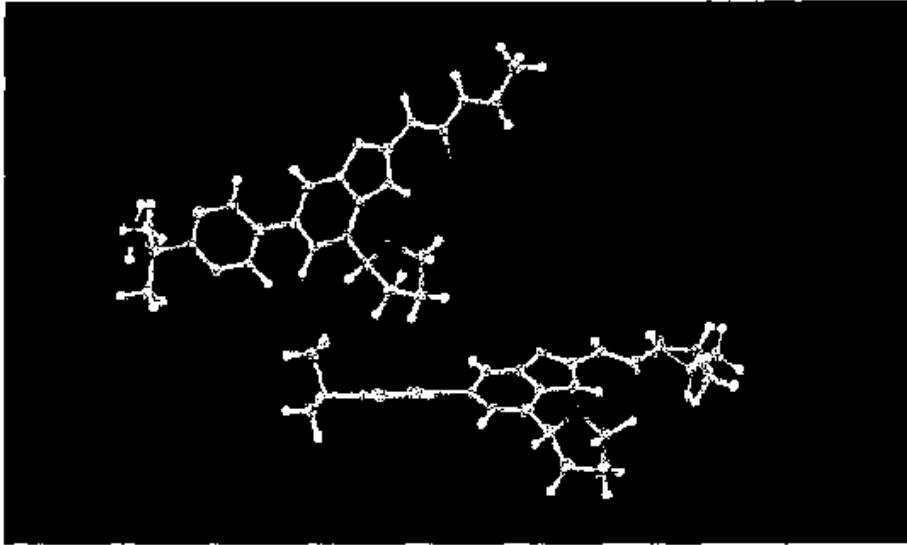


FIG. 1



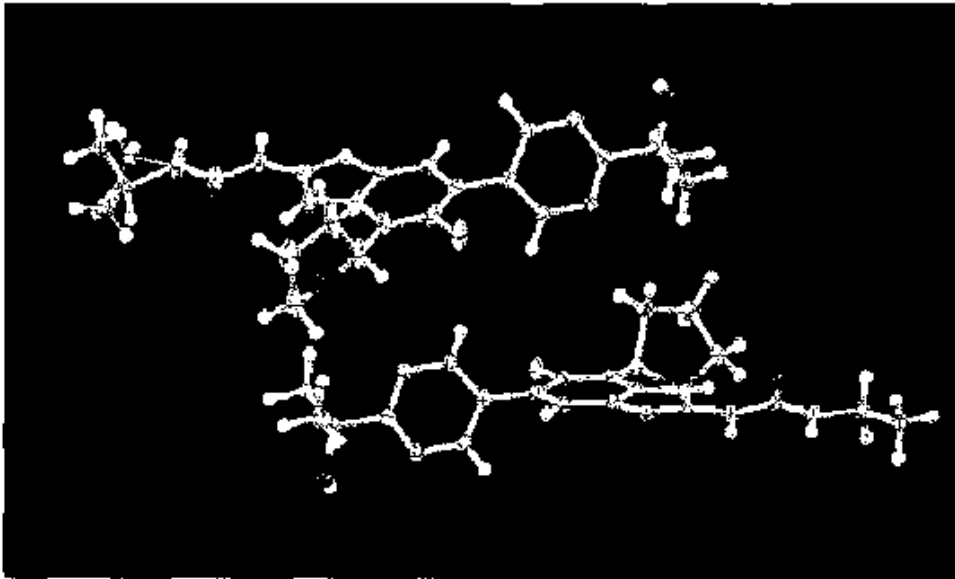


FIG. 2