

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 587 782**

51 Int. Cl.:

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.06.2013 PCT/US2013/044148**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.12.2013 WO13184702**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.06.2013 E 13729208 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.05.2016 EP 2855454**

54 Título: **Síntesis de compuesto antivírico**

30 Prioridad:

05.06.2012 US 201261655935 P
13.03.2013 US 201313800202

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.10.2016

73 Titular/es:

GILEAD PHARMASSET LLC (100.0%)
333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404, US

72 Inventor/es:

SCOTT, ROBERT WILLIAM;
VITALE, JUSTIN PHILIP;
MATTHEWS, KENNETH STANLEY;
TERESK, MARTIN GERALD;
FORMELLA, ALEXANDRA y
EVANS, JARED WAYNE

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 587 782 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

Síntesis de compuesto antivírico

5 **Antecedentes**

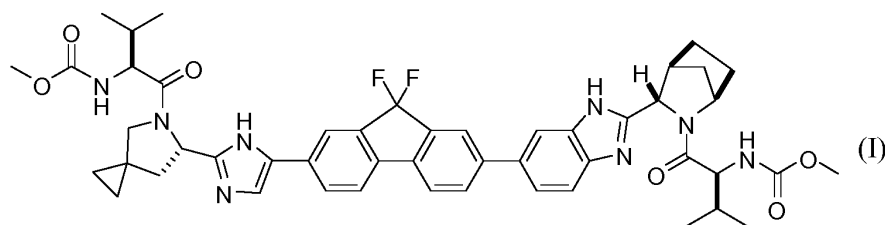
La presente divulgación se refiere generalmente al campo de la metodología de síntesis orgánica para la preparación de compuestos antivíricos y sus intermedios sintéticos.

10 La hepatitis C está reconocida como una enfermedad vírica crónica del hígado que se caracteriza por una enfermedad del hígado. Aunque se usan ampliamente fármacos dirigidos al hígado y con eficacia demostrada, la toxicidad y otros efectos secundarios han limitado su utilidad. Los inhibidores del virus de hepatitis C (VHC) son útiles para limitar el establecimiento y avance de la infección por VHC así como también en los ensayos de diagnóstico para VHC.

15 El documento WO 2010/132601 A1 divulga compuestos antivíricos, que incluyen un compuesto de fórmula I siguiente útil para el tratamiento de hepatitis C. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I se divulga en el Ejemplo ED' del documento WO 2010/132601 A1.

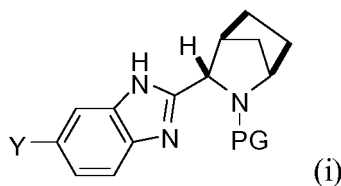
20 **Sumario**

La presente divulgación proporciona en una realización un proceso de preparación de un compuesto de fórmula I:

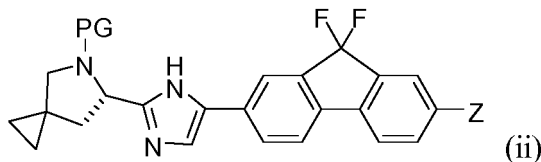


25 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables. El compuesto de fórmula I, también conocido como ledipasvir, tiene el nombre químico: éster metílico de ácido (1-{3-[6-(9,9-difluoro-7-{2-[5-(2-metoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il]-3H-imidazol-4-il]-9H-fluoren-2-il)-1H-benzimidazol-2-il]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico. El proceso comprende las etapas siguientes:

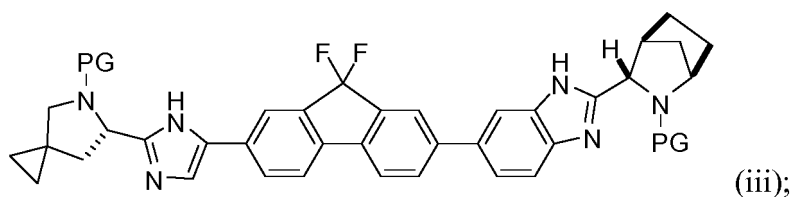
30 (A) acoplamiento de un compuesto de fórmula (I)



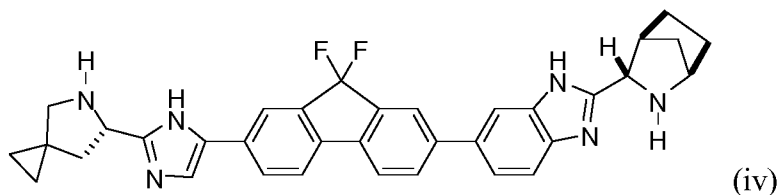
35 con un compuesto de fórmula (ii)



40 en presencia de un catalizador metálico y una base para proporcionar un compuesto de fórmula (iii) o una de sus sales:



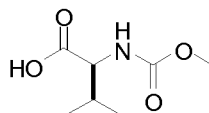
(B) desprotección de un compuesto de fórmula (iii) para dar lugar a un compuesto de fórmula (iv):



5

o una de sus sales; y

(C) contacto del compuesto de fórmula (iv) con ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico:



10

para dar un compuesto de fórmula I.

15

Cada PG es independientemente un grupo protector de amina.

Los sustituyentes Y y Z están seleccionados independientemente entre Br y -B(OR)(OR') en la que, cuando Y es -B(OR)(OR'), entonces Z es Br, y cuando Y es Br, entonces Z es -B(OR)(OR').

20

Los sustituyentes R y R' están seleccionados independientemente entre los grupos que consisten en hidrógeno o alquilo C₁₋₈ lineal o ramificado, o R y R' juntos representan un alquileo-C₁₋₈ lineal o ramificado, cicloalquileo-C₃₋₈ o arileno-C₆₋₁₂, en el que cualquier alquilo, alquileo, cicloalquileo o arileno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo-C₁₋₆, -C(O)N(alquilo-C₁₋₆)₂ y -C(O)O(alquilo-C₁₋₆).

25

A continuación, se describen realizaciones más específicas.

Breve descripción de los dibujos

30

La Figura 1 es un difractograma de rayos X en forma de polvo de la Forma I, un polimorfo cristalino del compuesto **30** como se describe a continuación.

La Figura 2 es un difractograma de rayos X en forma de polvo de la Forma II, un polimorfo cristalino del compuesto **30** como se describe a continuación.

35

Descripción detallada

Definiciones

40

Según se usa en la presente memoria descriptiva, se pretende generalmente que las siguientes palabras y frases tengan significados que se explican a continuación, excepto en el sentido de que el contexto en el que se usan indique lo contrario.

45

El término "alquilo" según se usa en la presente memoria se refiere a un hidrocarburo saturado, de cadena lineal o ramificada que tiene el número de átomos de carbono indicado. Por ejemplo, alquilo (C₁₋₈) significa que incluye, pero no de forma limitativa, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, *terc*-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo y neohexilo. Un grupo alquilo puede ser no sustituido o sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes como se describe a continuación de forma completa.

La expresión "alquilo sustituido" se refiere a:

- 1) un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, que tiene 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes (en algunas realizaciones, 1, 2 o 3 sustituyentes) seleccionado entre el grupo que consiste en alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalcoxi, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, alcocarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, cetilo, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterocicilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcroxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-cicloalquilo, -SO-heterocicilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-cicilo, -SO₂-heterocicilo, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. A menos que se restrinja lo contrario por medio de la definición, todos los sustituyentes pueden estar sustituidos de forma opcional y adicional por 1, 2 o 3 sustituyentes escogidos entre alquilo, alqueno, alquino, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterocicilo, arilo, heteroarilo y -S(O)_nR^a, en la que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2; o
- 2) un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que está interrumpido por 1-10 átomos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 átomos) escogidos independientemente entre oxígeno, azufre y NR^a, en la que R^a se escoge entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, arilo, heteroarilo y heterocicilo. Todos los sustituyentes pueden estar sustituidos opcionalmente por alquilo, alqueno, alquino, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterocicilo, arilo, heteroarilo y -S(O)_nR^a, en la que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2, o
- 3) un grupo alquilo definido anteriormente que tiene 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes como se ha definido anteriormente y también está interrumpido por 1-10 átomos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, o 5 átomos) como se ha definido anteriormente.

El término "alqueno" se refiere a un diradical de una cadena de hidrocarburos saturados ramificada o no ramificada, en algunas realizaciones, que tiene de 1 a 20 átomos de carbono (por ejemplo, 1-10 átomos de carbono o 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono). Este término queda ejemplificado por grupos tales como metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂-CH₂-), isómeros de propileno (por ejemplo, -CH₂CH₂CH₂- y -CH(CH₃)CH₂-) y similares.

La expresión "alquilo inferior" se refiere a una cadena de hidrocarburo saturado ramificada o no ramificada de monoradicales que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Este término queda ejemplificado por grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, t-butilo, n-hexilo y similares.

La expresión "alquilo inferior sustituido" se refiere a un alquilo inferior como se ha definido anteriormente que tiene de 1 a 5 sustituyentes (en algunas realizaciones, 1, 2 o 3 sustituyentes) como se ha definido para alquilo sustituido o grupo alquilo inferior como se ha definido anteriormente, que está interrumpido por 1, 2, 3, 4 o 5 átomos, como se define para alquilo sustituido o grupo alquilo inferior como se ha definido anteriormente que tienen 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes como se ha definido anteriormente y también está interrumpido por 1, 2, 3, 4 o 5 átomos como se ha definido con anterioridad.

El término "alqueno" se refiere a un diradical de una cadena de hidrocarburos saturada ramificada o no ramificada, en algunas realizaciones, que tiene de 1 a 20 átomos de carbono (por ejemplo, 1-10 átomos de carbono o 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono). Este término queda ejemplificado por medio de grupos tales como metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-), isómeros de propileno (por ejemplo, -CH₂CH₂CH₂- y CH(CH₃)CH₂-) y similares.

La expresión "alqueno inferior" o "alqueno" se refiere a un diradical de una cadena de hidrocarburo saturado ramificado o no ramificado, en algunas realizaciones, que tienen 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono.

La expresión "alqueno sustituido" se refiere a un grupo alqueno como se ha definido anteriormente que tiene de 1 a 5 sustituyentes (en algunas realizaciones 1, 2 o 3 sustituyentes) como se ha definido para alquilo sustituido.

El término "aralquilo" se refiere a un grupo arilo ligado covalentemente a un grupo alqueno, en el que arilo y alqueno se definen en la presente memoria. "Alquilo opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo arilo opcionalmente sustituido ligado covalentemente a un grupo alqueno opcionalmente sustituido. Dichos grupos aralquilo quedan ejemplificados por bencilo, feniletilo, 3-(4-metoxifenil)propilo y similares.

El término "aralquilo" se refiere al grupo -O-aralquilo. "Aralquilo opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo aralquilo opcionalmente sustituido ligado covalentemente a un grupo alquilo opcionalmente sustituido. Dichos grupos aralquilo quedan ejemplificados por benciloxi, feniletilo y similares.

El término "alqueno" se refiere a un monoradical de un grupo hidrocarburo insaturado no ramificado o ramificado que tiene de 2 a 20 átomos de carbono (en algunas realizaciones de 2 a 10 átomos de carbono, por ejemplo de 2 a 6 átomos de carbono) y que tiene de 1 a 6 enlaces dobles carbono-carbono, por ejemplo, 1, 2 o 3 enlaces dobles carbono-carbono. En algunas realizaciones, los grupos alqueno incluyen etenilo (o vinilo, es decir, -CH=CH₂), 1-propileno (o alilo, es decir, -CH₂CH=CH₂), isopropileno (-C(CH₃)=CH₂) y similares.

La expresión "alquilo inferior" se refiere a alqueno como se ha definido anteriormente que tiene de 2 a 6 átomos de carbono.

5 La expresión "alqueno sustituido" se refiere a un grupo alqueno como se ha definido anteriormente que tiene de 1 a 5 sustituyentes (en algunas realizaciones, 1, 2 o 3 sustituyentes) como se ha definido para alqueno sustituido.

10 El término "alquino" se refiere a un monoradical de un hidrocarburo insaturado, en algunas realizaciones, que tiene de 2 a 20 átomos de carbono (en algunas realizaciones, de 2 a 10 átomos de carbono, por ejemplo de 2 a 6 átomos de carbono) y que tienen de 1 a 6 enlaces triples carbono-carbono, por ejemplo, 1, 2, 3 enlaces triples carbono-carbono. En algunas realizaciones, los grupos alquino incluyen etino ($-C\equiv CH$), propargilo (o propino, es decir, $-C\equiv CCH_3$) y similares.

15 La expresión "alquino sustituido" se refiere a un grupo alquino como se ha definido anteriormente que tiene de 1 a 5 sustituyentes (en algunas realizaciones, 1, 2 o 3 sustituyentes) como se ha definido para alqueno sustituido.

El término "hidroxi" o "hidroxilo" hace referencia a un grupo $-OH$.

20 El término "alcoxi" se refiere al grupo $R-O-$, en el que R es alquilo o $-Y-Z$, en el que Y es alqueno y Z es alqueno o alquino, en el que alquilo, alqueno y alquino son como se ha definido anteriormente. En algunas realizaciones, los grupos alcoxi son alquilo- $O-$ e incluye, a modo de ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, *tert*-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, n-hexiloxi, 1,2-dimetilbutoxi y similares.

25 La expresión "alquilo inferior" se refiere al grupo $R-O-$, en el que R es un alquilo inferior opcionalmente sustituido. Esta expresión queda ejemplificada por grupos tales como metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, t-butoxi, n-hexiloxi y similares.

30 La expresión "alcoxi sustituido" se refiere al grupo $R-O-$, en el que R es un alquilo sustituido o $-Y-Z$, en el que Y es alqueno sustituido y Z es alqueno sustituido o alquino sustituido, en el que alquilo, alqueno sustituido y alquino sustituido son como se ha definido con anterioridad.

35 El término "cicloalquilo" se refiere a grupos cíclicos de 3 a 20 átomos de carbono que tienen un anillo cíclico individual o anillos múltiples condensados. Dichos grupos cicloalquilo incluyen, a modo de ejemplo, estructuras de anillo individuales tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclooctilo y similares o estructuras de anillos múltiples tales como adamantilo y biciclo[2.2.1]heptano o grupos alquilo cíclicos a los cuales se condensa un grupo arilo, por ejemplo indanilo, y similares, con la condición de que el punto de unión sea a través del grupo alquilo cíclico.

40 El término "cicloalqueno" se refiere a grupos alquilo cíclicos de 3 a 20 átomos de carbono que tienen un anillo cíclico individual o anillos condensados múltiples y que tienen al menos un doble enlace y en algunas realizaciones, de 1 a 2 enlaces dobles.

45 Los términos "cicloalquilo sustituido" y "cicloalqueno sustituido" se refieren a grupos cicloalquilo o cicloalqueno que tienen 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes (en algunas realizaciones, 1, 2 o 3 sustituyentes), seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalcoxi, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxi, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclitio, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, $-SO-$ alquilo, $-SO-$ cicloalquilo, $-SO-$ heterociclitio, $-SO-$ arilo, $-SO-$ heteroarilo, $-SO_2-$ alquilo, $-SO_2-$ cicloalquilo, $-SO_2-$ heterociclitio, $-SO_2-$ arilo, y $-SO_2-$ heteroarilo. La expresión "cicloalquilo sustituido" también incluye grupos cicloalquilo en los que uno o más átomos de carbono anulares del grupo cicloalquilo tienen un grupo oxo ligados a los mismos. A menos que se restrinja por definición lo contrario, todos los sustituyentes pueden opcionalmente estar sustituidos de manera adicional por 1, 2 o 3 sustituyentes escogidos entre alquilo, alqueno, alquino, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxi, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclitio, arilo, heteroarilo y $-S(O)_nR^a$, en la que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 y 2.

55 El término "cicloalcoxi" hace referencia al grupo cicloalquil- $O-$.

La expresión "cicloalcoxi sustituido" hace referencia al grupo cicloalquil- $O-$ sustituido.

60 La expresión "cicloalquenoiloxi" se refiere al grupo cicloalqueno- $O-$.

La expresión "cicloalquenoiloxi sustituido" se refiere al grupo sustituido cicloalqueno- $O-$.

65 El término "arilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático de 6 a 20 átomos de carbono que tiene un anillo individual (por ejemplo, fenilo) o anillos múltiples (por ejemplo, bifenilo) o anillos múltiples condensados (condensados) (por ejemplo, naftilo, fluorenilo y antrilo). En algunas realizaciones, los arilos incluyen fenilo,

fluorenilo, naftilo, antrilo y similares.

A menos que se restrinja por definición lo contrario para el sustituyente arilo, dichos grupos arilo pueden estar sustituidos opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes (en algunas realizaciones 1, 2 o 3 sustituyentes), seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalcoxi, cicloalqueniloxi, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-cicloalquilo, -SO-heterociclilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-cicloalquilo, -SO₂-heterociclilo, -SO₂-arilo, y -SO₂-heteroarilo. A menos que se restrinja por definición lo contrario, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos de forma adicional por 1, 2 o 3 sustituyentes escogidos entre alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y -S(O)_nR^a, en la que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

El término "ariloxi" se refiere al grupo arilo-O- en el que el grupo arilo es como se ha definido anteriormente, e incluye grupos arilo opcionalmente sustituidos como también se ha definido con anterioridad. El término "ariltio" se refiere a los grupos R-S-, en el que R es como se ha definido para arilo.

El término "arileno" se refiere en la presente memoria a un diradical de "arilo" como se ha definido anteriormente, que es divalente por medio de retirada de un átomo de hidrógeno a partir del arilo.

El término "heterociclilo", "heterociclo" o "heterocíclico" se refiere a un grupo saturado monoradical que tiene un anillo individual o anillos múltiples condensados, que tiene de 1 a 40 átomos de carbono y de 1 a 10 hetero átomos, y de 1 a 4 heteroátomos, seleccionados entre nitrógeno, azufre, fósforo y/o oxígeno dentro del anillo.

A menos que se restrinja por definición lo contrario para el sustituyente heterocíclico, dichos grupos heterocíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes (en algunas realizaciones, 1, 2 o 3 sustituyentes) seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalcoxi, cicloalqueniloxi, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-cicloalquilo, -SO-heterociclilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-cicloalquilo, -SO₂-heterociclilo, -SO₂-arilo, y -SO₂-heteroarilo. A menos que se restrinja por definición lo contrario, todos los sustituyentes pueden opcionalmente estar sustituidos de manera adicional por 1, 2 o 3 sustituyentes escogidos entre alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y -S(O)_nR^a, en la que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 y 2. Los ejemplos de heterocíclicos incluyen tetrahidrofurano, morfolino, piperidinilo y similares.

El término "heterociclooxi" se refiere al grupo -O-heterociclilo.

El término "heteroarilo" se refiere a un grupo que comprende anillos individuales o múltiples que comprenden de 1 a 15 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre dentro de al menos un anillo. El término "heteroarilo" es genérico con respecto a las expresiones "heteroarilo aromático" y "heteroarilo parcialmente saturado". La expresión "heteroarilo aromático" se refiere a un heteroarilo en el que la menos un anillo es aromático, independientemente del punto de unión. Los ejemplos de heteroarilo aromáticos incluyen pirrol, tiofeno, piridina, quinolina, pteridina. La expresión "heteroarilo parcialmente saturado" se refiere a un heteroarilo que tiene una estructura equivalente a un heteroarilo aromático subyacente que tiene un o más dobles enlaces en un anillo aromático del heteroarilo aromático subyacente saturado. Los ejemplos de heteroarilos parcialmente saturados incluyen dihidropirrol, dihidropiridina, cromano, 2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-ilo, y similares.

A menos que se restrinja por definición lo contrario para el sustituyente heteroarilo, dichos grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos por 1 a 5 sustituyentes (en algunas realizaciones, 1, 2 o 3 sustituyentes) seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalcoxi, cicloalqueniloxi, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-cicloalquilo, -SO-heterociclilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-cicloalquilo, -SO₂-heterociclilo, -SO₂-arilo, y -SO₂-heteroarilo. A menos que se restrinja por definición lo contrario, todos los sustituyentes pueden opcionalmente estar sustituidos de manera adicional por 1, 2 o 3 sustituyentes escogidos entre alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y -S(O)_nR^a, en la que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 y 2. Dichos grupos heteroarilo pueden tener un anillo individual (por ejemplo, piridilo o furilo) o anillos múltiples condensados (por ejemplo, indolizino, benzotiazol o benzotienilo). Los ejemplos de heterociclicos de nitrógeno y heteroarilos incluyen, pero no de forma limitativa, pirrol, imidazol, pirazol, piridina,

pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenazina, isooxazol, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina y similares, así como también compuestos de heterarilo que contienen N-alcoxi-nitrógeno.

- 5 El término "heteroariloxi" hace referencia al grupo heteroarilo-O-.
- El término "amino" hace referencia al grupo -NH₂.
- 10 La expresión "amino sustituido" hace referencia al grupo -NRR en el que R está seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteoarilo y heterociclilo, con la condición de que ambos grupos R no sean hidrógeno o un grupo -Y-Z, en el que Y es alquileo opcionalmente sustituido y Z es alquenilo, cicloalquenilo o alquinilo. A menos que se restrinja por definición lo contrario, todos los sustituyentes pueden estar sustituidos opcionalmente de forma adicional por 1, 2 o 3 sustituyentes escogidos entre alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxil, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y -S(O)_nR^a, en la que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 y 2.
- 15 La expresión "alquil amina" se refiere a R-NH₂ en la que R es alquilo opcionalmente sustituido.
- 20 La expresión "dialquil amina" se refiere a R-NHR en la que cada R es independientemente un alquilo opcionalmente sustituido.
- La expresión "trialquil amina" se refiere a NR₃ en la que cada R es independientemente un alquilo opcionalmente sustituido.
- 25 El término "ciano" se refiere al grupo -CN.
- El término "azido" se refiere a un grupo $\text{—N}^{\oplus}=\text{N}^{\ominus}=\text{N}$.
- 30 El término "ceto" u "oxo" se refiere a un grupo =O.
- El término "carboxi" se refiere a un grupo -C(O)-OH.
- 35 El término "éster" o "carboxiéster" se refiere al grupo -C(O)OR, en la que R es alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos por alquilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano o -S(O)_nR^a, en la que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.
- El término "acilo" indica un grupo -C(O)R, en el que R es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.
- 40 El término "carboxialquilo" se refiere a grupos -C(O)O-alquilo o -C(O)O-cicloalquilo, en la que alquilo y cicloalquilo son como se ha definido anteriormente, y pueden estar sustituidos de forma adicional por alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxil, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y -S(O)_nR^a, en la que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.
- 45 El término "aminocarbonilo" se refiere al grupo -C(O)NRR en la que cada R es de manera independiente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o en la que ambos grupos R se unen para formar un grupo heterocíclico (por ejemplo, morfolino). A menos que se restrinja por definición lo contrario, todos los sustituyentes pueden estar sustituidos opcionalmente de forma adicional por 1, 2 o 3 sustituyentes escogidos entre alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxil, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y -S(O)_nR^a, en la que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.
- 50 El término "aciloxi" se refiere a grupos -OC(O)-alquilo, -OC(O)-cicloalquilo, -OC(O)-arilo, -OC(O)-heteroarilo y -OC(O)-heterociclilo. A menos que se restrinja por definición lo contrario, todos los sustituyentes puede estar sustituidos opcionalmente de forma adicional por 1, 2 o 3 sustituyentes escogidos entre alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxil, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y -S(O)_nR^a, en la que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.
- 55 El término "acilamino" se refiere al grupo -NRC(O)R en el que cada R es de manera independiente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo. Todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos de forma adicional por alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxil, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y -S(O)_nR^a, en la que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.
- 60
- 65

El término “alcoxicarbonilamino” se refiere a un grupo $-N(R^d)C(O)OR$ en el que R es alquilo opcionalmente sustituido y R^d es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido.

5 El término “aminocarbonilamino” se refiere al grupo $-NR^cC(O)NRR$, en la que R^c es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, y cada R está seleccionado de manera independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo. A menos que se restrinja por definición lo contrario, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos de forma adicional por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalcoxi, cicloalqueniloxi, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, alcoxicarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxi-amino, nitro, $-SO$ -alquilo, $-SO$ -cicloalquilo, $-SO$ -heterociclilo, $-SO$ -arilo, $-SO$ -heteroarilo, $-SO_2$ -alquilo, $-SO_2$ -cicloalquilo, $-SO_2$ -heterociclilo, $-SO_2$ -arilo y $-SO_2$ -heteroarilo.

15 El término “tiol” se refiere al grupo $-SH$.

El término “tiocarbonilo” se refiere al grupo $=S$.

20 El término “alquiltio” se refiere al grupo $-S$ -alquilo.

La expresión “alquiltio sustituido” se refiere al grupo alquilo con sustitución- S .

El término “heterociclitio” se refiere al grupo $-S$ -heterociclilo.

25 El término “ariltio” se refiere al grupo $-S$ -arilo.

Et término “heteroariltio” se refiere al grupo S -heteroarilo en el que el grupo heteroarilo es como se ha definido anteriormente incluyendo grupos heteroarilo opcionalmente sustituidos como se ha definido con anterioridad.

30 El término “sulfóxido” se refiere al grupo $-S(O)R$, en el que R es alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo. “Sulfóxido sustituido” se refiere al grupo $-S(O)R$ en el que R es alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterociclilo sustituido, arilo sustituido o heteroarilo sustituido, como se ha definido con anterioridad.

35 El término “sulfona” se refiere al grupo $-S(O)_2R$, en el que R es alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo. “Sulfona sustituida” se refiere a un grupo $-S(O)_2R$, en el que R es alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterociclilo sustituido, arilo sustituido o heteroarilo sustituido, como se ha definido con anterioridad.

40 El término “aminosulfonilo” se refiere al grupo $-S(O)_2NRR$, en el que cada R está seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo. A menos que se restrinja por definición lo contrario, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalcoxi, cicloalqueniloxi, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, alcoxicarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxilamino, alcoxi-amino, nitro, $-SO$ -alquilo, $-SO$ -cicloalquilo, $-SO$ -heterociclilo, $-SO$ -arilo, $-SO$ -heteroarilo, $-SO_2$ -alquilo, $-SO_2$ -cicloalquilo, $-SO_2$ -heterociclilo, $-SO_2$ -arilo y $-SO_2$ -heteroarilo.

El término “hidroxilamino” se refiere al grupo $-NHOH$.

50 El término “alcoxi-amino” se refiere al grupo $-NHOR$ en el que R es alquilo opcionalmente sustituido.

El término “halógeno” o “halo” se refiere a fluoro, bromo, cloro y yodo.

55 “Opcional” u “opcionalmente” significa que el evento descrito posteriormente o circunstancia puede ocurrir o no, y la descripción incluye casos en los que dicho evento o circunstancia ocurre y casos en los que no.

60 Un grupo “sustituido” incluye realizaciones en las que un sustituyente monoradical está ligado a un átomo individual del grupo sustituido (por ejemplo, formando una ramificación) y también incluye realizaciones en las que el sustituyente puede ser un grupo de unión de diradical ligado a dos átomos adyacentes del grupo sustituido, formando de este modo un anillo condensado sobre el grupo sustituido.

65 Cuando se describe un grupo concreto (resto) en la presente memoria como el que está unido a un segundo grupo y el punto de unión no es explícito, el grupo concreto puede estar unido en cualquier punto disponible del grupo concreto a cualquier punto disponible del segundo grupo. Por ejemplo, un “fenilo con sustitución de alquilo inferior”, en el que los puntos de unión no son explícitos, puede tener cualquier punto disponible del grupo alquilo inferior unido a cualquier punto disponible del grupo fenilo. En este sentido, un “punto disponible” es un punto del grupo en

el que un hidrógeno del grupo puede estar sustituido por un sustituyente.

Se comprende que en todos los grupos sustituidos definidos anteriormente, los polímeros no se pretende la inclusión en la presente memoria de los polímeros obtenidos por medio de definición de los sustituyentes con sustituyentes opcionales a sí mismos (por ejemplo, arilo sustituido que tiene un grupo arilo sustituido como sustituyente que está sustituido en sí mismo por un grupo arilo sustituido, por ejemplo). Tampoco se incluyen números infinitos de sustituyentes, ya sean sustituyentes iguales o diferentes. En tales casos, el número máximo de dichos sustituyentes es tres. Cada una de las definiciones anteriores, de este modo, está restringida por una limitación en la que, por ejemplo, los grupos arilo sustituidos están limitados a arilo sustituido-(arilo sustituido)-arilo sustituido.

Se pretende que un compuesto de Fórmula concreta (por ejemplo, el compuesto de Fórmula I) englobe los compuestos de la divulgación, y sus sales farmacéuticamente aceptables, ésteres farmacéuticamente aceptables, isómeros, tautómeros, solvatos, isótopos, hidratos y profármacos de dichos compuestos. Adicionalmente, los compuestos de la divulgación pueden poseer uno o más centros asimétricos, y pueden producirse como mezcla racémica o como enantiómeros individuales o diastereoisómeros. El número de estereoisómeros presentes en cualquier compuesto dado de Fórmula concreta depende del número de centros asimétricos presentes (existen 2^n estereoisómeros posibles en los que n es el número de centros asimétricos). Los estereoisómeros individuales se pueden obtener por medio de resolución de una mezcla racémica o no racémica de un intermedio en alguna etapa apropiada de la síntesis o mediante resolución del compuesto por medios convencionales. Los estereoisómeros individuales (incluyendo enantiómeros individuales y diastereoisómeros) así como también las mezclas racémicas y no racémicas de estereoisómeros quedan englobadas dentro del alcance de la presente divulgación, de forma que se pretende que todos ellos queden mostrados por medio de las estructuras de la presente memoria descriptiva a menos que se indique específicamente lo contrario.

“Isómeros” son compuestos diferentes que tienen la misma fórmula molecular. Los isómeros incluyen estereoisómeros, enantiómeros y diastereoisómeros.

“Estereoisómeros” son isómeros que difieren únicamente en la forma de disposición de los átomos en el espacio.

“Enantiómeros” son un par de estereoisómeros que son imágenes de espejo no superponibles una de otra. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla “racémica”. El término “(±)” se usa para designar una mezcla racémica cuando resulta apropiado.

“Diastereoisómeros” son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares uno de otro.

La estequiometría absoluta se especifica de acuerdo con el sistema Cahn Ingold Prelog R S. Cuando el compuesto es un enantiómero puro, la estequiometría en cada carbono quiral puede especificarse ya sea por R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta es desconocida se designan (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro- o levorotatoria) en la que rotan el plano de luz polarizada a la longitud de onda de la línea D de sodio.

La expresión “grupo protector amino” se comprende bien por parte de la persona experta en química orgánica sintética como resto que puede instalarse selectivamente y retirarse de un grupo funcional de amina apropiado. El campo de la metodología de grupo protector es avanzado, y se conocen bien muchos grupos protectores de amina, y métodos para el uso de los mismos, en la técnica, tal como los descritos en el tratado autoritario en la materia, P. G. M. Wuts y T.W. Greene, *Green's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4ª edición (Wiley, 2006).

La expresión “agente de borilación” también se comprende bien en el campo de la síntesis orgánica como reactivo que es útil para instalar uno cualquiera de un intervalo amplio de restos de boronato sobre un sustrato apropiado. Los ejemplos no limitantes de agentes de borilación y la metodología sintética relacionada se explican en T. Ishiyama et al., *J. Org. Chem.* 1995, 60, 7508-7510.

El término “hidroxi” o “hidroxilo” se refiere a un grupo -OH.

Si existe discrepancia entre una estructura mostrada y un nombre concreto para esa estructura, impera la estructura mostrada. Además, si la estequiometría de una estructura o parte de una estructura no viene indicada con, por ejemplo, líneas en negrita, discontinuas o con forma de cuña, debe interpretarse que la estructura o parte de la estructura engloba todos los estereoisómeros de la misma.

El término “solvato” se refiere a un complejo formado por medio de la combinación de un compuesto de Fórmula I, o cualquier otra Fórmula como se divulga en la presente memoria, y un disolvente.

El término “hidrato” se refiere al complejo formado por medio de combinación de un compuesto de Fórmula I o cualquier Fórmula divulgada en la presente memoria y agua.

El término “profármaco” se refiere a compuestos de Fórmula I, o cualquier Fórmula divulgada en la presente memoria, que incluye grupos químicos que, *in vivo*, pueden convertirse y/o puede separarse del resto de la molécula para proporcionar el fármaco activo, una de sus sales farmacéuticamente aceptable o uno de sus metabolitos biológicamente activo.

5 También se pretende que cualquier fórmula o estructura proporcionada en la presente memoria, incluyendo la Fórmula I, o cualquier Fórmula descrita en la presente memoria, represente formas no marcadas así como también formas isotópicamente marcadas de los compuestos. Los compuestos isotópicamente marcados tienen estructuras mostradas por las fórmulas proporcionadas en la presente memoria, exceptuando que uno o más átomos están
10 sustituidos por un átomo que tiene un número másico o masa atómica seleccionada. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los compuestos de la divulgación incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tal como, pero sin limitarse a, ^2H (deuterio, D), ^3H (tritio, T), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl y ^{125}I . Se contemplan diversos compuestos isotópicamente marcados de la presente divulgación, por ejemplo los que tienen isótopos radioactivos tales como ^3H , ^{13}C y ^{14}C . Dichos compuestos isotópicamente marcados
15 pueden ser útiles en los estudios metabólicos, estudios cinéticos de reacción, técnicas de detección o de formación de imágenes, tales como tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computerizada de emisión de fotones individuales (SPECT) incluyendo ensayos de distribución tisular de sustrato o fármaco o en el tratamiento radioactivo de pacientes.

20 La divulgación también incluye compuestos de Fórmula I, o cualquier Fórmula divulgada en la presente memoria, en la que de 1 a “n” hidrógenos ligados a un átomo de carbono está/están sustituido/s por deuterio, en el que n es el número de hidrógenos en la molécula. Dichos compuestos exhiben una resistencia mayor al metabolismo y, por tanto, son útiles para aumentar la vida media de cualquier compuesto de Fórmula I cuando se administran a un mamífero. Véase, por ejemplo, Foster, “Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism”, Trends
25 Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984). Dichos compuestos se sintetizan por medios bien conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante el empleo de materiales en los cuales uno o más átomos de hidrógenos se han sustituido por deuterio.

Los compuestos terapéuticos sustituidos o marcados con deuterio de la divulgación pueden tener propiedades mejoradas de DMPK (metabolismo de fármaco y farmacocinética), relativas a absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME). La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio puede permitir ciertas ventajas terapéuticas que tienen como resultado una mejor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor vida media *in vivo* o menores requisitos de dosificación. Un compuesto marcado ^{18}F puede resultar útil para los estudios PET o SPECT, Los compuestos isotópicamente marcados de la presente divulgación y sus profármacos puede generalmente
30 prepararse llevando a cabo los procedimientos divulgados en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritos a continuación sustituyendo un reactivo isotópicamente marcado fácilmente disponible por un reactivo no isotópicamente marcado. Además, la sustitución con isótopos pesados, en particular deuterio (es decir, ^2H o D) puede permitir determinadas ventajas terapéuticas que tienen como resultado mejor estabilidad metabólica, por ejemplo una vida media *in vivo* mejorada o menores requisitos de dosificación o una mejora del índice terapéutico.
35 Se comprende que se hace referencia a deuterio en el presente contexto como un sustituyente en el compuesto de Fórmula I, o cualquier Fórmula divulgada en la presente memoria.

La concentración de dicho isótopo pesado, específicamente deuterio, puede definirse por medio de un factor de enriquecimiento isotópico. En los compuestos de la presente divulgación, se pretende que cualquier átomo no específicamente designado como isótopo particular represente cualquier isótopo estable de ese átomo. A menos que se afirme lo contrario, cuando se designa una posición específicamente como “H” o “hidrógeno”, se comprende que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural. Por consiguiente, en los compuestos de la presente divulgación, se pretende que cualquier átomo específicamente designado como deuterio (D) represente deuterio.
45

50 En muchos casos, los compuestos de la presente divulgación son capaces de formar sales de ácido y/o base por medio de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a estos.

La expresión “sal farmacéuticamente aceptable” de un compuesto concreto se refiere a sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades del compuesto concreto, y que no son biológicamente o de otro modo deseables. Véase: P. Heinrich Stahl and Camille G. Wermuth (eds). Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use (International Union of Pure and Applied Chemistry), Wiley-VCH; 2ª edición revisada (Mayo 16, 2011). Se pueden preparar sales de adición de base farmacéuticamente aceptables a partir de bases inorgánicas y orgánicas. Las sales procedentes de bases inorgánicas incluyen, a modo de ejemplo únicamente, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio y magnesio. Las sales procedentes de bases inorgánicas incluyen, pero no de forma limitativa, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, tales como alquil aminas, dialquil aminas, trialquil aminas, alquil aminas sustituidas, aminas di(alquil sustituidas), aminas tri(alquil sustituidas), alquenil aminas, dialquenil aminas, trialquenil aminas, alquenil aminas sustituidas, aminas di(alquenil sustituidas), aminas tri(alquenil sustituidas), cicloalquil aminas, di(cicloalquil) aminas, tri(cicloalquil) aminas, cicloalquil aminas sustituidas, cicloalquil aminas disustituidas, cicloalquil aminas trisustituidas, cicloalquenil aminas, di(cicloalquenil) aminas, tri(cicloalquenil) aminas, cicloalquenil aminas sustituidas, cicloalquenil aminas disustituidas, aril aminas,
60
65

5 diaril aminas, triaril aminas, heteroaril aminas, diheteroaril aminas, triheteroaril aminas, aminas heterocíclicas,,
aminas diheterocíclicas, aminas triheterocíclicas, di- y tri-aminas mixtas en las cuales al menos dos de los
sustituyentes sobre la amina son diferentes y están seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo
sustituido, alqueno, alqueno sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido,
10 arilo, heteroarilo, heterocíclico y similares. También se incluyen aminas en las cuales dos o tres sustituyentes, junto
con el nitrógeno amino, forman un grupo heterocíclico o heteroarilo. Las aminas son de estructura general
 $N(R^{30})(R^{31})(R^{32})$ en las cuales las aminas mono-sustituidas tienen 2 de los tres sustituyentes del nitrógeno (R^{30} , R^{31} y
 R^{32}) como hidrógeno, las aminas di-sustituidas tienen 1 de los tres sustituyentes del nitrógeno (R^{30} , R^{31} y R^{32}) como
hidrógeno, mientras que las aminas tri-sustituidas no tienen ninguno de los tres sustituyentes del nitrógeno (R^{30} , R^{31}
15 y R^{32}) como hidrógeno. R^{30} , R^{31} y R^{32} están seleccionados entre diversos sustituyentes tales como hidrógeno,
opcionalmente alquilo sustituido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocíclico y similares. Las aminas
anteriormente mencionadas se refieren a compuestos en los cuales uno, dos o tres sustituyentes del nitrógeno están
como se listan en el nombre. Por ejemplo, la expresión "cicloalquenoil amina" se refiere a cicloalquenoil-NH₂, en la que
"cicloalquenoil" es como se ha definido en la presente memoria. El término "diheteroarilamina" se refiere a
20 NH(heteroarilo)₂, en el que "heteroarilo" es como se ha definido anteriormente en la presente memoria y así
sucesivamente.

Los ejemplos específicos de aminas apropiadas incluyen, a modo de ejemplo únicamente, isopropilamina,
trimetilamina, dietil amina, tri(iso-propil)amina, tri(n-propil)amina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, trometamina,
20 lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, N-
alquilglucaminas, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, morfolina, N-etilpiperidina y similares.

Se pueden preparar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables a partir de ácidos orgánicos o
inorgánicos. Las sales procedentes de ácidos inorgánicos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácidos
25 sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Las sales procedentes de ácidos orgánicos incluyen ácido acético,
ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido
maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido
metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluen sulfónico, ácido salicílico y similares.

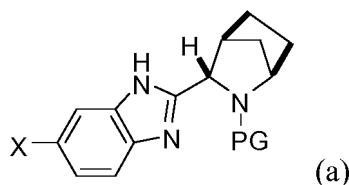
30 Además, las abreviaturas según se usan en la presente memoria tienen los significados respectivos siguientes:

ACN	acetónitrilo
AcOH o HOAc	ácido acético
AN	normalización de área de pico
Bn	bencilo
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
Cbz	benciloxicarbonilo
CDMT	6-cloro-2,4-dimetoxi-s-triazina
DCC	N,N'-Diciclohexilcarbodiimida
DCE	dicloroetano
DCM	diclorometano
dd	doblete de dobletes
ddd	doblete de doblete de dobletes
DIC	N,N'-diisopropilcarbodiimida
DMAc o DMAC	N,N-dimetilacetamida
DMF	dimetilforamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
HATU	hexafluorofosfato de 2-(7-Aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametyluronio
HBTU	O-Benzotriazol.-N,N,N',N'-tetrametil-uronio-hexafluoro-fosfato
HOBt	hidroxibenzotriazol
HPLC	cromatografía de líquidos de alta presión
IPA	alcohol isopropílico
IPE	éter diisopropílico
iPrAc o IPAc	acetato de isopropilo
iPr	iso-propilo

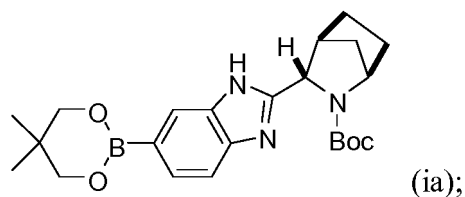
KHMDS	hexametildisilazano de potasio
LDA	diisopropilamida de litio
LiHMDS	hexametildisilazano de litio
Me	metilo
MeCN	acetonitrilo
MEK	etilmetil cetona
MeOH	metanol
MePhos	2-diciclohexilfosfino-2'-metilbifenilo
MeTHF o 2-MeTHF	2-metiltetrahidrofurano
MIBK	metilisobutil cetona
Moc	metoxicarbonilo
MsCl	cloruro de metanosulfonilo
MsO o OMs	mesilato o metanosulfonato
MTBE	metil <i>tert</i> -butil éter
NaHMDS	hexametildisilazano de sodio
NEt ₃	triethylamina
NFSI	N-fluorobencenosulfonimida
NMM	N-metilmorfolina
NMP	N-metilpirrolidina
OAc	acetato
OEt	etoxi
PG	grupo protector
PPh ₃	trifenilfosfina
SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
SMB	lecho móvil simulado
<i>t</i> BuOH	<i>tert</i> -butanol
<i>t</i> BuOK	<i>tert</i> -butóxido de potasio
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
XRPD	difracción de rayos-X en forma de polvo

Procesos

- 5 Como se ha descrito generalmente con anterioridad, la divulgación proporciona en algunas realizaciones procesos para preparar un compuesto de fórmula I. La etapa A, referente al acoplamiento de compuestos de acuerdo con las fórmulas (i) y (ii), respectivamente, proporciona realizaciones adicionales. Por ejemplo, en una realización, un compuesto de fórmula (i) es el asociado de acoplamiento de boronato, en el que Y es -B(OR)(OR') y, por tanto, en la fórmula (ii) el sustituyente Z es Br.
- 10 Una ventaja de la divulgación se proporciona en otra realización, de manera que el compuesto de fórmula (i) se genera *in situ*, permitiendo de este modo que la etapa A de acoplamiento posterior transcurra en un recipiente. En esta realización, el proceso comprende poner en contacto de forma secuencial un compuesto de fórmula (a)

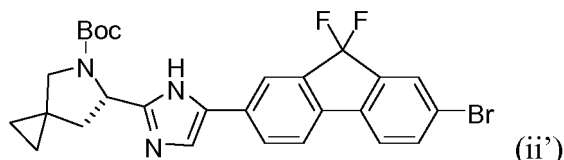


- 15 con una fuente de paladio y después un agente de borilación que comprende el resto

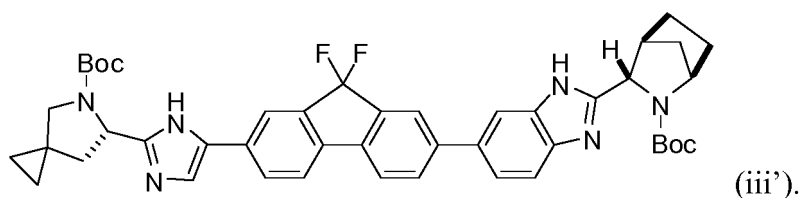


La Etapa (2) del proceso es poner en contacto la mezcla de reacción de la etapa (1) con un compuesto de fórmula (ii'):

5

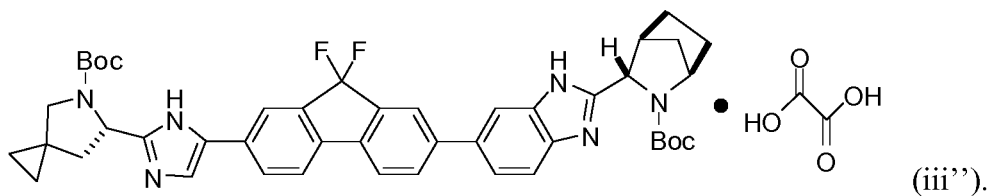


y fosfato de potasio para dar lugar a un compuesto de fórmula (iii'):



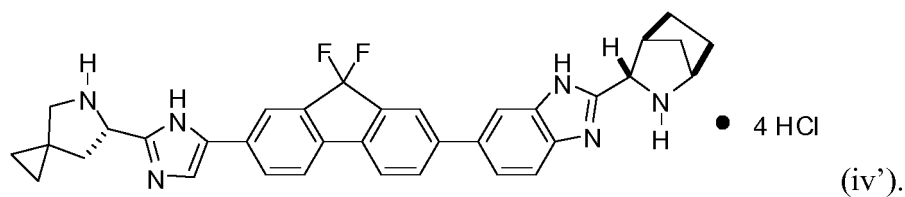
10

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (iii') opcionalmente se pone en contacto con ácido oxálico para dar lugar a una sal de oxalato de acuerdo con la fórmula (iii''):



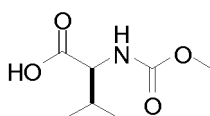
15

La Etapa (3) del proceso es la puesta en contacto del compuesto de fórmula (iii') o fórmula (iii'') con HCl para dar lugar a un compuesto de fórmula (iv'):



20

Finalmente, la etapa (4) es la puesta en contacto del compuesto de fórmula (iv') con ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico:



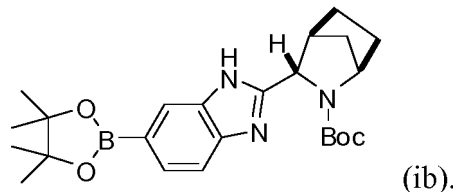
25

para dar lugar a un compuesto de fórmula I. En las estructuras mostradas a continuación, "Boc" en cada caso representa *tert*-butoxicarbonilo. Se pueden usar otras sales para el compuesto iv' en variaciones de la presente reacción, transcurriendo a partir de la generación de sales como se definen en la presente memoria. En algunas

realizaciones, la etapa (4) se lleva a cabo con la base libre del compuesto iv'.

En una realización alternativa, el proceso descrito inmediatamente anterior se puede llevar a cabo mediante el empleo en la etapa (1) de un compuesto intermedio boronado de fórmula (ib) en lugar de (ia):

5



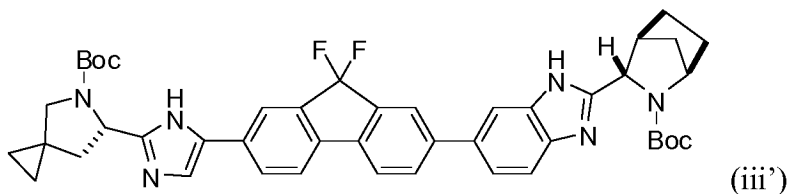
El compuesto (ib) se prepara en una reacción entre el compuesto (a') como se ha definido anteriormente y bis(pinacolato)diboro en presencia de una cantidad catalíticamente eficaz de $\text{PdCl}_2[\text{P}(\text{f-Bu})_2\text{Ph}]_2$ y propionato de potasio.

10

Compuestos

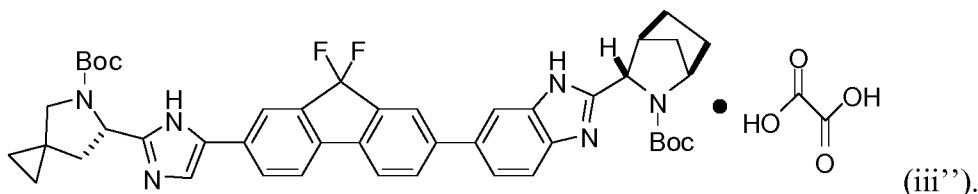
En otras realizaciones, la divulgación proporciona compuestos intermedios que son útiles en los procesos descritos en la presente memoria. De este modo, por ejemplo, una realización es un compuesto de fórmula (iii'):

15



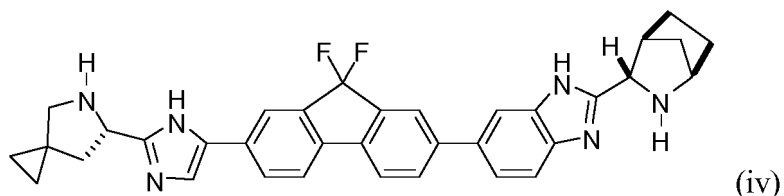
o una de sus sales de oxalato de acuerdo con la fórmula (iii''):

20



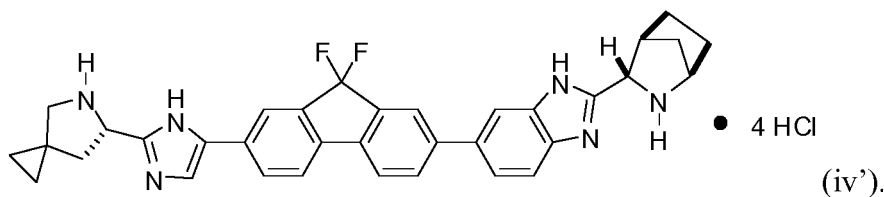
En otra realización, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (iv):

25

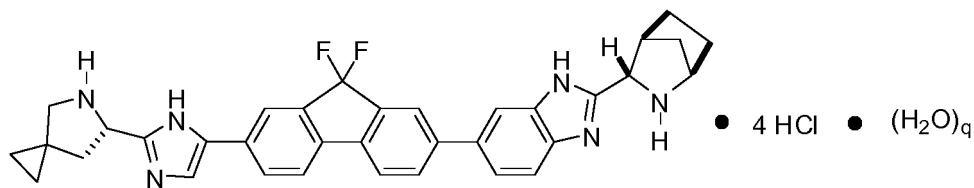


o uno de sus hidratos y/o solvatos. Por ejemplo, una realización específica es el compuesto de fórmula (iv'), una sal de tetrahidrocloruro:

30



Otra realización es un hidrato de un compuesto de fórmula (iv') de acuerdo con la fórmula siguiente:



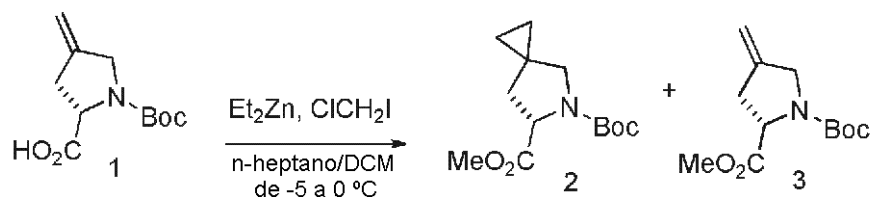
en la que q es un número, fraccionar o cualquiera, entre 0 y 7. En otras palabras, el hidrato es un compuesto que puede tener un número entero o equivalentes fraccionarios de agua presentes. Por ejemplo, un hidrato normal es en el que q es un número entre 0 y 6, tal como entre 2 y 6 o entre 5 y 6.

La presente divulgación, no está limitada en cuanto a alcance por las realizaciones específicas divulgadas en los ejemplos, que se pretende que sean ilustraciones de unas pocas realizaciones de la divulgación, y la divulgación tampoco se encuentra limitada por ninguna realización que sea funcionalmente equivalente dentro del alcance de la presente divulgación. De hecho, diversas modificaciones de la divulgación además de las mostradas y descritas en la presente memoria resultarán evidentes para los expertos en la técnica y se pretende que se encuentren dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Para ello, debería apreciarse que uno o más átomos de hidrógeno o grupos metilo se pueden omitir de en las estructuras dibujadas, coherentes con la notación abreviada y aceptada de dichos compuestos orgánicos, y que el experto en la técnica de química orgánica apreciará fácilmente su presencia.

Ejemplos

I. Síntesis de Materiales de Partida

A. Ciclopropanación para preparar 2

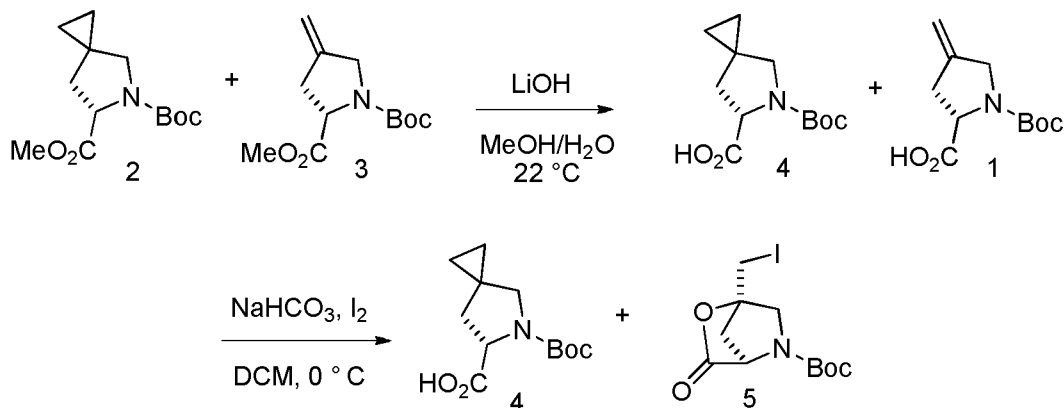


Se añadió dietil cinc (800 ml, 1,0 M en n-heptano) a una solución de DCM (1,5 l) y n-heptano (0,32 l) a temperatura ambiente. Se enfrió la mezcla de reacción a 0 °C, y una solución de compuesto 1 (45,0 g) en DCM (250 ml) se añadió durante 10 minutos. Tras completar la adición, la mezcla de reacción se enfrió hasta -5 °C y clorodometano (176 g) se introdujo por medio de una bomba de jeringa durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se agitó a -5 °C durante 16 horas adicionales y se inactivó por medio de adición lenta (1 h) de HCl acuoso 1N (1,4 l). Tras calentar a 20 °C, las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo de nuevo con DCM (0,5 l). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso al 10 % (1,2 l), las fases se separaron, y la fase orgánica se concentró a vacío para proporcionar un aceite bruto que se purificó por medio de cromatografía instantánea sobre gel de sílice (50 % de acetato de etilo/n-heptano). El producto deseado se aisló en forma de mezcla de compuestos 2 y 3.

(46,6 g, 67,5 % en peso de compuesto 2, 62 % en peso de rendimiento corregido).

En realizaciones alternativas, la ciclopropanación también se puede lograr con dietil cinc y diyodometano en diversos disolventes. Por ejemplo, diclorometano, dicloroetano, tolueno, hexano y sus combinaciones son apropiados para esta finalidad. Además, la ciclopropanación se puede llevar a cabo a una temperatura de aproximadamente -20 °C hasta aproximadamente 20 °C, a través de temperaturas normales de entre -5 °C y 0 °C.

B. Hidrolisis/Yodolactonización



5 Hidrólisis/Yodolactonización para preparar 4:

Se disolvió una mezcla de compuestos 2 y 3 (161,80 g, 59 % en peso del compuesto 2) en MeOH (1,2 l). Se añadió agua, la mezcla se enfrió hasta 15 °C y se introdujo LiOH·H₂O (32,8 g) sólido. La mezcla de reacción se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 13,5 horas. La mezcla de reacción se concentró después a vacío para retirar el MeOH, y se añadieron DCM (1 l) y agua (200 ml). La mezcla resultante se enfrió a 10 °C, y se añadió HCl acuoso 2N (375 ml). Tras la separación de las fases, la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 500 ml, entonces 250 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío hasta 1,2 l. A esta solución, se añadió agua (305 ml), NaHCO₃ (136 g) y I₂ (90,7 g). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 40 horas y se diluyó con NaHCO₃ acuoso al 8 % (750 ml), agua (750 ml) y DCM (300 ml). Tras la separación de fases, se extrajo la fase orgánica combinada con agua (1 l). Las fases acuosas combinadas se lavaron después con acetato de isopropilo (300 ml), se enfriaron hasta 0 °C y se acidificaron por medio de adición de HCl acuoso 2 N (1,1 l). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 1 l) y se lavó la fase orgánica combinada con NaHSO₃ acuoso al 10 % (2 l) y NaCl acuoso al 10 % (1,5 l). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El sólido resultante se disolvió dos veces y se reconcentró a partir de acetato de isopropilo (1 l). El acetato de isopropilo adicional (100 ml) se introdujo en el sólido, la solución se calentó hasta 50 °C y se añadió n-heptano (800 ml). Tras enfriar hasta 20 °C durante 4 horas, la suspensión se enfrió hasta 5 °C durante 2 horas. El producto se recogió por medio de filtración, se lavó con n-heptano (2 x 150 ml) y se secó para permitir la obtención del compuesto 4 en forma de sólido amarillo claro (66,5 g, 74 % de rendimiento a partir del compuesto 2). RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, δ): 12,5 (s, 1H) 4,23 - 4,17 (m, 1H), 3,32 - 3,16 (m, 2H), 2,28 - 2,22 (m, 1H), 1,74 (dd, J= 12,7, 4,3 Hz, 0,6H rotámero 1), 1,67 (dd, J= 12,7, 3,7 Hz, 0,4H rotámero 2), 1,39 (s, 4H rotámero 1), 1,35 (s, 5H rotámero 2), 0,59 - 0,45 (m, 4H). RMN ¹³C (100 MHz, d₆-DMSO, δ): 173,9, 173,5, 153,4, 153,0, 78,7, 78,6, 59,1, 58,8, 53,7, 53,4, 38,2, 37,5, 28,1,27,9, 20,5, 19,9, 12,2, 11,5, 8,8, 8,3.

En algunas realizaciones, la hidrólisis se logra por medio del uso de otras bases, tales como hidróxido de potasio o sodio. En otras realizaciones, las combinaciones de disolventes alternativas son apropiadas para esta finalidad, tales como etanol/agua, alcohol isopropílico/agua y THF/agua.

La hidrólisis se puede llevar a cabo a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 80 °C. Una temperatura típica es temperatura ambiente, tal como 22 °C.

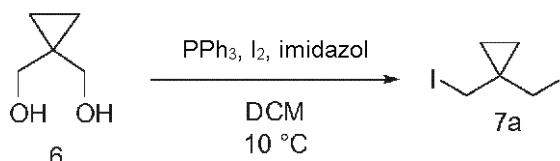
Otros disolventes y combinaciones de disolventes son apropiados para la yodolactonización. Por ejemplo, estos incluyen dicloroetano, tolueno, éteres, THF o 2-metil THF, acetato de etilo y acetato de isopropilo.

Las temperaturas de yodolactonización aceptables varían de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 50 °C. Una temperatura apropiada y normal es de aproximadamente 22 °C.

Algunas realizaciones de la reacción de yodolactonización proporcionan otras bases, tales como bicarbonato de potasio (KHCO₃), carbonato de dipotasio (K₂CO₃) y carbonato de disodio (Na₂CO₃).

45

C. Yodación del diol 6

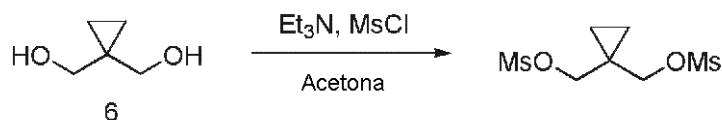


5 1. Yodación de 6 para preparar 7a:

Se introdujeron trifenilfosfina (257,2 g) e imidazol (66,7 g) en un reactor. Se introdujo DCM (490 ml), se inició la agitación y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió yodo (249,2 g) en forma de parte sólida durante 1 hora mientras que se mantenía la temperatura interna por debajo de 10 °C. Tras completar la adición, se introdujo lentamente una solución de 6 (50 g) en DCM (113 ml) en el reactor durante 0,5 horas al tiempo que se mantenía la temperatura interna por debajo de 10 °C. Tras agitar durante 2,5 horas, se introdujo una solución acuosa de NaCl (25 g) en agua (225 ml) en el reactor. Tras la separación de fases, se diluyó la fase orgánica inferior con n-heptano (550 ml). Se lavó la fase orgánica con una solución acuosa de sulfito de sodio (21 g) en agua (190 ml). Tras la separación de fases, la fase orgánica se concentró hasta 600 ml por medio de destilación a vacío. Se introdujo n-heptano adicional (550 ml), y la mezcla se concentró de nuevo hasta 600 ml por medio de destilación a vacío. Se filtró la suspensión resultante sobre un tapón de gel de sílice (85 g) que se había rellenado con una suspensión de n-heptano. Se enjuagó el tapón de gel de sílice con n-heptano adicional (1 l), y se concentró el filtrado por medio de destilación a vacío para proporcionar el producto deseado 7a en forma de líquido incoloro (114 g, 70 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,33 (s, 2H), 0,95 (s, 2H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): 19,1,22,7, 26,0.

También es posible, de acuerdo con otras realizaciones, llevar a cabo la yodación con cloruro de trimetilsililo y yoduro de sodio en acetonitrilo. Las temperaturas apropiadas para esta reacción varían de aproximadamente -10 a aproximadamente 30 °C.

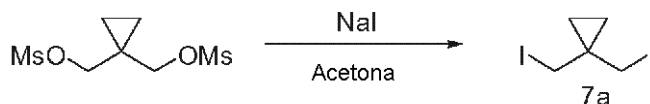
25 2. Procedimiento Alternativo



Se añadió 1,1-bis(hidroxiometil)ciclopropano (40,00 g, 388 mmol) a un matraz seguido de acetona (400 ml, 15 vol) y la reacción se enfrió hasta 0 °C. Se añadió trietilamina (87,16 g, 861 mmol, 2,2 eq.) a la reacción y después cloruro de metanosulfonilo (98,68 g, 861 mmol, 2,2, eq.) se añadió lentamente de manera que la temperatura interna no aumentó por encima de 10 °C. Se formó un precipitado blanco durante la adición de cloruro de metanosulfonilo. Tras completar la adición, se permitió que la reacción se agitara a 0 °C durante 1 hora y después se calentó hasta 20 °C y se dejó agitar durante 2 horas.

Una vez que la reacción se consideró completa, se añadieron 800 ml (30 volúmenes) de agua y se agitó la reacción durante 15 minutos. La reacción se filtró después y se lavó con 100 ml de agua. El producto se aisló sobre el filtro en forma de sólido blanco. Tras el secado a vacío a 20 °C, el rendimiento fue de 85,5 g, 86 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,16 (s, 2H), 3,06 (s, 3H), 0,83 (s, 2H).

40

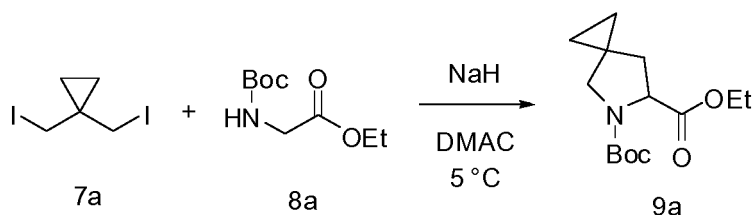


Se añadieron el compuesto de bis-mesilato (26,5 g, 102,5 mmol) y yoduro de sodio (46,1 g, 307,5 mmol, 3 equiv.) a un matraz de fondo redondo con agitación de cabecera y sonda de temperatura seguido de acetona (400 ml). Se calentó el matraz a 35 °C de forma interna. La reacción se volvió amarilla/naranja y se formó un precipitado con el tiempo. El tiempo de reacción normal fue de 6-7 horas. Una vez que la reacción se consideró completa, la reacción se filtró y se lavó con 100 ml de acetona. Después los licores se concentraron hasta ≈ 150 ml y se añadieron 300 ml de solución acuosa de sulfito de sodio al 5 %. Se añadieron hexanos (200 ml) y se agitó la mezcla durante un mínimo de 15 minutos. Se permitió la separación de las capas y la fase orgánica superior se secó sobre sulfato de sodio (20 g). La fase orgánica se filtró después para retirar el sulfato de sodio y se concentró hasta obtener un

50

aceite. Rendimiento 31,0 g, 94 %.

D. Alquilación de 8 para preparar 9



5

Se introdujeron hidruro de sodio (60,0 g, 3 equivalentes, dispersión al 60 % en aceite mineral) y dimetilacetamida (600 ml) en un matraz y se rebajó la temperatura de reacción hasta 0-10 °C. Se introdujo el compuesto 7a (191,6 g, 1 equivalente) en la solución de NaH una vez que la temperatura interna fue de aproximadamente 5 °C. Se añadió una solución del compuesto 8a (121,0 g, 1 equivalente) en DMAC (600 ml) durante 3,5 horas, manteniendo la temperatura interna entre 0-11 °C. La solución se agitó a 0-10 °C y se tomó una muestra para la comprobar si se había completado la reacción trascurrida 1 horas. La reacción se consideró completa cuando la cantidad restante de 8a fue menor de un 3 %. Tras completar, se añadió lentamente AcOH (50 ml, 1,5 equivalentes) durante 2-3 horas al tiempo que se mantenía la temperatura entre 4-9 °C. La solución se agitó durante 12 horas, a 0-10 °C. Se añadieron MTBE (1000 ml) y agua (700 ml) a la solución inactivada. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con MTBE (400 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron una vez con una solución de NaCl al 15 % (1000 ml), una vez con una solución de bicarbonato sódico al 5 % (900 ml) y una vez con solución de salmuera (600 ml). La solución de MTBE se concentró hasta un volumen mínimo. El aceite se re-disolvió en ACN (400 ml) y se lavó con hexanos (200 ml). Las fases se separaron, la fase de ACN se concentró hasta un volumen mínimo y la fase de hexanos se descartó. El producto 9a se aisló en forma de aceite amarillo (98 g, 61 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,45 (dd, J= 8,5, 3,7 Hz, 0,5H rotámero 1), 4,35 (dd, J= 8,4, 4,4 Hz, 0,5H rotámero 2), 4,27 - 4,11 (m, 2H), 3,44-3,29 (m, 2H), 2,26 (ddd, J= 12,7, 8,4, 4,1 Hz, 1H), 1,80 (ddd, J= 23,5, 12,6, 4,0 Hz, 1H), 1,58, 1,48 - 1,40 (m, 9H), 1,32 - 1,21 (m, 3H), 0,68 - 0,44 (m, 4H).

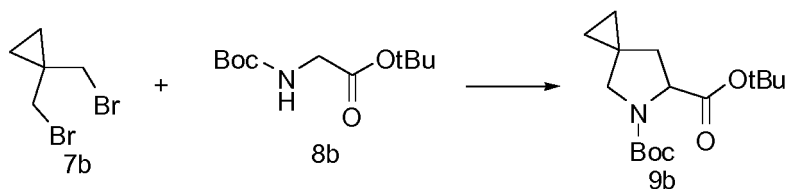
En algunas realizaciones, se usan otras bases no nucleófilas apropiadas. Estas incluyen alcóxidos tales como *tert*-butóxidos de litio, sodio y potasio.

Los disolventes diferentes de DMAC también son aceptables. Por ejemplo, estos incluyen N-metilmorfolina, dimetilformamida y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinona.

En el ejemplo anterior, Bocs es el grupo protector de amina. En algunas realizaciones, no obstante, se usan grupos protectores diferentes de Bocs, tales como metiloxi e isopropiloxi carbonilos. El grupo protector también puede ser Cbz.

Las temperaturas apropiadas para llevar a cabo la reacción varían de aproximadamente -10 °C hasta aproximadamente 40 °C.

Secuencia de Alquilación Alternativa



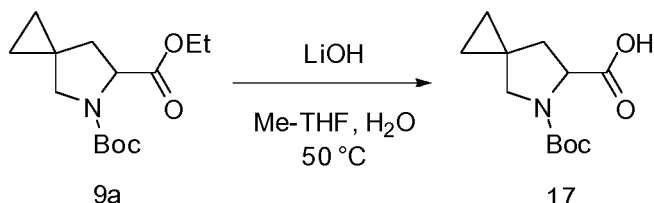
40

Se añadió t-butóxido de potasio (13,79 g, 122,8 mmol) a una solución enfriada (0 °C) de éster t-butílico de N-Boc-glucina (10,66 g; 46 mmol) y dibromuro 7b (10,1 g; 44,3 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml). La suspensión resultante se calentó después hasta 20 °C y se agitó a esta temperatura durante 4 horas. Los contenidos de la reacción se vertieron después en una solución agitada de MeTHF (100 ml) y agua (100 ml). La solución orgánica resultante se secó posteriormente y se concentró a vacío para proporcionar un aceite ámbar. El material bruto se purificó después por medio de cromatografía de gel de sílice (hexanos:acetato de etilo 90:10) para permitir la obtención del producto éster t-butílico 9b en forma de aceite incoloro (5,5 g, 42 % de rendimiento). Rf: 0,18 (SiO₂, hexanos:acetato de etilo 9:1), RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4,33 (rotámero N.º 1: dd, J= 8,4, 2,9 Hz, 0,35H); 4,24 (rotámero N.º 2: dd, J= 8,6, 3,3 Hz, 0,65H); 3,42 (rotámero N.º 2: d, J= 10,2 Hz, 0,65H); 3,36 (rotámero N.º 1: d, J= 10,2 Hz, 0,35H); 3,28 (rotámero N.º 2: d, J= 10,2 Hz, 0,65H); 3,22 (rotámero N.º 1: d, J= 10,2 Hz, 0,35H); 2,31 (rotámero N.º 2: dd, J= 12,7, 8,6 Hz, 0,65H); 2,26 (rotámero N.º 1: dd, J= 12,7, 8,6 Hz, 0,35H); 1,70 (m, 1H); 1,46 (m,

18H); 0,54 (m, 4H). NMR ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ): 172,0, 153,9, 80,8, 79,6, 79,4, 60,3, 60,1,54,1,53,7, 39,2, 38,3, 28,4, 28,3, 27,9, 20,5, 19,8, 13,4, 13,3, 8,3.

5 En algunas realizaciones, se usan otras temperaturas de reacción. La temperatura de reacción puede estar entre -50 °C y 50 °C.

E. Hidrólisis de éster etílico 9



10 **Hidrólisis hasta 17**

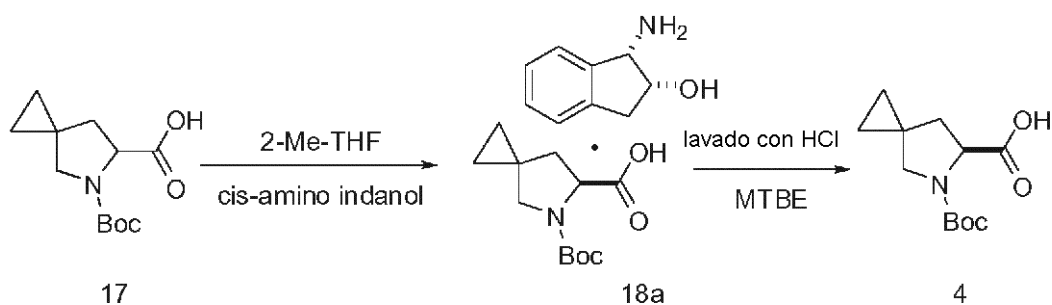
15 Se añadieron agua (910 ml), hidróxido de litio (284 g, 2,0 eq.) y 2-MeTHF (2,0 l) a una matraz equipado con agitación de cabezera, un termómetro interno y línea de nitrógeno. Se transfirió una solución del compuesto 9a (911 g) en 2-MeTHF (1,0 l) al interior del matraz que contenía hidróxido de litio. La reacción se calentó hasta 50 °C hasta que se consideró completa según se determinó por medio de análisis de HPLC. La reacción se enfrió hasta 22 °C y se añadió agua (3,6 l) a la reacción. Se separaron las fases y se retuvo la fase acuosa inferior al tiempo que se eliminó la fase orgánica superior. Se añadieron 2-MeTHF (4 l) y HCl concentrado (420 ml) a la fase acuosa. Se separaron las fases y se retiró la fase acuosa inferior. La fase orgánica superior se concentró y se aisló el producto 17 en forma de sólido (596 g, 71 %). Los datos de caracterización para 17 son los mismos que para el compuesto 4 descrito con anterioridad.

25 Alternativamente, se pueden usar las bases diferentes de LiOH. De este modo, en algunas realizaciones, la base es hidróxido de potasio, hidróxido de sodio o silanolato de potasio.

En otras realizaciones, el disolvente puede variar. Los disolventes apropiados incluyen, por ejemplo, éteres dialquílicos y cíclicos, tolueno y diclorometano.

30 Las temperaturas de reacción normales varían de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 80 °C. En el ejemplo anterior, la temperatura es de 50 °C.

F. Resolución Clásica



35 **Resolución Clásica hasta 4:**

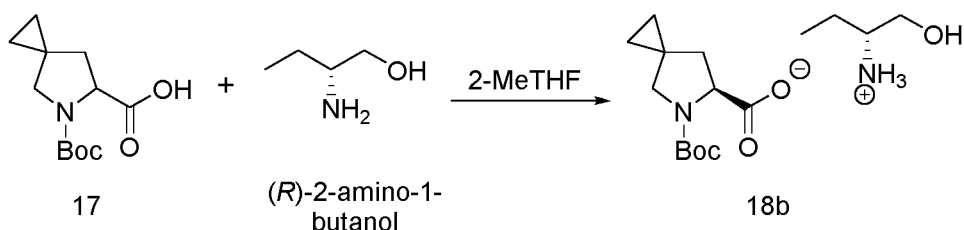
40 Se disolvió ácido carboxílico racémico 17 (596 g) en 2-MeTHF (6 l) y después se calentó la solución homogénea hasta 55 °C. Se añadieron (1S, 2R)-amino-indanol (221 g, 0,6 eq.) a la reacción en 3 partes iguales separado en 10 minutos. La solución se sembró con sal 18a (0,6 g) una vez que se había añadido la primera parte. Tras añadir la última parte de amina, la solución se sometió a curado a 55 °C durante 1 hora. La suspensión se enfrió después hasta 22 °C a una tasa de ≈ 15 grados por hora. Una vez que la suspensión hubo alcanzado temperatura ambiente se filtró y se lavó la torta una vez con 2-MeTHF (1,2 l). Los sólidos se secaron a 45 °C en un horno de vacío durante 24 h. El compuesto 18a se aisló en forma de sólido blanco (320 g, 33 %).

45

Se disolvió el compuesto 18a en MeTHF (1,5 l), se añadió HCl 1 M (1,0 l) a la mezcla bifásica agitada 30 minutos hasta que se disolvieron los sólidos. Se retiró la fase acuosa inferior y se lavó la fase orgánica con HCl 1 M (1 l) y después H₂O (500 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ (250 g cada uno) durante 20 minutos, se filtró y se lavó la torta con MeTHF. Se repitió el mismo procedimiento de secado una segunda vez y después se concentró la solución hasta un aceite para dar lugar a 4 (197 g, 100 %).

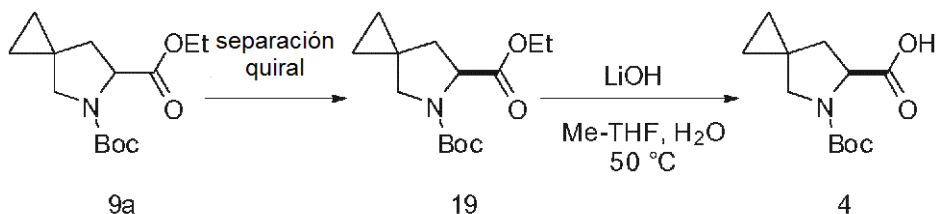
En otras realizaciones de la ruta de resolución clásica, se escogen los agentes de resolución a partir de (S)-(-)-1-metilbencilamina y (1S, 2R)-(+)-norefedrina a modo de dos ejemplos. Los disolventes alternativos incluyen éteres de dialquilo y éteres cíclicos, diclorometano, y acetatos de alquilo, tales como acetato de etilo. Los anti-disolventes apropiados incluyen, por ejemplo, hexanos y heptanos. En algunas realizaciones, las temperaturas de reacción varían de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 75 °C.

Ejemplo alternativo de resolución clásica:



Se añadió 2- metiltetrahidrofurano (520 ml) a una solución de ácido carboxílico racémico 17 en 2- metiltetrahidrofurano (47 % en peso 17; 52,3 g, 217 mmol). Se añadió después (R)-2-amino-1-butanol (13,5 g, 152 mmol) a esta solución diluida y se agitó la suspensión resultante a 20 °C durante un mínimo de 20 horas. Los contenidos de la reacción se filtraron después y se los sólidos se lavaron con heptano (100 ml) y se secaron a vacío a 40 °C para permitir la obtención del producto carboxilato de amonio 18b en forma de sólido cristalino (22,6 g, 32 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ) 4,90 (s, amplio, 4H); 4,25 (rotámero N.º 1: dd, J = 8,4, 4,5 Hz, 0,5H); 4,21 (rotámero N.º 2: dd, J = 8,2, 5,7 Hz, 1H); 3,76 (dd, J = 11,7, 3,7 Hz, 1,5H); 3,55 (dd, J = 11,7, 6,6 Hz, 1,5H); 3,43 (rotámero N.º 2: d, J = 10,3 Hz, 1H); 3,34 (rotámero N.º 1: m, 1H); 3,26 (rotámero N.º 2: d, J = 10,2 Hz, 1H); 3,10 (dddd, J = 6,8, 6,8, 6,8, 3,7 Hz, 1,5H); 2,19 (rotámero N.º 1: dd, J = 12,5, 8,6 Hz, 0,5H); 2,14 (rotámero N.º 2: dd, J = 12,3, 8,2 Hz, 1H); 1,91 (rotámero N.º 2: dd, J = 12,5, 5,7 Hz, 1H); 1,84 (rotámero N.º 1: dd, J = 12,5, 4,7 Hz, 0,5H); 1,67 (m, 3H); 1,46 (m, 12H); 1,04 (t, J = 7,4 Hz, 4,5H); 0,58 (m, 6H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ): 180,4, 156,5, 80,8, 80,5, 63,5, 63,0, 62,0, 55,9, 55,6, 55,0, 40,8, 40,2, 28,9, 28,8, 23,7, 21,8, 21,4, 12,5, 11,5, 10,9, 10,2,9,9.

G. Cromatografía de Lecho Móvil Simulado (SMB) e Hidrólisis de Éster Etilico 19.



35 SMB e hidrólisis hasta 4

Se separó el compuesto 9a por medio de cromatografía usando bien Chiralpak® IC o Chiralpak® IA con una fase móvil apropiada, tal como una mezcla de MTBE y heptano. El rendimiento de la separación de SMB se concentra para suministrar el compuesto 19 en forma de solución que se usa directamente en la siguiente etapa. Se usa un rendimiento de ensayo de la solución para determinar la cantidad de producto presente. Otras técnicas cromatográficas conocidas en la técnica son útiles para la separación del compuesto 9a. Estas incluyen diversas implementaciones de cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC), tal como HPLC quiral de fase normal e inversa; y cromatografía en columna quiral normal, y cromatografía de fluidos supercríticos (SFC).

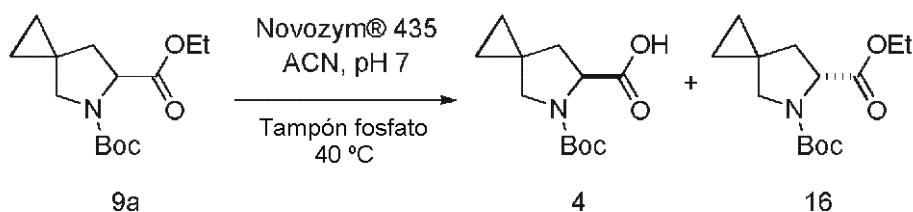
45 Se añadieron agua (910 ml), hidróxido de litio (284 g, 2,0 eq.) y 2-MeTHF (2,0 l) a un matraz equipado con agitación de cabezera, un termómetro interno y una línea de nitrógeno. Se transfirió una solución de 19 (911 g) en 2-MeTHF (1,0 l) al interior del matraz que contenía el hidróxido de litio. Se calentó la reacción hasta 50 °C hasta que se consideró que la reacción fue completa según se determinó por medio de análisis de HPLC. La reacción se enfrió

hasta 22 °C y se añadió agua (3,6 l) a la reacción. Las capas se separaron y se conservó la fase acuosa orgánica al tiempo que se retiró la fase orgánica superior. Se añadieron 2-MeTHF (4 l) y HCl concentrado (420 ml) a la fase acuosa. Se separaron las fases y se retiró la fase acuosa inferior. Se concentró la fase orgánica superior y se aisló el producto en forma de sólido blanco (596 g, 71 %).

5 Las fases quirales apropiadas para la etapa SMB anteriores se conocen bien en la técnica anterior. Dos ejemplos son Chiralpak® IC y Chiralpak® IA.

10 En algunas realizaciones, se escoge el reactivo de hidrólisis entre alternativas tales como hidróxido de potasio, hidróxido de sodio y silanolato de potasio. Los sistemas de disolvente también pueden variar y se pueden seleccionar entre éteres dialquílicos y éteres cíclicos, tolueno y diclorometano, como algunos ejemplos. Las temperaturas de reacción apropiadas varían de aproximadamente 0 °C hasta aproximadamente 80 °C.

15 H. Resolución Enzimática

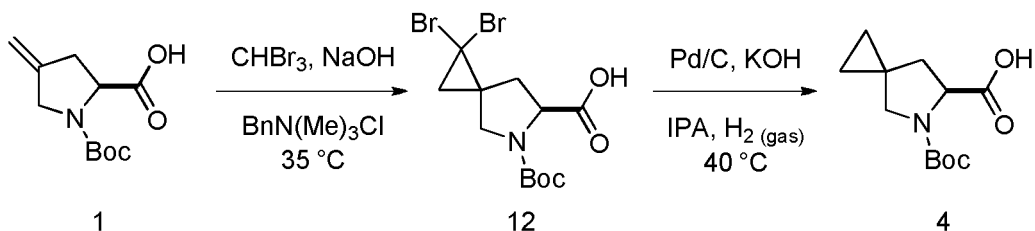


Resolución Enzimática hasta 4

20 Se introdujo Novozym® 435 (4 g) a una solución de tampón de fosfato (104 g) a pH 7 0,2 M, seguido de una solución de 9a (10 g, 37,2 mmol) en MeCN (10 ml). Se calentó la mezcla a 40 °C, y se ajustó el pH según fue necesario usando NaOH acuoso 1,0 M para mantener el pH dentro de un intervalo de 6,9-7,1. Tras completar la reacción, se hizo pasar la mezcla a través de un filtro y se lavó la torta filtrante con solución de NaHCO₃ al 5 % (50 g). Se lavó el filtrado recogido con MTBE (18,4 ml). Se sometió después la fase de MTBE a retro-extracción con una solución de NaHCO₃ al 5 % (8,8 g). Se descartó la fase orgánica. Se introdujo MTBE (8,4 ml) en las fases acuosas combinadas y suficiente HCl concentrado para lograr un pH ≤ 2 en la fase acuosa. Tras una segunda extracción de MTBE (5,1 ml) de la fase acuosa ácida, se combinaron los orgánicos y se formó una suspensión con MgSO₄. La suspensión se filtró, lavando con MTBE. El filtrado se concentró después por medio de destilación. La cantidad de aceite bruto aislado fue de 3,40 g (75,9 % de rendimiento; > 99 % de ee).

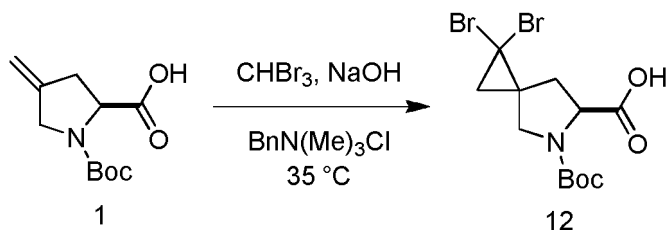
30 Otros enzimas son aceptables para llevar a cabo la reacción. Por ejemplo, cualesquiera formas de lipasa alternativas de *Candida Antarctica* Lipasa B son eficaces para esta transformación. Algunas realizaciones proporcionan variaciones en el disolvente, que incluyen éteres dialquílicos, éteres cíclicos, acetona y dimetilsulfóxido (DMSO). Las temperaturas de reacción varían de aproximadamente 22 °C a aproximadamente 50 °C.

35 La divulgación proporciona, en otra realización, una alternativa a los procedimientos anteriores para preparar el compuesto 4. El esquema de síntesis siguiente ilustra esta realización:



40

I. Ciclopropanación



5 Ciclopropanación hasta 12

De este modo, se añadieron el compuesto 1 (40,0 g, 1,0 eq.), $\text{BnN(Me)}_3\text{Cl}$ (2,3 g, 0,07 eq.), bromo formo (45 ml, 3,0 eq.) y DCM (280 ml) a un matraz. La solución resultante se agitó a 33 °C y se añadió una solución de hidróxido sódico al 50 % (120 ml) durante 1,5-2 horas (la temperatura interna no superó 38 °C). La solución se sometió a curado a 33 °C hasta que la reacción se consideró completa según se determinó por medio de análisis de HPLC. Los contenidos del matraz se enfriaron hasta 22 °C, se introdujo agua (100 ml) y se permitió la sedimentación de las fases durante 2 horas. La fase acuosa inferior se retiró y la fase orgánica superior se lavó con HCl 4 M (120 ml). Se mantuvo la fase orgánica inferior y se retiró la fase acuosa superior. La fase orgánica se lavó después con agua (80 ml). La fase orgánica inferior se sometió a suspensión con gel de sílice (12 g) durante 1 hora. El gel de sílice se filtró y se lavó la torta residual una vez con DCM (80 ml). El volumen de solución de DCM se redujo y la temperatura de la solución se ajustó a 35 °C. Se introdujo heptano en el reactor por medio de una bomba de dosificación durante un período de 1,5 horas. Se introdujeron cristales seminales del compuesto 12 en el reactor y se agitó la suspensión a velocidad moderada durante al menos 60 minutos. La suspensión se enfrió hasta 20 °C (15-25 °C) durante un período de 1 horas y se sometió a curado a esta temperatura durante 12 horas. La suspensión se filtró a 20 °C en un filtro apropiado. La torta filtrante se lavó con una solución de heptano (64 ml) y DCM (16 ml). El producto se secó a 40 °C para permitir la obtención de 12 en forma de sólido marrón claro (47 g, 68 % en forma de mezcla de diastereoisómeros 85:15).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 4,64-4,53 (m, 1H), 3,93-3,87 (m, 1H), 3,50 (d, $J = 11,1$ Hz, 0,4H), 3,29 (d, $J = 11,1$ Hz, 0,6H), 2,84 (d, $J = 9,6$ Hz, 0,25H), 2,66 (dd, $J = 13,2, 8,8$ Hz, 0,75H), 2,24 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H), 2,07 - 1,69 (m, 2H), 1,47 (m, 9H).

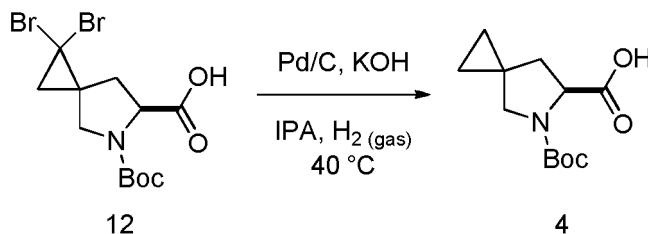
Una realización alternativa proporciona el uso de cloroformo, lo que produce el dicloro análogo del compuesto 12, que puede después llevarse a cabo a través de etapas posteriores como se describe a continuación.

Otras bases diferentes de NaOH también son apropiadas. Estos incluyen hidróxido de potasio y *tert*-butóxido de potasio en forma de dos ejemplos.

Los disolventes también pueden variar. Por ejemplo, los disolventes incluyen tolueno, benceno, éteres dialquílicos y éteres cíclicos.

Las temperaturas de reacción normales varían de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 60 °C.

J. Hidrogenación



Reducción a 4

Se disolvió el compuesto 12 (20,0 g) en alcohol isopropílico (160 ml) y posteriormente se calentó la mezcla homogénea hasta 40 °C. Se añadieron escamas de KOH (17,0 g, 6 eq.) a la solución y se agitó hasta que se disolvieron los sólidos. La solución se purgó con gas de N_2 y posteriormente se añadió Pd/C 10 % Degussa E101 NE/W (4,0 g). El sistema se volvió a purgar con gas de H_2 y se permitió la agitación a 40 °C bajo 1 atm de H_2 . Se determinó que la reacción se había completado por medio de análisis de HPLC. Tras completar la reacción, se enfrió

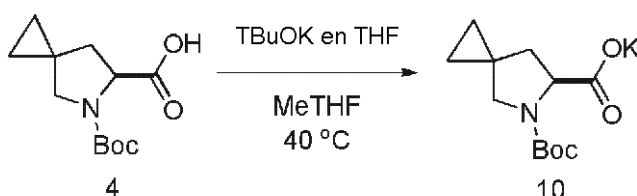
la solución hasta aproximadamente 22 °C y se purgó con gas de N₂. Se retiraron los sólidos por medio de filtración a través de un lecho de celite. Se lavaron los sólidos con H₂O (100 ml). Después se concentró la solución transparente hasta la mitad de su volumen original. Se añadieron MTBE (60 ml) y HCl 4 M (60 ml) a la solución concentrada. Se agitó la mezcla y después se separaron las fases. La fase acuosa se sometió a extracción con MTBE (40 ml) y después se combinaron las fases orgánicas y se lavaron con agua (40 ml). La solución se concentró para proporcionar **4** en forma de sólido blanco (9,9 g, 82 %).

Las variaciones de las condiciones de reacción y los reactivos para conseguir la hidrogenación se conocen bien por parte del químico experto. Por ejemplo, se pueden usar otras fuentes de Pd/C, tales como hidróxido de paladio sobre carbono. Las bases, también pueden variar, tal como una escogida entre carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, t-butoxido de potasio, fosfato de sodio y fosfato de potasio.

Las alternativas apropiadas para el disolvente incluyen metanol, etanol, tolueno, benceno y éteres dialquílicos y éteres cíclicos.

La temperatura de hidrogenación puede variar de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 80 °C.

K. Formación de sal de potasio



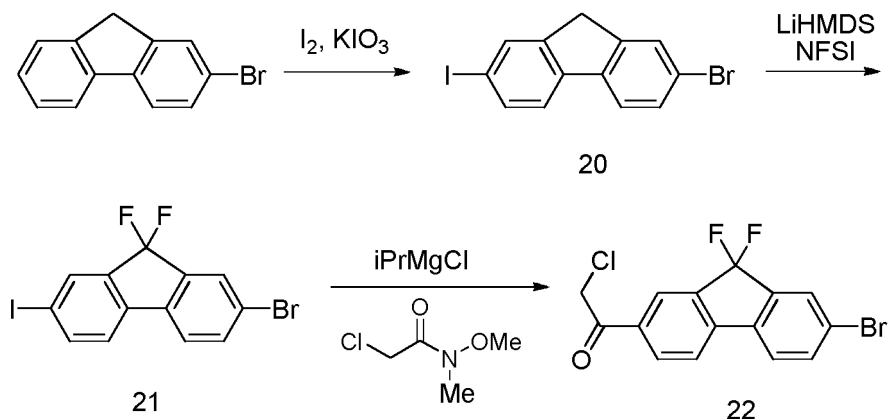
Formación de Sal de Potasio hasta 10

Se disolvió ácido carboxílico **4** (219 g) en 2-MeTHF (880 ml) y después se calentó la solución hasta aproximadamente 35 °C. Se añadió lentamente una solución de tBuOK en THF (1,05 l) de manera que la temperatura interna no superó 40 °C. La suspensión se agitó durante aproximadamente 30 minutos y después se enfrió lentamente hasta aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 2 horas. La suspensión se sometió a curado a 20 °C durante 1 hora y después se filtró. La torta se lavó con 2-MeTHF (715 ml). Los sólidos se secaron en un horno de vacío durante 24 horas a 40 °C. El producto final **10** se aisló en forma de un sólido blanco (212 g, 86 %).

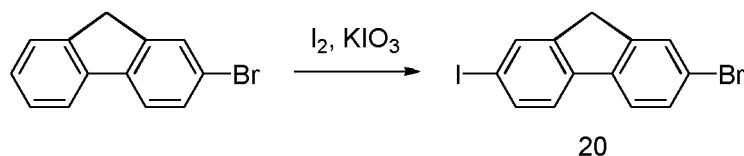
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,07 (t, J= 7,3 Hz, 1H), 3,44 (d, J= 10,4 Hz, 1H), 3,35 (s, 1H), 3,10 (d, J= 10,4 Hz, 1H), 2,03 (dd, J= 12,3, 6,9 Hz, 1H), 1,89 (dd, J= 12,3, 8,0 Hz, 1H), 1,38 (s, 9H), 0,71 - 0,27 (m, 4H). RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, δ): 3,89 (dd, J= 8,6, 4,1 Hz, 0,4H rotámero 1), 3,85 (dd, J= 8,6, 4,3 Hz, 0,6H rotámero 2), 3,21 - 3,07 (m, 2H), 2,00 - 1,92 (m, 1H), 1,75 - 1,71 (m, 1H), 1,36 (s, 4H rotámero 1), 1,32 (s, 5H rotámero 2), 0,46 - 0,37 (m, 4H). RMN NMR ¹³C (100 MHz, d₆-DMSO) δ 174,5, 174,4, 154,1, 153,4, 77,2, 76,9, 62,3, 62,0, 54,1, 53,8, 38,7, 28,4, 28,3, 20,6, 19,9, 11,8, 11,6, 10,5, 10,2.

Otros disolventes resultan apropiados para la formación de sales. Por ejemplo, estos incluyen éteres dialquílicos y éteres cíclicos.

II. Ruta hasta el Intermedio 22



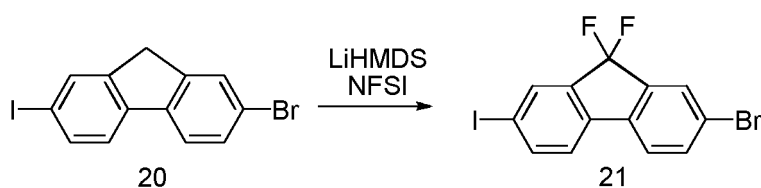
II. Síntesis del Intermedio 20



- 5 Se introdujo 2-bromofluoreno (100 g) y ácido acético (2100 g) en un matraz de 3 bocas. Se calentaron los contenidos a 40-45 °C y se agitaron durante aproximadamente 30 minutos para obtener una solución transparente. Tras ajustar la temperatura interna a 20-30 °C, se añadió H₂SO₄ ac. al 20 % (v/v) (200 g, preparado con 64,0 g de H₂SO₄ y 136 g de agua), seguido de I₂ (53,0 g, 0,512 moles equiv.) seguido de KIO₃ (17,5 g, 0,200 moles equiv.). La suspensión se calentó a 58 °C (56-60 °C) durante aproximadamente 4 horas. La suspensión se enfrió después hasta 20-25 °C, y se añadió una solución de Na₂SO₃ al 9 % (Na₂SO₃, 47,0 g; agua, 500 g) en la mezcla de reacción al tiempo que se mantenía la temperatura interna en 20-30 °C. La suspensión se agitó a 25 °C durante 1 hora y se filtró. La torta filtrante se enjuagó con HOAc al 85 % (200 g, preparado con 170 g de HOAc y 30 g de agua), seguido de agua (200 g, 2,0 equiv. peso). La torta filtrante se descargó y se lavó la suspensión en agua (1500 g) durante aproximadamente 1 hora, después se filtró y se enjuagó con agua hasta que el pH del enjuague fue de 6-7, y después se enjuagó con heptanos (200 g). Los sólidos se secaron a vacío produciendo 143 g (rendimiento de 95 %, purezas de AN de 96 % por medio de HPLC) del producto 20 en forma de sólido blanco.

Las temperaturas de reacción pueden variar de aproximadamente 20 °C a 100 °C. Las temperaturas normales varían de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 60 °C.

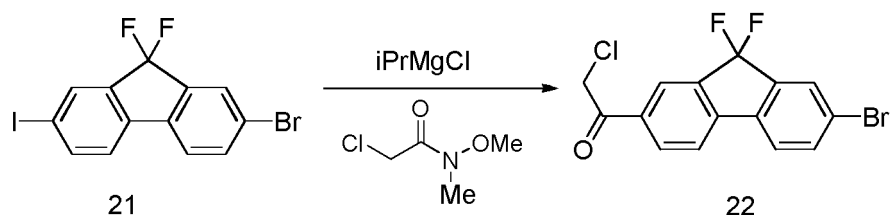
B. Síntesis del Intermedio 21



- 25 Se añadieron el material de partida (20, 100 g) y N-fluorobencensulfonimida (NFSI, 251 g, 2,95 moles equiv.) en forma de sólidos a un matraz. Se añadió THF a la mezcla (1000 g) y se disolvieron los sólidos con agitación. La solución se degasificó tres veces por medio de aplicación lenta de vacío, seguido de ruptura de vacío con nitrógeno. La solución se enfrió en un baño a -78 °C hasta una temperatura interna de -68 °C. Tras el enfriamiento, se formó una suspensión de color blanco a blanquecino. Se añadió una solución de la base (LiHMDS 1,0 M en THF, 720 g, 3,00 moles equiv.) a una tasa tal que la temperatura interna se mantuvo por debajo de -55 °C. La temperatura interna fue < -60 °C para la mayoría de la adición, siendo el tiempo total de adición de aproximadamente 1 hora. Se controló que la reacción fuese completa por medio de análisis de HPLC. La reacción se inactivó por medio de la adición de NH₃/MeOH (NH₃ 7 N en MeOH, 8 g) y se retiró el baño frío. Una vez que la temperatura interna hubo alcanzado el valor de -20 °C, el análisis de HPLC mostró el consumo completo del exceso de N-fluorobencenosulfonamida. La temperatura interna se ajustó a 0 °C. Se añadieron heptanos (342 g) y la solución se agitó durante 10 minutos. En caso necesario, la temperatura se ajustó a 20-25 °C. La suspensión se filtró y los sólidos se enjuagaron con una mezcla de THF/heptanos dos veces (para cada enjuague: THF, 89,0 g; heptanos, 205 g). Se almacenó el filtrado a 5 °C (2-8 °C) durante aproximadamente 20 horas. La solución se filtró después en el interior de un matraz y se concentró hasta 2,5-3,0 volúmenes a vacío a una temperatura interna máxima de 35 °C.
- 40 Se introdujo CH₂Cl₂ (1500 g) y la suspensión se agitó a reflujo (aproximadamente 40 °C) durante 30 minutos. Tras ajustar la temperatura interna a 20-25 °C, la suspensión se filtró a través de un lecho de celite, y la torta filtrante se enjuagó con DCM (400 g, 4,0 peso equiv.). El filtrado se concentró hasta aproximadamente 3,0 volúmenes a vacío. Se añadió metanol (600 g) y la mezcla se concentró hasta aproximadamente 4,0 volúmenes, se añadió metanol adicional (300 g) y la mezcla se concentró de nuevo hasta aproximadamente 4,0 volúmenes (300 volúmenes). La suspensión se filtró y se enjuagó con metanol dos veces (para cada enjuague, 100 g). El producto 21 se secó a vacío produciendo 90 g (rendimiento de 82 %, pureza de AN de 97-98 % por medio de HPLC) del producto en forma de sólido blanquecino a amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 7,94 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H). RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ -111,0 (s, 2F).

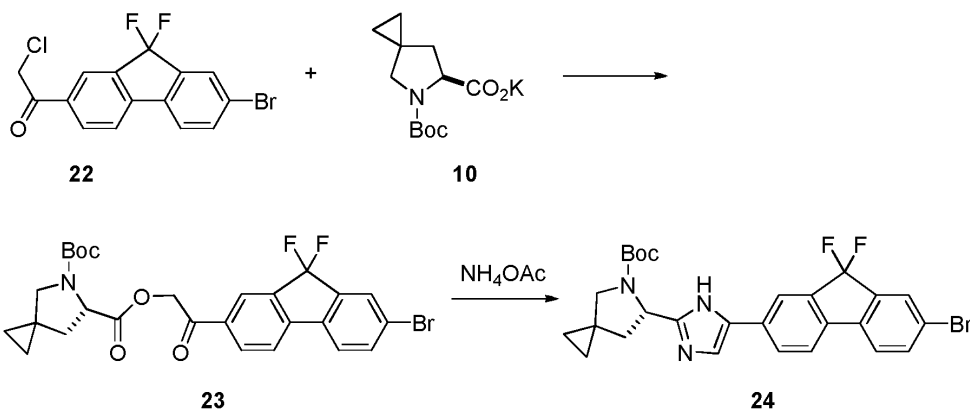
En algunas realizaciones, la divulgación proporciona el uso de otras bases para la síntesis de 21. Estas incluyen, por ejemplo, hexametildisilazano de sodio (NaHMDS), KHMDS y diisopropilamina de sodio (LDA).

C. Síntesis del Intermedio 22

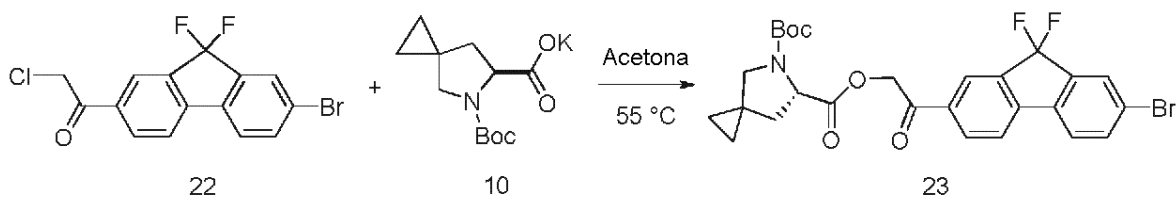


- 5 Se introdujeron **21** (100 g) y THF (800 ml) en un matraz de 3 bocas. La solución se desgasificó tres veces por medio de aplicación lenta de vacío, seguido de ruptura del vacío con nitrógeno. La solución se enfrió hasta $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ de temperatura interna. Se añadió lentamente una solución de *i*-PrMgCl 2 N en THF (125 g, 1,04 equiv. molar) al tiempo que se mantenía la temperatura interna en un valor de $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla resultantes se agitó después durante 30 minutos a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta que la reacción fue completa. Se disolvió 2-cloro-N-metoxi-N-metilacetamida (40,6 g, 1,20 equiv. molar) en MTBE (122 g, 1,22 equiv. peso) y se filtró a través de un filtro de $1\text{ }\mu\text{m}$. La solución de MTBE de acetamida se añadió después lentamente al matraz manteniendo la temperatura interna en un valor de $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Tras completar la adición, la temperatura interna se ajustó a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante 2 horas. Tras completar la reacción, se añadió lentamente HCl 1 N (750 g) de manera que la temperatura interna no superó $20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Si fuese necesario, la temperatura interna se ajustó a $20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se separaron las capas y se sometió a extracción la fase acuosa con MTBE (410 g). Se combinaron las fases orgánicas y se secaron sobre MgSO_4 . El MgSO_4 se filtró y se enjuagó con THF (200 g). Se concentraron el filtrado y la fracción de enjuague a vacío hasta 10 volúmenes (1000 ml). Se añadió isopropanol (785 g) y se comenzaron a formar pequeñas cantidades de cristales. Esta suspensión se concentró de nuevo a vacío hasta 10 volúmenes (1000 ml). Se añadió de nuevo una vez más isopropanol (785 g) y la suspensión se concentró a vacío hasta 10 volúmenes (1000 ml). Se ajustó la temperatura interna hasta $20\text{--}25\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante aproximadamente 30 minutos. La suspensión se filtró y se enjuagó con isopropanol (100 g) después se secó a vacío para proporcionar 62,28 g (70,8 %, 98 % de pureza de HPLC) del producto **22** en forma de sólido blanquecino a amarillo claro. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,19 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 7,8\text{ Hz}$, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,67 (d, $J = 8,0\text{ Hz}$, 2H), 7,52 (d, $J = 7,8\text{ Hz}$, 1H), 4,71 (s, 2H). RMN ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ -111,4 (s, 2F).
- 10
- 15
- 20
- 25 En algunas realizaciones, el disolvente es 2-MeTHF.

III. Síntesis del Intermedio 24

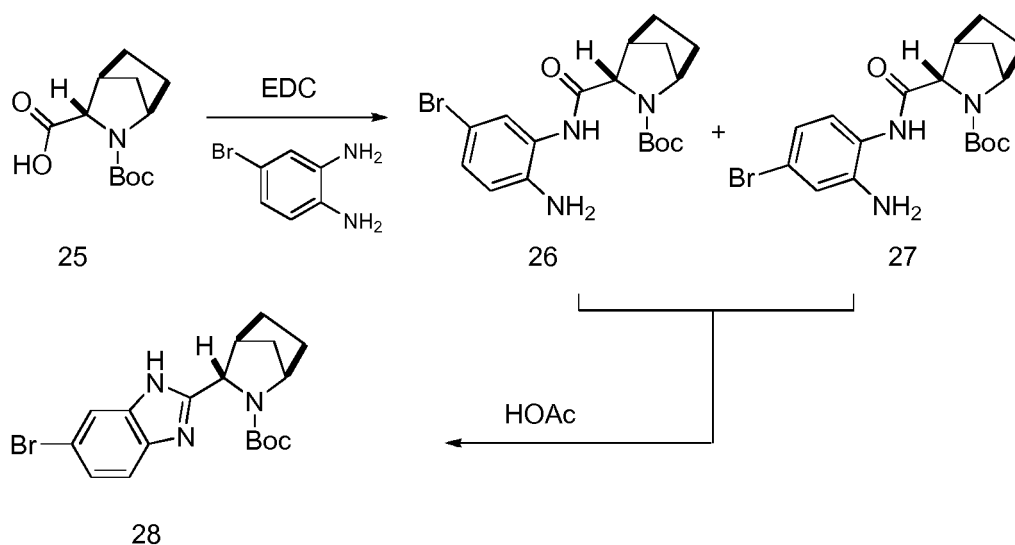


- 30 A. Preparación de 23

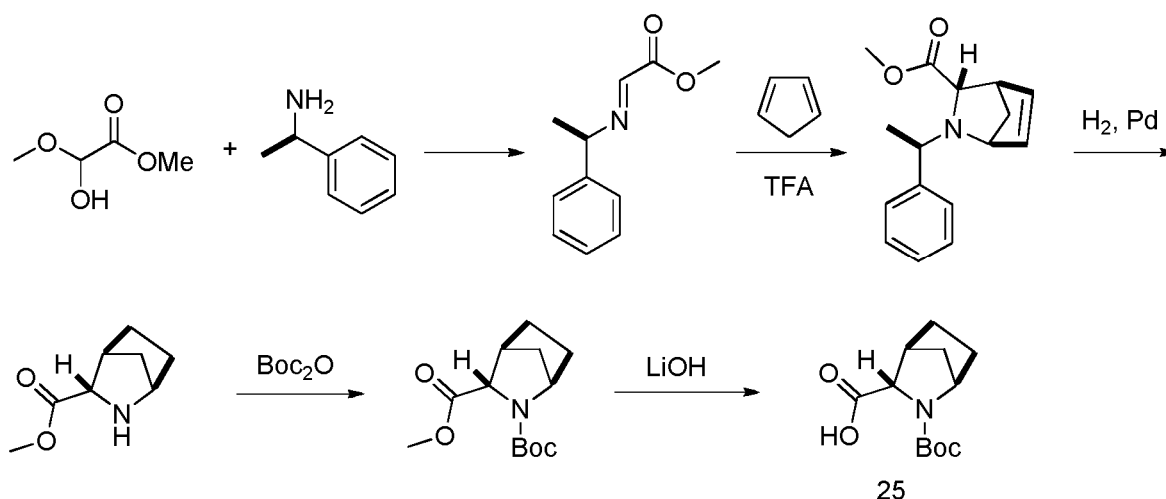


- 35 Se disolvieron el compuesto **22** (10,8 g, 1,05 equiv.) y el compuesto **10** (8,0 g, 1,0 eq.) en acetona (106 ml). La mezcla resultante se calentó a $55\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se sometió a curado hasta que se consideró que la reacción fue completa por medio de análisis de HPLC. Se añadió agua (22 ml) lentamente a la solución y se mantuvo a $55\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 minutos. La solución se enfrió hasta $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añadieron cristales seminales de **23**. Se añadió lentamente otra parte de agua (11 ml). Se sometió a curado la solución a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 horas y después se enfrió a $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($15\text{--}25\text{ }^{\circ}\text{C}$)

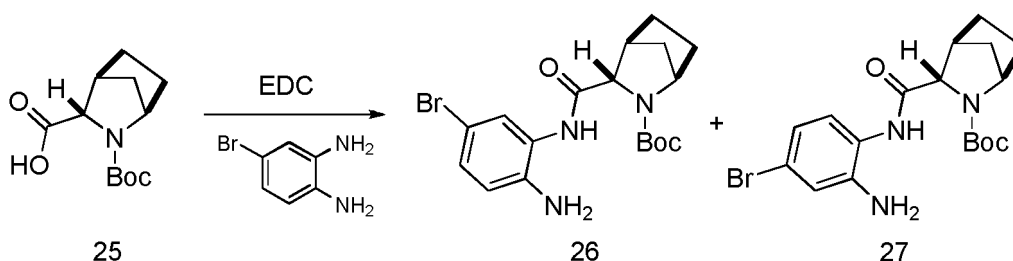
IV. Síntesis del Intermedio 28



5 A. Síntesis de 25



10 B. Síntesis de 26 y 27



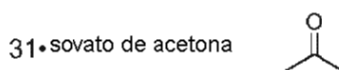
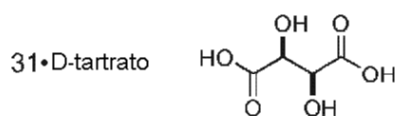
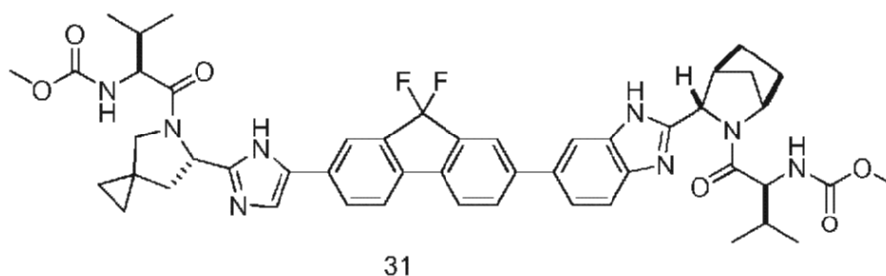
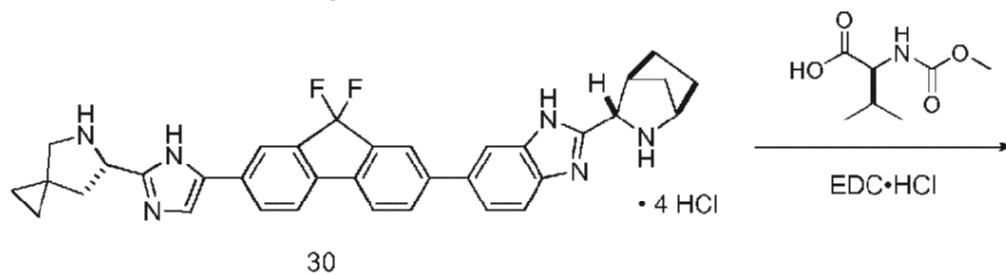
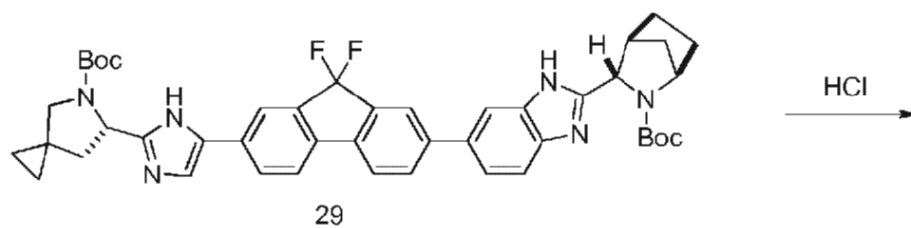
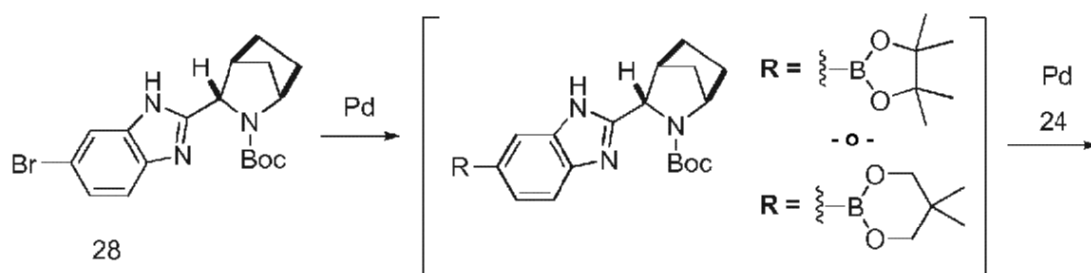
Se introdujeron 25 (20,00 g, 0,083 mol), 4-bromo-1,2-bencenodiamina (16,74 g, 0,089 mol, 1,08 equiv.), hidroxibenzotriazol (HOBt) (13,96 g, 0,091 mol, 1,1 equiv.) y 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida HCl (EDC, HCl) (17,48 g, 0,91 mol, 1,1 equiv.). El matraz se enfrió en un baño de hielo, y se introdujo N,N-dimetilacetamida (DMAc, 80 ml). Se permitió el enfriamiento de la solución hasta aproximadamente 10 °C con agitación. Se añadió N-metilmorfolina (NMM) (27,34 ml, 0,249 mol, 3 equiv.) durante 5 minutos manteniendo la temperatura interna por debajo de 20 °C. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 20 horas. Tras completar la reacción, se añadió MTBE (200 ml) y agua (600 ml) a la mezcla de reacción en un embudo por separado y se agitó de forma suave. Se permitió la separación de las fases, y se retiró la fase acuosa. La fase acuosa se sometió a extracción dos veces con MTBE (50 ml) y se combinaron los extractos orgánicos. Los extractos orgánicos se sometieron a

- extracción después con agua (500 ml), formando una mezcla que no se separó bien. La mezcla se filtró sobre un soporte sólido apropiado y se separaron las fases. La fase orgánica se concentró a vacío, y el residuo resultante se disolvió en éter diisopropílico (100 ml). La solución se enfrió hasta aproximadamente 5 °C con agitación. Se añadió lentamente ácido acético (5,22 ml, 0,091 mol, 1,1 equiv.) manteniendo la temperatura interna por debajo de 10 °C, y se agitó la suspensión resultante durante 2 horas a 5 °C. La suspensión espesa se filtró después, y se enjuagó el sólido con éter diisopropílico (100 ml), seguido de heptano (100 ml). Se secó la torta filtrante a vacío para proporcionar el producto en forma de sólido de color beis claro, como una mezcla de regioisómeros 26 y 27 (28,19 g, 72 %, > 99 % de AN). RMN ¹H (400 MHz, DMSO) mezcla de 26 & 27 (datos para los dos rotámeros del regioisómero principal): δ 9,25 (s, 0,5H), 9,13 (s, 0,5H), 7,08 (d, J= 8,3 Hz, 0,5H); 7,06 (d, J= 8,2 Hz, 0,5H), 6,92 (d, J= 2,2 Hz, 0,5H), 6,89 (d, J= 2,1 Hz, 0,5H), 6,71 (dd, J= 8,4, 2,2, 0,5H), 6,66 (dd, J= 8,4, 2,2, 0,5H), 5,10 (s a, 1H), 5,05 (s a, 1H), 4,15 (s a, 0,5H), 4,10 (s a, 0,5H), 3,76 (s, 1H), 2,64 (s a, 1H), 1,96-1,88 (m, 1H), 1,77-1,67 (m, 1H), 1,67-1,19 (m, 4H), 1,41 (s, 4,5H), 1,33 (s, 4,5H). MS-ESI+: [M + H]⁺ calculado para C₁₈H₂₅BrO₃N₃, 410,1, 412,1; encontrado, 410,0, 412,0.
- 15 La divulgación proporciona en algunas realizaciones el uso de otros reactivos de acoplamiento. Estos incluyen, pero no de forma limitativa, N,N-diciclohexilcarbodiimida (DCC), N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC), 6-cloro-2,4-dimetoxi-s-triazina (CDMT), O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil-uronio-hexafluoro-fosfato (HBTU) y hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU).
- 20 La base de amina también puede variar o se puede omitir por completo. Por ejemplo, la amina está seleccionada entre aminas terciarias (R₃N), 2,6-lutidina, piridina, diciclohexilmetilamina y N-metilmorfolina (NMM).
- Las alternativas de disolvente apropiados están seleccionadas entre DMF, NMP, éteres dialquílicos y cíclicos R₂O, THF, 2-Me THF, DCM, DCE, tolueno, EtOAc, IPAc, acetona, MIBK y MEK.
- 25 Las temperaturas de reacción para la reacción varían de aproximadamente -20 °C a 80 °C.

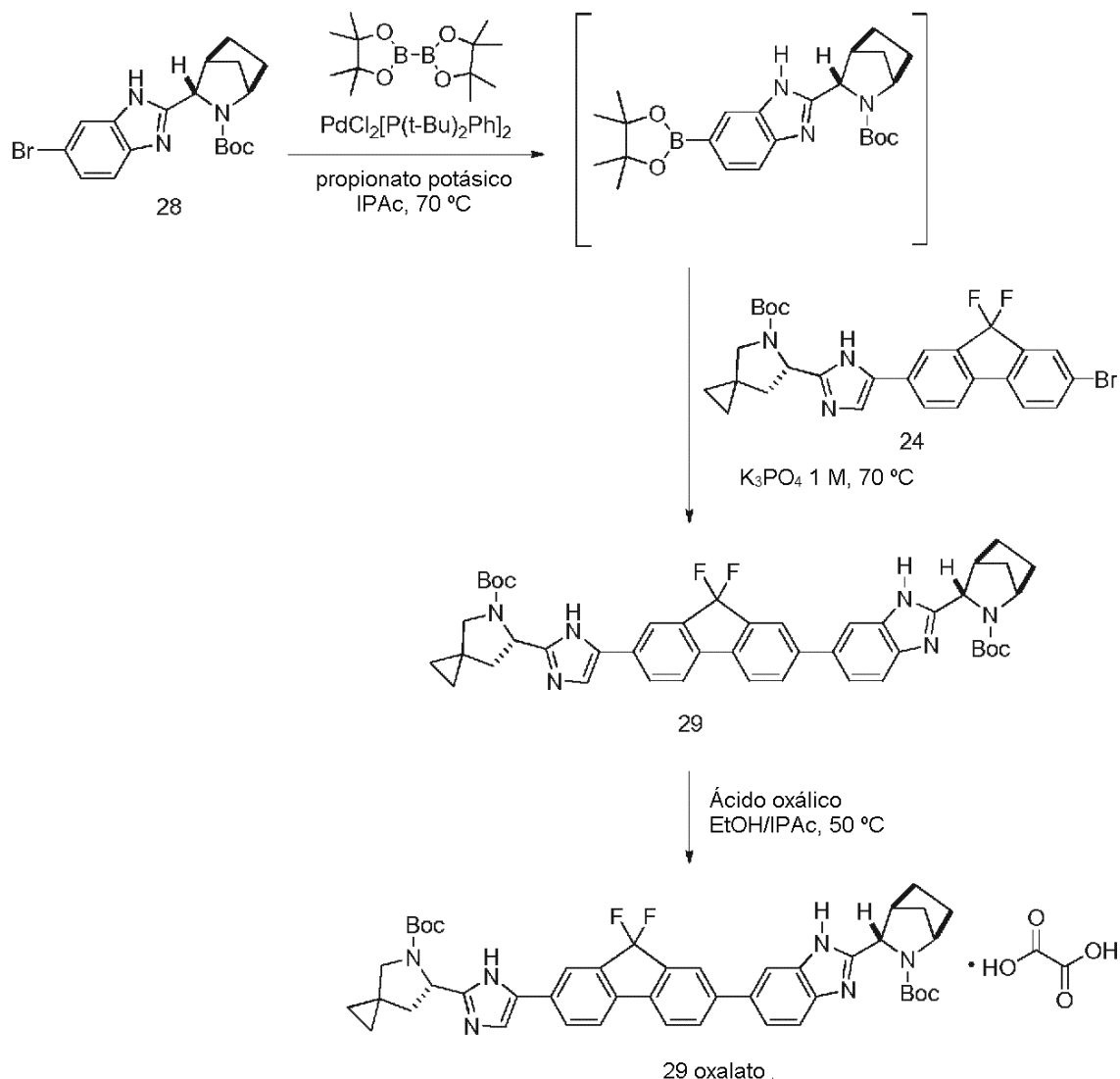
C. Síntesis del Intermedio 28

- 30 Se introdujo la mezcla **26/27** (50,0 g, 0,106 mol) en el reactor. Se introdujo MTBE (200 ml, 4V) y se añadió ácido acético glacial (30,4 ml, 0,532 mol, 5 equiv.) a la suspensión. La mezcla se calentó hasta 55 °C dando como resultado una solución homogénea de color marrón, y se agitó a esta temperatura durante 18 horas. Una vez que se completó la reacción, determinado por medio de HPLC, la solución se enfrió hasta aproximadamente 10 °C y después se inactivó con KOH acuoso (35 g en 200 ml de H₂O) manteniendo la temperatura interna por debajo de 20 °C. Se agitó vigorosamente la mezcla bifásica durante 15 minutos. La agitación se detuvo y se permitió la separación de las fases. Se drenó la fase acuosa y se sometió retro-extracción de nuevo con MTBE (50 ml). Se combinaron los extractos orgánicos, se introdujo H₂O (300 ml) y se agitó vigorosamente la mezcla bifásica durante 15 minutos. Se detuvo la agitación y se permitió la separación de las fases. Se drenó la fase acuosa y se filtró con abrillantado la fase orgánica oscura. El disolvente se destiló hasta un volumen de aproximadamente 50 ml. Se añadió éter diisopropílico (IPE, 150 ml) al tiempo que se mantenía la temperatura interna por encima de 48 °C y la solución se destiló hasta un volumen total de aproximadamente 80 ml. Se añadió IPE (150 ml) de nuevo y la solución se destiló hasta aproximadamente 120 ml. Este proceso se continuó hasta que el disolvente fue principalmente éter diisopropílico como viene indicado por medio de la temperatura interna durante la destilación de aproximadamente 69 °C o como se determina por medio de RMN ¹H. El volumen total se ajustó después hasta aproximadamente 120 ml y se permitió que la solución se enfriara de forma lenta (10 °C/hora) durante la noche hasta 0 °C dando como resultado la formación de una suspensión. La suspensión se filtró posteriormente y se enjuagó con IPE frío (100 ml). Los sólidos se recogieron y se secaron en un horno de vacío para proporcionar 28 (39,23 g, rendimiento de 94 %, > 99,5 % de AN). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 10,70 (s, 1H), 7,86 (s, 0,5H), 7,58 (d, J= 8,6 Hz, 0,5H), 7,54 (s, 0,5H), 7,30 (d, 8,3Hz, 1H), 7,25 (d, J= 8,0 Hz, 0,5H), 4,52 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,43 (d, J= 3,2 Hz, 1H), 2,03 - 1,94 (m, 1H), 1,93 - 1,81 (m, 1H), 1,80 - 1,55 (m, 4H), 1,52 (s, 9H). MS-ESI+: [M + H]⁺ calculado para C₁₈H₂₃BrO₂N₃, 392,1, 394,1; encontrado, 392,1, 393,9.
- 45
- 50 Las temperaturas de reacción normales varían de aproximadamente 20 °C a 100 °C.
- 55 En una realización, el tolueno se sustituye por IPE y/o MTBE.

V. Síntesis del Compuesto de Fórmula I (Compuesto 31)



A. Formación del Compuesto 29

1a. PdCl₂[P(f-Bu)₂Ph]₂ Ejemplo con Bis(pinacolato)diboro

5

Se introdujeron el compuesto 28 (24,98 g), bis(pinacolato)diboro (19,40 g), propionato de potasio (21,40 g) y PdCl₂[P(t-Bu)₂Ph]₂ (2,04 g) en un reactor, y se inertizó el reactor. Se introdujo acetato de isopropilo (250 ml), se comenzó la agitación y se re-inertizó el reactor. La mezcla de reacción se calentó a 75 °C y se agitó durante 3,5 horas. Tras enfriar a 25 °C, se introdujo el compuesto 24 (29,31 g) en la mezcla de reacción, y se inertizó el reactor. Se introdujo K₃PO₄ 1 M acuoso desgasificado (223 ml) en el reactor, y la mezcla de reacción se calentó hasta 75 °C. La mezcla de reacción se mantuvo a esta temperatura durante 1 hora y después se enfrió hasta 35-40 °C. Se añadió N-acetil-L-cisteína (6,27 g) y la mezcla se agitó a 35-40 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 20 °C, la agitación se detuvo y se permitió la separación de las capas. Las fases se separaron y se introdujo N-acetil-L-cisteína (6,27 g) en la fase orgánica. La mezcla de reacción se calentó a 45-50 °C. Tras agitar la mezcla a 45-50 °C durante 2 horas, la reacción se enfrió hasta 20 °C y se añadió NaOH acuoso al 5 % (250 ml). Las fases se separaron, y se lavó la fase orgánica con NaCl acuoso al 5 % (125 ml). La fase orgánica se trató después con NaCl acuoso al 5 % (125 ml) y se transfirió a un embudo de decantación por medio de filtración a través de papel de filtro. Las fases se separaron. La fase orgánica se transfirió a un reactor y se concentró hasta aproximadamente 160 ml por medio de destilación a vacío. Se añadió iPrAc (20 ml) hasta un volumen final de aproximadamente 180 ml. Se introdujo etanol (100 ml) y se calentaron los contenidos hasta aproximadamente 50 °C. Después se introdujo una solución de ácido oxálico (9,3 g) en etanol (40 ml) en la mezcla. Se sembró la solución con oxalato de 29 (200 mg) y se sometió a curado a 50 °C durante 72 horas. Se introdujo acetato de isopropilo (240 ml) durante 5 horas, y se enfrió la suspensión hasta 15 °C durante 4 horas y se agitó a esta temperatura durante 20 horas. Se recogió el producto por medio de filtración, se lavó con una solución de etanol en acetato de isopropilo (48 ml, EtOH, 191 ml de

25

IPAc) y se secó a vacío a 45 °C para proporcionar oxalato de **29** en forma de sólido blanquecino (41,46 g, rendimiento de 81 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ) 11,80 (s a, 4H), 8,11 (d, J=1,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,90 (s, 2H), 7,87, (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,60 (dd, J=8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,56 (dd, J=7,6, 1,6 Hz, 1H), 5,03 (m, 0,5H), 4,99 (m, 0,5H), 4,52 (s, 0,5H), 4,50 (s, 0,5H), 4,28 (s a, 0,5H), 4,19 (s a, 0,5H), 3,48 (m, 1H), 3,34 (m, 1H), 2,66 (d a, J=12,7 Hz, 1H), 2,38 (m, 0,5H), 2,26 (m, 0,5H), 2,04 (m, 1H), 1,96 (m, 0,5H), 1,86 (d, J=11,6 Hz, 0,5H), 1,77 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,64 (2H, m), 1,43 (s, 6H), 1,41 (s, 3H), 1,35 (m, 1H), 1,19 (s, 5H), 1,14 (s, 4H), 0,65 (m, 2H), 0,54 (m, 1H), 0,42 (m, 1H). HRMS-ESI+: [M + H]⁺ calculado para C₄₅H₄₉O₄N₆F₂, 775,3778; encontrado, 775,3773.

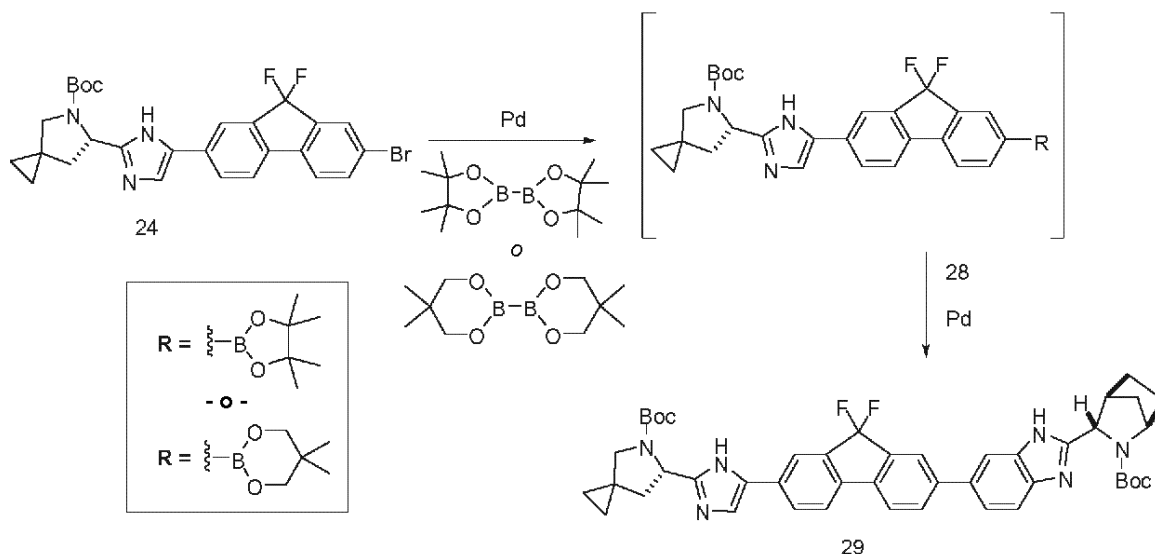
10 1b. PdCl₂[P(t-Bu)₂Ph]₂ Ejemplo con Bis(neopentilglicolato)diboro

Se introdujeron el compuesto **28** (20,1 g), bis(neopentil glicolato)diboro (13,2 g), propionato de potasio (17,1 g) y PdCl₂[P(t-Bu)₂Ph]₂ (1,6 g) en el reactor, y se inertizó el reactor. Se introdujo acetato de isopropilo (200 ml), se comenzó la agitación y se re-inertizó el reactor. La mezcla de reacción se calentó a 72 °C y se agitó durante 2 horas. 15 Tras el enfriamiento hasta 20 °C, se introdujo el compuesto **24** (24,9 g) en la mezcla de reacción, y se inertizó el reactor. Se introdujo K₃PO₄ 1M acuoso desgasificado (186 ml) en el reactor, y se calentó la mezcla de reacción hasta 72 °C. La mezcla de reacción se mantuvo a esta temperatura durante 1 hora y después se enfrió hasta 20 °C. La agitación se detuvo y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con NaCl ac. 5 % (300 ml). Se introdujo N-acetil-L-cisteína, se agitó la mezcla a 20 °C durante 16 horas. Se introdujo Celite® (5,6 g), después NaOH acuoso al 5 % (100 ml). La mezcla se filtró y las fases se separaron. Se introdujo N-acetil-cisteína (6 g) en la fase orgánica. 20 Tras agitar la mezcla a 20 °C durante 12 horas, se añadió NaOH acuoso al 5 % (100 ml). Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con NaCl acuoso al 5 % (100 ml). La fase orgánica se transfirió a un reactor limpio y se concentró hasta aproximadamente 150 ml por medio de destilación. Se introdujo etanol (101 ml, y los contenidos se calentaron hasta 25 aproximadamente 50 °C. Se introdujo una solución de ácido oxálico (4,7 g) en etanol (34 ml) en la mezcla. La solución se sembró con oxalato de **29** (160 mg) y se sometió a curado a 50 °C durante 20 horas. Se introdujo acetato de isopropilo (200 ml) durante 2 horas, después se mantuvo la suspensión durante 1 horas, después se enfrió hasta 15 °C durante 4 horas y se agitó a esta temperatura durante 20 horas. El producto se recogió por medio de filtración, se lavó con una solución de etanol en acetato de isopropilo (40 ml de EtOH, 162 ml de IPAc) y se secó a vacío a 45 °C para proporcionar oxalato de **29** en forma de sólido blanquecino (33,0 g, rendimiento de 87 %).

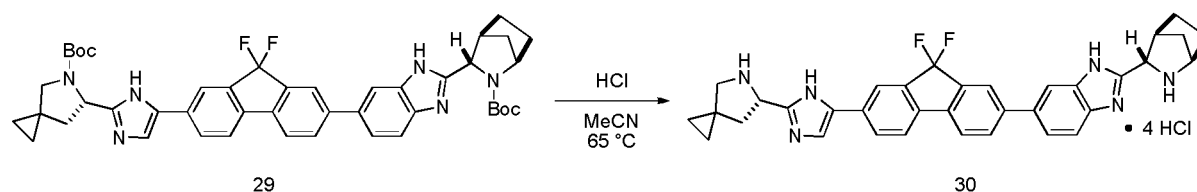
2. Ejemplo Pd(OAc)₂/MePhos

Se introdujeron el compuesto **28** (69,96 g), bis(pinacolato)diboro (45,33 g), acetato de potasio (69,96 g) y MePhos (2-diciclohexilfosfino-2'-metilbifenilo, 6,53 g) en un reactor con camisa, y se inertizó el recipiente. Se añadió alcohol t-amílico recién desgasificado (700 ml) y se comenzó la agitación. Se introdujo acetato de paladio (1,99 g) en forma de sólido en una parte, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas, se calentó hasta 85 °C y se mantuvo durante 1 hora. Tras el enfriamiento hasta 25 °C, se añadieron el compuesto **24** (82,27 g) y K₃PO₄ acuoso y desgasificado (625 ml, 1,0 M en H₂O). Se inertizó el recipiente de reacción y se calentó la mezcla de reacción hasta 85 °C. Tras agitar a 85 °C durante 1 hora, se enfrió la mezcla de reacción hasta 20 °C. Tras la separación de fases, se lavó la fase orgánica con NaCl acuoso al 5 % (2 x 700 ml) y se concentró a vacío para proporcionar un aceite que se disolvió en acetato de isopropilo (1,62 l). Se continuó la destilación a vacío hasta lograr un volumen mínimo apto para agitación (aproximadamente 300 ml). Se introdujo acetato de isopropilo adicional (700 ml), y la suspensión resultante se filtró sobre celite (28 g). Tras el lavado de la torta con acetato de isopropilo (500 ml), se trató el filtrado con N-acetil-L-cisteína (17,5 g) y se agitó la mezcla durante 3,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió hasta 15 °C, y se introdujo NaOH acuoso al 5 % (700 ml). Tras calentar hasta 25 °C, se filtró la mezcla y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con NaOH acuoso al 5 % (700 ml) y NaCl acuoso al 5 % (2 x 700 ml). Se trató la fase orgánica resultante con N-acetil-L-cisteína adicional (17,5 g) y la suspensión se agitó durante 14 horas a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a 15 °C, y se añadió NaOH acuoso al 5 % (700 ml). Tras calentar hasta 25 °C, se separaron las fases; y se filtró la fase orgánica. Se lavó el filtro con acetato de isopropilo (160 ml), y el filtrado se lavó con NaOH acuoso al 5 % (700 ml) y NaCl acuoso al 5 % (2 x 700 ml). La fase orgánica se filtró y se concentró por medio de destilación a vacío hasta 500 ml. Se introdujo acetato de isopropilo adicional (250 ml), y se continuó la destilación hasta obtener un volumen final de 500 ml. Se introdujo etanol (335 ml) y se calentó la solución hasta 50 °C. Se añadió una solución de ácido oxálico (24,51 g, 136 mmol) en etanol (110 ml) durante 15 minutos. Se añadió un enjuague de etanol (25 ml). La solución se sembró después con oxalato de **29** (527 mg). La suspensión se sometió a curado a 50 °C durante 20 h. Se introdujo acetato de isopropilo (620 ml) durante 3 horas, y la suspensión se enfrió hasta 15 °C durante 3 horas. Los sólidos se recogieron por medio de filtración, y la torta filtrante de producto se lavó con acetato de isopropilo (2 x 300 ml). Tras el secado, se aisló oxalato de **29** como sólido amarillo claro (117,53 g, rendimiento de 76,9 %).

60 De acuerdo con otra realización, se sintetiza el compuesto **29** en una secuencia de reacción opuesta como se muestra en el esquema siguiente:



B. Desprotección de Bis-Boc del Compuesto 29



5

29

30

Se introdujo una solución acuosa de HCl 1,5 N (398 ml, 5,0 equiv. moles) en una solución de 29 (92,5 g, 119 mmol) en MeCN (324 ml) a 65 °C. La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 2 horas a 65 °C y se controló si la reacción había terminado por medio de análisis de HPLC. Tras determinar el consumo del material de partida, se ajustó la temperatura de la mezcla de reacción en 45 °C. Se introdujo acetonitrilo (648 ml) durante el transcurso de ≥ 30 minutos con el fin de mantener una temperatura interna de 40-50 °C. Tras completar esta adición de anti-disolvente, se introdujeron cristales seminales de sal de hidrocloreto de 30 (0,103 g). Se sometió la suspensión a curado a 45 °C durante ≥ 1 hora. Se introdujo MeCN adicional (1480 ml) durante el transcurso de ≥ 30 minutos con el fin de mantener una temperatura interna de 40-50 °C. La suspensión se enfrió hasta 20 °C durante ≥ 2 horas y después se filtró. La torta filtrante húmeda se secó para proporcionar 84,6 g de 30 (como su sal tetra-HCl, que también incluye ≈ 6 % de contenido de H₂O, rendimiento de 80,4 %). El contenido normal de agua varía de aproximadamente un 4 % a aproximadamente un 13 %. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 10,83 (s a, 2H), 10,44 (s a, 2H), 10,33 (s a, 1H), 9,33 (s a, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,26 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,08 (d, J=0,8 Hz, 1H), 8,06 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,03 (d, J=0,8 Hz, 1H), 8,01 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,98 (dd, J=8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,79 (dd, J=8,4, 0,4 Hz, 1H), 7,75 (dd, J=8,4, 1,2 Hz, 1H), 5,29 (dd, J=8,0, 7,6 Hz, 1H), 4,82 (d, J=3,6 Hz, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,65 (d, J=10,8 Hz, 1H), 3,14 (s, 1H), 3,12 (d, J=10,8 Hz, 1H), 2,85 (dd, J=13,2, 9,6 Hz, 1H), 2,23 (dd, J=12,8, 7,6 Hz, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,99 (d, J=11,2 Hz, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,71 (d, J=10,8 Hz, 1H), 1,67 (m, 1H), 0,84 (m, 2H), 0,70 (m, 2H). HRMS-ESI+: [M + H]⁺ calculado para C₃₅H₃₃N₆F₂, 575,2729; encontrado, 575,2729.

10

15

25

El compuesto 30 se aisló en forma sólida cristalina a partir de una mezcla de CH₃CN y HCl acuoso. En una realización, el compuesto 30 es un polimorfo cristalino, Forma I, que se caracterizó por medio de difracción de rayos-X en forma de polvo (XRPD). La Figura 1 muestra el difractograma de rayos-X en polvo.

30

En una realización, la Forma I se caracteriza por picos XRPD que comprenden 7,1, 8,2, 10,8 ° 2 θ \pm 0,2 ° 2 θ como se obtiene en un difractómetro a 25 °C usando radiación Cu-K α a 1,54060 angstrom.

En otra realización, la Forma I se caracteriza por picos XRPD que comprenden 7,1, 8,2, 10,8, 11,1, 12,8, 14,1 14,8, 16,1, 18,9, 24,5, 24,9 y 25,9 ° 2 θ \pm 0,2 ° 2 θ .

35

En una realización, el compuesto 30 es un polimorfo cristalino, Forma II, que se caracterizó por medio de difracción de rayos-X (XRPD). La Figura 2 muestra el difractograma de rayos-X en polvo.

En una realización, la Forma II se caracteriza por picos XRPD que comprenden 7,4, 9,4, 11,6 ° 2 θ \pm 0,2 ° 2 θ como se obtiene en un difractómetro a 25 °C usando radiación Cu-K α a 1,54060 angstrom.

40

En otra realización, la Forma II se caracteriza por picos XRPD que comprenden 7,4, 7,5, 9,4, 11,6, 14,9, 15,2, 22,5, 23,2 y 26,3 $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$.

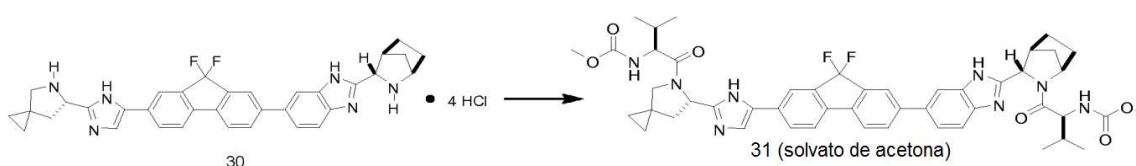
De acuerdo con otras realizaciones, la desprotección puede transcurrir mediante el uso de otros reactivos. Estos incluyen, sin limitación, HCl, HBr, ácido fosfórico, ácido p-toluensulfónico, ácido sulfúrico, ácido bencenosulfónico y TFA.

Las alternativas de disolvente apropiado incluyen alcoholes tales como alcohol isopropílico, etanol y n-butanol; disolventes orgánicos polares apróticos tales como N,N-dimetilacetamida; disolventes polares heterocíclicos tales como N-metilpirrolidona; éteres cíclicos, tales como tetrahidrofurano y 2-metil-tetrahidrofurano; éteres alifáticos tales como éter dietílico y éter diisopropílico; acetatos de alquilo tales como acetato de etilo y acetato de isopropilo; e hidrocarburos aromáticos tales como benceno y tolueno.

Las temperaturas de reacción normales varían de aproximadamente 20 $^{\circ}C$ a aproximadamente 85 $^{\circ}C$.

15

C. Acoplamiento de Amida



Se introdujeron EDC-HCl (4,39 g), HOBT (2,06 g), Moc-Valina (4,02 g) y DMF (50 ml) en un matraz. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a 23 $^{\circ}C$. La solución se enfrió después hasta 0 $^{\circ}C$. Se introdujeron sal HCl-30 (5,0 g) y N-metilmorfolina (5,03 ml) en la mezcla de reacción. Los contenidos se calentaron hasta temperatura ambiente y se agitaron durante 4 horas a 23 $^{\circ}C$. Se añadió agua (2,5 ml) a la mezcla de reacción y se agitaron los contenidos durante 15 h a 23 $^{\circ}C$. Se añadieron EtOAc (70 ml) y agua (100 ml) y las fases se separaron. Se añadió EtOAc (50 ml) a la fase orgánica y agua (50 ml), se mezclaron las fases y después se separaron. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso al 5 % (50 ml) y agua (2 x 25 ml). La fase orgánica se destiló después hasta 2,5 volúmenes (12, 5 ml) y se enfrió hasta 23 $^{\circ}C$. Se añadió acetona (70 ml) a la fase orgánica. Se sembraron los contenidos de reacción con compuesto 31 (solvato de acetona) y se agitó durante 15 horas. Los contenidos se filtraron, se lavó la torta filtrante con acetona (5 ml) y se secó la torta filtrante para proporcionar 4,78 g de 31 en forma de solvato de acetona (73 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 12,29 (s, 0,1H), 12,19 (d, J=4,0 Hz, 1H), 12,14 (s, 0,2H), 11,85 (s, 1H), 8,10 (s, 0,1H), 8,08 (s, 1H), 8,01 (s, 0,1H), 7,963 (m, 1H), 7,955 (s, 1H), 7,89 (d, J=6,4 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,83 (dd, J=8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,79 (dd, J=7,2, 2,8 Hz, 1H), 7,78-7,90 (misc., 0,9H), 7,70 (s, 1H), 7,61 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,51 (dd, J=8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,44 (m, 0,1H), 7,31 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,21 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,91 (d, J=8,0 Hz, 0,2H), 6,77 (m, 0,2H), 5,34 (d, J=7,6 Hz, 0,1H), 5,20 (dd, J=8,0, 5,2 Hz, 1H), 5,18 (m, 0,1H), 4,88 (s, 0,1H), 4,67 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,17 (dd, J=8,0, 8,0 Hz, 1H), 4,10 (m, 0,2H), 4,01 (dd, J=8,4, 8,0 Hz, 1H), 3,97 (m, 0,1H), 3,82 (d, J=9,6 Hz, 1H), 3,77 (s, 0,2H), 3,71 (d, J=9,6 Hz, 1H), 3,554 (s, 3H), 3,548 (s, 3H), 3,43 (s, 0,4H), 3,20 (d, J=7,6 Hz, 0,3H), 2,77 (s, 0,1H), 2,66 (s, 1H), 2,41 (d, J=8,8 Hz, 1H), 2,22 (dd, J=12,4, 8,0 Hz, 1H), 2,13 (m, 0,4H), 2,08 (s, 6H), 2,05 (dd, J=13,2, 5,2 Hz, 1H), 1,99 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,77 (m, 2H), 1,61 (m, 0,3H), 1,56 (m, 1H), 1,46 (d, J=9,2 Hz, 1H), 1,33 (d, J=10,0 Hz, 0,1H), 0,97 (dd, J=6,4, 2,0 Hz, 3H), 0,93 (d, J=6,8 Hz, 3H), 0,88 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,87 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,80-1,05 (misc., 2H), 0,70 (m, 1H), 0,59 (m, 2H), 0,54 (m, 1H), 0,33 (m, 0,1H). HRMS-ESI⁺: [M + H]⁺ calculado para C₄₉H₅₅O₆N₈F₂, 889,4207; encontrado, 889,4205.

En algunas realizaciones, el agente de acoplamiento está seleccionado entre DCC, DIC, CDMT, HBTU y HATU.

Las bases apropiadas, de acuerdo con otras realizaciones, incluyen aminas terciarias R₃N, 2,6-lutidina, piridina, dicitohexilmetilamina y NMM.

Los disolventes alternativos útiles para el acoplamiento descrito anteriormente incluyen DMAc, ACN, EtOAc, acetato de isopropilo (IPAc), MeTHF, IPA y t-BuOH.

Las temperaturas de reacción de acoplamiento normales varían de aproximadamente -30 $^{\circ}C$ hasta aproximadamente 50 $^{\circ}C$.

D. Formación de Sal de Tartrato

Se añadió el compuesto 31 (como solvato de acetona, 4,8 g) al matraz seguido de EtOAc (36 ml) y se calentó hasta 50 $^{\circ}C$. Se añadió posteriormente ácido tartárico (816 mg) en EtOH (35 ml). Se sembró la solución con cristales de ácido tartárico-31-D y se agitó a 50 $^{\circ}C$ durante 16 horas. La solución se enfrió a 23 $^{\circ}C$ durante 3 horas y después se filtró. Se enjuagó la torta filtrante con una solución 1:1 de EtOAc:EtOH (9 ml) y se secaron los sólidos para proporcionar 4,33 g (82 %) de 31 en forma de sal de D-tartrato. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 12,2 (s a, 2H), 8,08

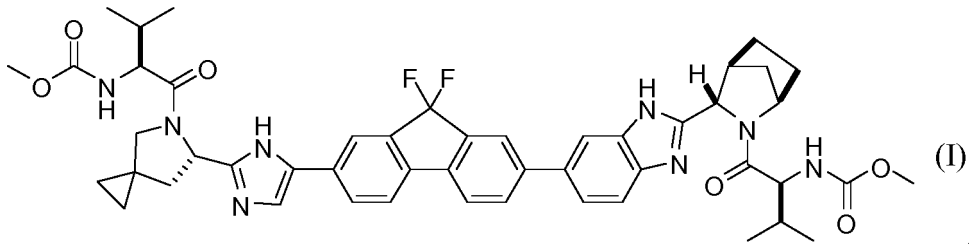
5 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,4, 1H), 7,89 (d, J = 8,4, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,4, 1H), 7,82 (d, J = 8,0, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,4, 1H), 7,53 (d, J = 8,4, 1H), 7,30 (d, J = 8,8, 1H), 7,20 (d, J = 8,4, 1H), 5,21 (dd, J = 8,0, 5,2, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,17 (dd, J = 8,0, 8,4, 1H), 4,01 (dd, J = 8,0, 8,4, 1H), 3,82 (d, J = 10,0, 1H), 3,72 (d, J = 9,6, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,67 (s, 1H), 2,41 (d, J = 9,2, 1H), 2,21 (dd, J = 12,4, 8,0, 1H), 2,05 (dd, J = 12,4, 5,2, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,77 (m, 2H), 1,56 (m, 1H), 1,46 (d, J = 9,2, 1H), 0,97 (d, J = 6,8, 3H), 0,93 (d, J = 6,4, 3H), 0,88 (d, J = 6,4, 3H), 0,86 (d, J = 6,4, 3H), 0,70 (m, 1H), 0,54 (m, 1H), 0,55-0,62 (m, 2H). HRMS-ESI+: [M + H]⁺ calculado para C₄₉H₅₅O₆N₈F₂, 889,4207; encontrado, 889,4229.

10

En otra realización, la sal de tartrato se forma a partir del compuesto 31 en su forma sin solvente.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso de preparación de un compuesto de fórmula I:

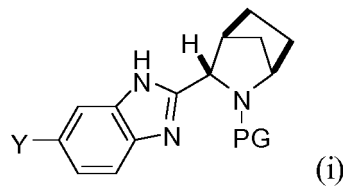


5

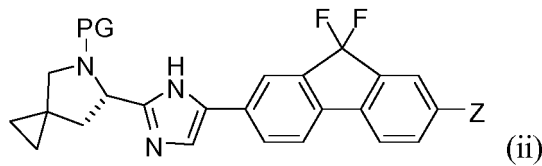
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que comprende:

(A) acoplamiento de un compuesto de fórmula (i)

10

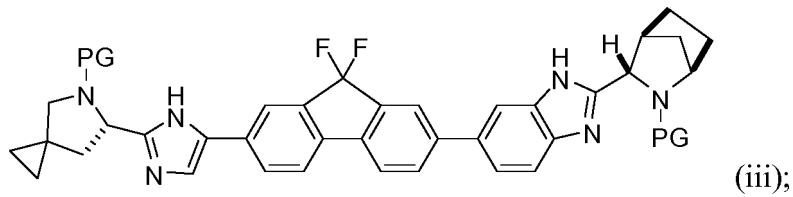


con un compuesto de fórmula (ii)



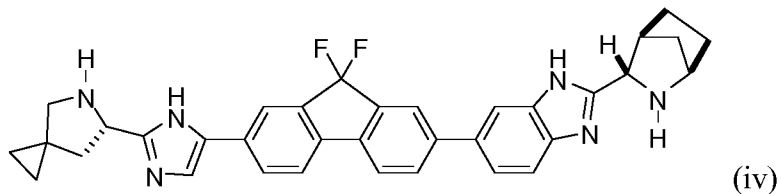
15

en presencia de un catalizador metálico y una base para proporcionar un compuesto de fórmula (iii) o una de sus sales:



20

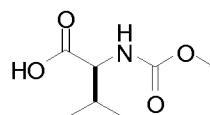
(B) desprotección de un compuesto de fórmula (iii) para dar lugar a un compuesto de fórmula (iv):



25

o una de sus sales

(C) puesta en contacto del compuesto de fórmula (iv) con ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico:



30

para dar un compuesto de fórmula I, en donde

cada PG es independientemente un grupo protector de amina;

5 Y y Z están seleccionados independientemente entre Br y -B(OR)(OR'), en donde cuando

Y es -B(OR)(OR'), entonces Z es Br, e

Y es Br, entonces Z es -B(OR)(OR'); y

10

R y R' están seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno

y alquilo C₁₋₈ lineal o ramificado,

15

o R y R' juntos representan un alquileo-C₁₋₈, un cicloalquileo-C₃₋₈ o un arileno-C₆₋₁₂ lineales o ramificados,

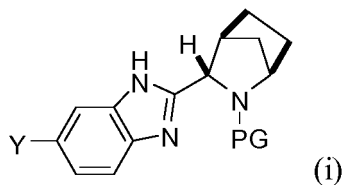
20

en donde cualquier alquilo, alquileo, cicloalquileo o arileno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo-C₁₋₆, -C(O)N(alquilo-C₁₋₆)₂ y -C(O)O(alquilo-C₁₋₆).

2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Y es -B(OR)(OR') y Z es Br.

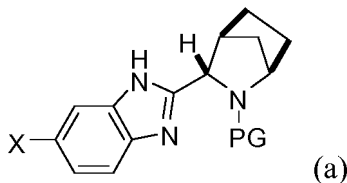
25

3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 2, que además comprende la etapa de generación *in situ* del compuesto de fórmula (i),



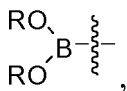
30

que comprende poner en contacto secuencialmente un compuesto de fórmula (a)



con una fuente de paladio y después un agente de borilación que comprende el resto

35



en presencia de una segunda base, de manera que el compuesto de fórmula (i) se forma *in situ*, y X es un haluro seleccionado entre Cl, Br e I.

40

4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la etapa de generación *in situ* del compuesto de fórmula (i) y la etapa (A) se llevan a cabo secuencialmente en un recipiente.

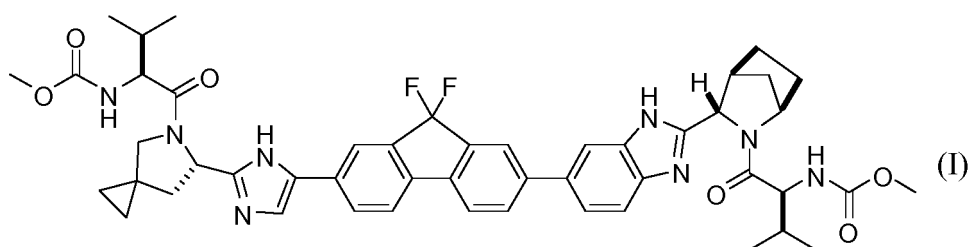
45

5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el agente de borilación está seleccionado entre bis(pinacolato)diboro y bis(neopentilglicolato)diboro.

6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el agente de borilación es bis(pinacolato)diboro.

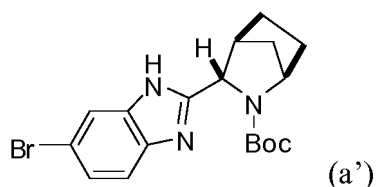
7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el agente de borilación es bis(neopentilglicolato)diboro.

8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que X es Br y PG es *tert*-butoxicarbonilo.
9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el catalizador metálico es Pd(0) o un compuesto de Pd(II).
- 5 10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el catalizador metálico es PdCl₂[P(*t*-Bu)₂Ph]₂.
11. El proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el catalizador metálico es Pd(OAc)₂/2-diciclohexilfosfino-2'-metilbifenilo.
- 10 12. El proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el catalizador metálico es un aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano.
13. El proceso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la segunda base es una sal de propionato.
- 15 14. El proceso de acuerdo con la reivindicación 13, en el que la sal de propionato es propionato de potasio.
15. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, para preparar un compuesto de fórmula I:

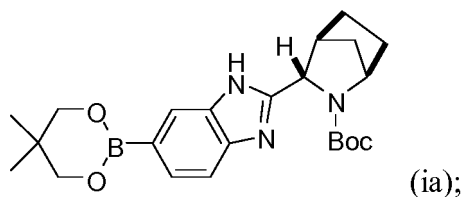


- 20 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que comprende

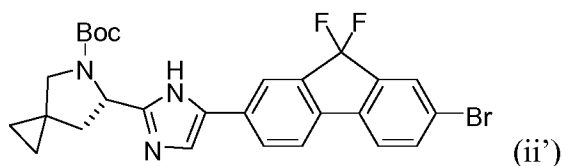
(1) poner en contacto secuencialmente un compuesto de fórmula (a')



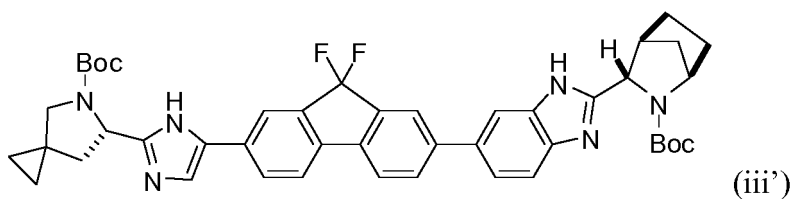
- 25 con una cantidad catalíticamente eficaz de PdCl₂[P(*t*-Bu)₂Ph]₂ y bis(neopentilglicolato)diboro en presencia de propionato de potasio para producir una mezcla de reacción que comprende un compuesto de fórmula (ia):



- 30 (2) poner en contacto la mezcla de reacción de la etapa (1) con un compuesto de fórmula (ii')

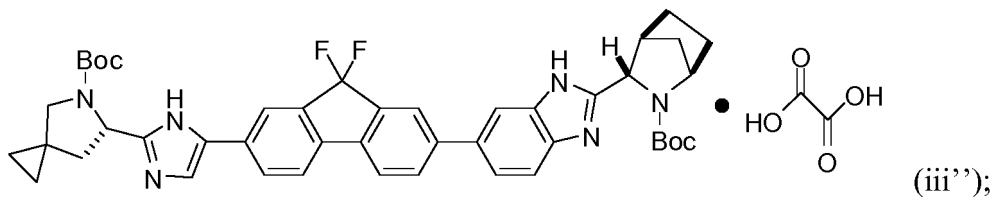


- 35 y fosfato de potasio para dar lugar a un compuesto de fórmula (iii')



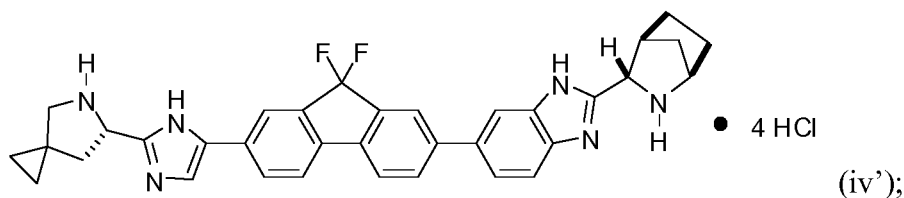
y opcionalmente poner en contacto el compuesto de fórmula (iii') con ácido oxálico para dar lugar una sal de oxalato de fórmula (iii'');

5



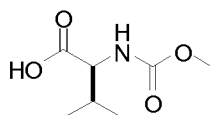
(3) poner en contacto el compuesto de fórmula (iii') o fórmula (iii'') con HCl para dar lugar a un compuesto de fórmula (iv');

10



(4) poner en contacto el compuesto de fórmula (iv') con ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico:

15

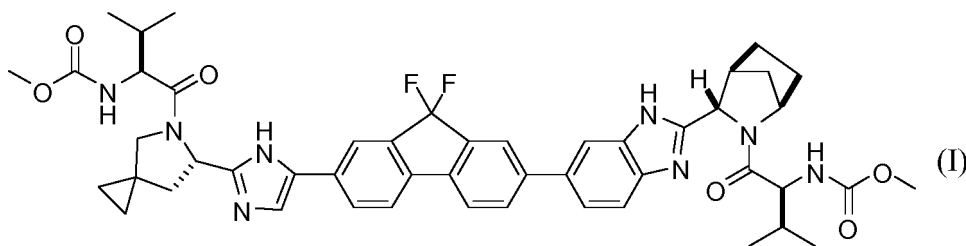


para dar un compuesto de fórmula I;

20

en donde Boc representa en cada caso *tert*-butoxicarbonilo.

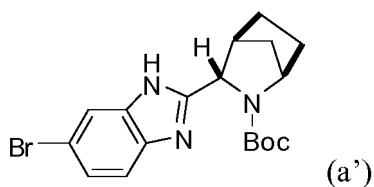
16. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 para preparar un compuesto de fórmula I:



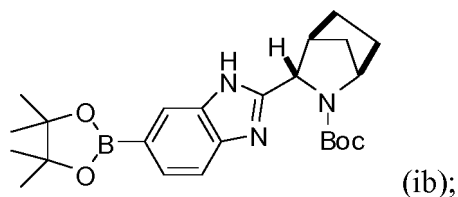
25 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, que comprende

(1) poner en contacto secuencialmente un compuesto de fórmula (a')

30

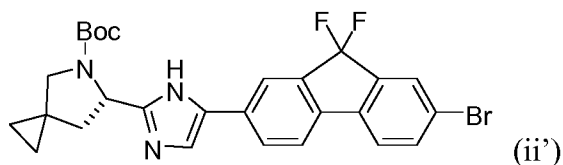


con una cantidad catalíticamente eficaz de PdCl₂[P(*t*-Bu)₂Ph]₂ y bis(pinacolato)diboro en presencia de propionato de potasio para producir una mezcla de reacción que comprende un compuesto de fórmula (ib):



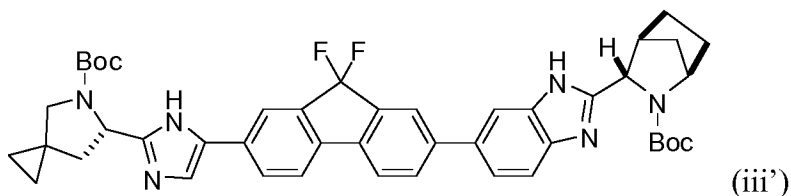
5

(2) poner en contacto la mezcla de reacción de la etapa (1) con un compuesto de fórmula (ii):



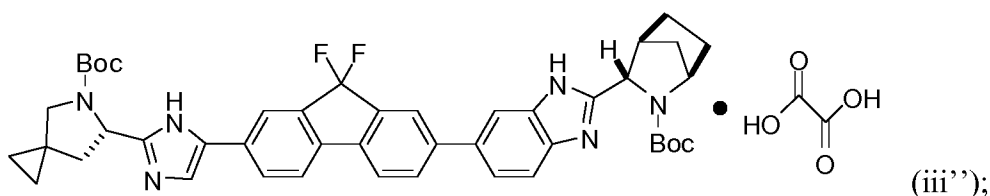
10

y fosfato de potasio para dar lugar a un compuesto de fórmula (iii'):



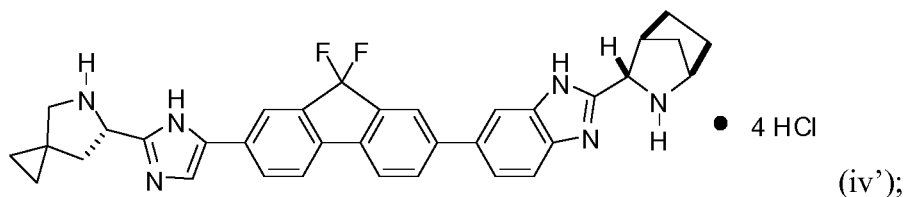
15

y opcionalmente poner en contacto el compuesto de fórmula (iii') con ácido oxálico para dar lugar a una sal de oxalato de fórmula (iii''):



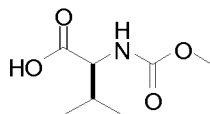
20

(3) poner en contacto el compuesto de fórmula (iii') o fórmula (iii'') con HCl para dar lugar a un compuesto de fórmula (iv'):



25

(4) poner en contacto el compuesto de fórmula (iv') con ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico:

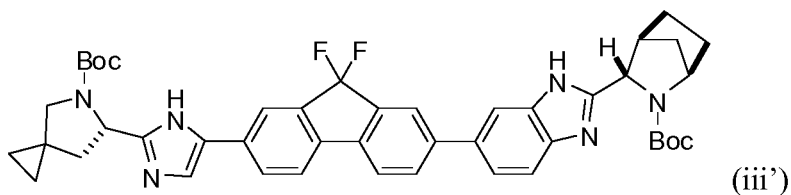


para dar un compuesto de fórmula I,

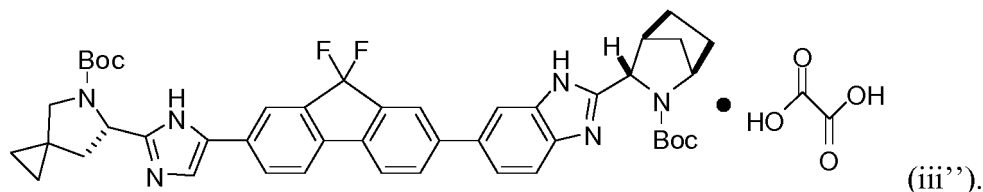
30

en donde Boc representa en cada caso *tert*-butoxicarbonilo.

17. Un compuesto de fórmula (iii'):

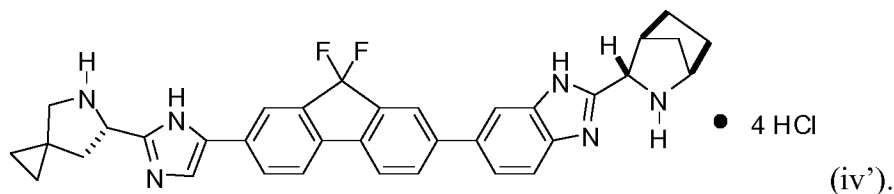


o uno de sus oxalatos de acuerdo con la fórmula (iii''):



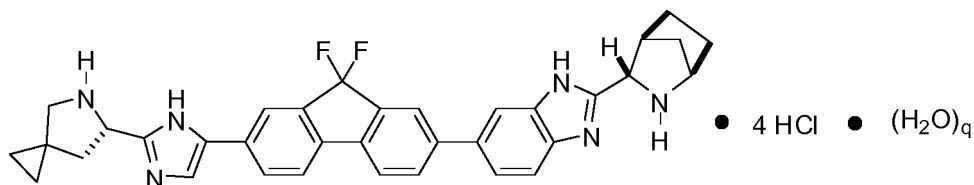
5

18. Un compuesto de fórmula (iv'):



10

19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el compuesto de fórmula (iv') es un hidrato de acuerdo con la fórmula:



15

en la que q es un número, fraccionario o de otro tipo, entre 0 y 7.

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 19, en el que q es un número entre 0 y 6 incluidos.

21. Compuesto cristalino de fórmula iv' (Forma I) de acuerdo con la reivindicación 18, **caracterizado por** un difractograma de rayos-X en polvo que comprende los siguientes picos: 7,1, 8,2 10,8 $^{\circ}2\theta \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$, según se determina en un difractómetro usando radiación Cu-K $_{\alpha}$ a una longitud de onda de 1,54060 Å.

22. Forma cristalina I de acuerdo con la reivindicación 21, en la que el difractograma además comprende picos a 11,1, 12,8 14,1, 14,8, 16,1, 18,9, 24,5, 24,9 y 25,9 $^{\circ}2\theta \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$.

23. Forma cristalina I de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el difractograma es sustancialmente como se muestra en la Figura 1.

24. Compuesto cristalino de fórmula iv' (Forma II) de acuerdo con la reivindicación 18, **caracterizado por** un difractograma de rayos-X en polvo que comprende los siguientes picos: 7,4, 9,4 y 11,6 $^{\circ}2\theta \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$, según se determina en un difractómetro a 25 $^{\circ}$ C usando radiación Cu-K $_{\alpha}$ a 1,54060 Å.

25. Forma cristalina II de acuerdo con la reivindicación 24, en la que el difractograma además comprende picos a 7,5, 14,9, 15,2, 22,5, 23,2 y 26,3 $^{\circ}2\theta \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$.

26. Forma cristalina II de acuerdo con la reivindicación 24, en la que el difractograma es sustancialmente como se muestra en la Figura 2.

FIGURA 1

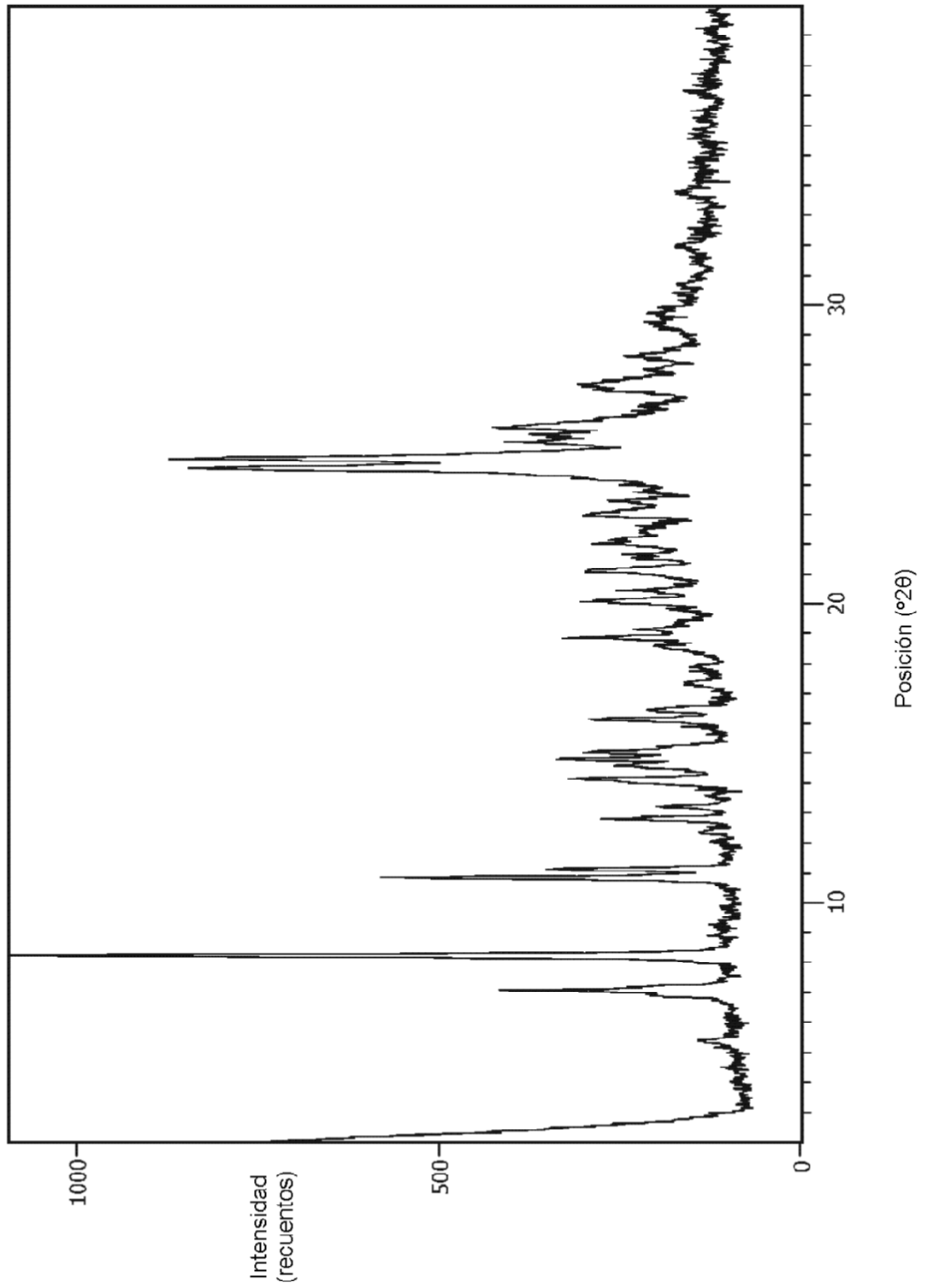


FIGURA 2

