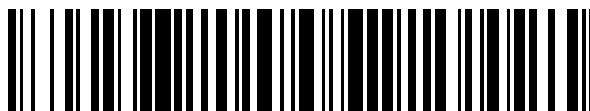


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 588 878**

51 Int. Cl.:

C07D 239/42 (2006.01)

C07D 239/70 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.05.2013 PCT/US2013/041624**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.11.2013 WO13173736**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.05.2013 E 13725533 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.06.2016 EP 2861583**

54 Título: **Proceso para preparar compuestos de ciclopentilpirimidina hidroxilada**

30 Prioridad:

17.05.2012 US 201261648421 P

14.03.2013 US 201361785281 P

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

07.11.2016

73 Titular/es:

ARRAY BIOPHARMA, INC. (50.0%)
3200 Walnut Street
Boulder, CO 80301, US y
GENENTECH, INC. (50.0%)

72 Inventor/es:

LANE, JONATHAN W.;
REMARCHUK, TRAVIS;
SHAKYA, SAGAR;
SPENCER, KEITH L. y
STENGEL, PETER J.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 588 878 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

Proceso para preparar compuestos de ciclopentilpirimidina hidroxilada

5 **Prioridad de la invención**

Esta solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud Provisional de Estados Unidos Número 61/648421, que se presentó el 17 de mayo de 2012, y la Solicitud Provisional de Estados Unidos Número 61/785281, que se presentó el 14 de marzo de 2013. El contenido en su totalidad de estas solicitudes provisionales se incorpora por la presente en el presente documento por referencia.

Campo de la invención

Se desvelan en el presente documento procesos para preparar y purificar compuestos de ciclopentilpirimidina con actividad terapéutica, contra enfermedades tales como cáncer, como inhibidores de la cinasa AKT.

Antecedentes de la invención

Las enzimas proteína cinasa B/Akt son un grupo de serina/treonina cinasas que se sobreexpresan en ciertos tumores humanos. La Publicación de Solicitud de Patente Internacional Número WO 2008/006040 y la Pat. de Estados Unidos n.º 8.063.050 analizan varios inhibidores de AKT, incluyendo el compuesto (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5*R*,7*R*)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona (GDC-0068).

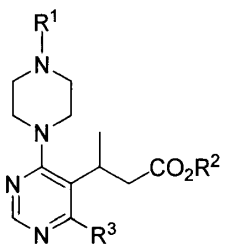
El documento EP-A-1 188 754 desvela derivados de pirazol sustituidos que tienen efectos inhibidores de MAP cinasa p38 y su preparación.

Aunque los procesos descritos en el documento WO 2008/006040 y la Pat. de Estados Unidos n.º 8.063.050 son útiles para proporcionar compuestos de ciclopenta[*d*]pirimidina hidroxilada como inhibidores de proteína cinasa AKT, son necesarios procesos alternativos o mejorados, incluyendo para la fabricación a gran escala de estos compuestos.

Breve resumen de la invención

Se desvelan procesos para preparar, separar y purificar compuestos detallados en el presente documento. Los compuestos proporcionados en el presente documento incluyen inhibidores de proteína cinasa AKT, sales de los mismos, e intermedios útiles en la preparación de dichos compuestos.

Un aspecto incluye un proceso que comprende, poner en contacto un compuesto de fórmula IV, o una sal del mismo:

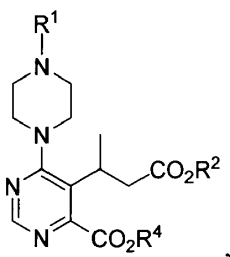


IV

40 en la que:

45 R¹ es hidrógeno o un grupo protector amino;
R² es hidrógeno o alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido; y
R³ es halógeno,

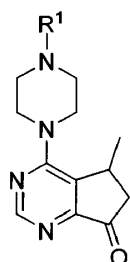
con monóxido de carbono, catalizador de carbonilación y alcohol de fórmula R⁴OH para formar un compuesto de fórmula III, o una sal del mismo:



III

en la que
R⁴ es alquilo C₁-C₆.

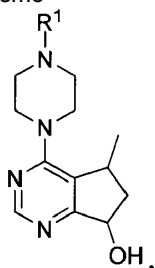
- 5 Otro aspecto incluye un proceso que comprende (i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula III, o sal del mismo, con base para formar un intermedio; y (ii) descarboxilar el intermedio para producir un compuesto de fórmula II, o una sal del mismo.



II

en la que R¹ es como se define para la fórmula IV.

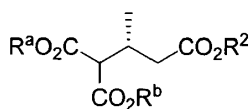
- 10 Otro aspecto incluye un proceso que comprende reducir un compuesto de fórmula II, o una sal del mismo, para formar un compuesto de fórmula I, o una sal del mismo



I

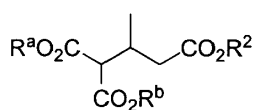
en la que R¹ es como se define para la fórmula IV.

- 15 Otro aspecto incluye un proceso de preparación de un compuesto de fórmula X, o una sal del mismo



X

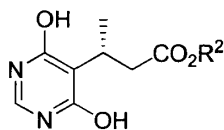
- 20 en la que R^a y R^b son independientemente alquilo C₁₋₁₂; y R² es hidrógeno o alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, comprendiendo el proceso poner en contacto un compuesto de fórmula XI con una lipasa para formar el compuesto de fórmula X



XI

25

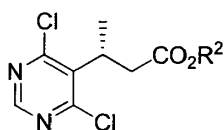
Otro aspecto incluye un proceso para hacer reaccionar un compuesto de fórmula X, o una sal del mismo, con formamidina, para formar un compuesto de fórmula XII, o una sal del mismo,



XII

5

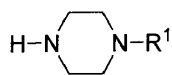
Otro aspecto incluye un proceso que comprende clorar un compuesto de fórmula XII, o una sal del mismo, para formar un compuesto de fórmula XIII.



XIII

10

Otro aspecto incluye un proceso que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula XIII, o una sal del mismo, con un compuesto



15

para formar un compuesto de fórmula IVa, o una sal del mismo.

Descripción detallada de la invención

20 Ahora se hará referencia en detalle a ciertas realizaciones de la invención, cuyos ejemplos se ilustran en las estructuras y formas adjuntas. Aunque la invención se describirá junto con las realizaciones enumeradas, se entenderá que no pretenden limitar la invención a las realizaciones. Por el contrario, la invención pretende incluir todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que puedan incluirse dentro del alcance de la presente invención como se define por las reivindicaciones. En el caso de que uno o más de los materiales incorporados de la bibliografía y similares difieran de o contradigan esta solicitud, incluyendo, pero sin limitación, los términos definidos, el uso de los términos, las técnicas descritas, o similares, prevalecerá esta solicitud.

"Acilo" se refiere a un sustituyente que contiene carbonilo representado por la fórmula -C(O)-R en la que R es hidrógeno, alquilo, un cicloalquilo, un heterociclilo, alquilo sustituido con cicloalquilo o alquilo sustituido con heterociclilo en el que el alquilo, alcoxi, cicloalquilo y heterociclilo están independientemente opcionalmente sustituidos y son como se definen en el presente documento. Los grupos acilo incluyen alcanoilo (por ejemplo, acetilo), aroilo (por ejemplo, benzoilo), y heteroarilo (por ejemplo, piridinoilo).

35 El término "alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada saturado de uno a doce átomos de carbono, y en otra realización de uno a seis átomos de carbono, en el que el radical alquilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo (Me, -CH₃), etilo (Et, -CH₂CH₃), 1-propilo (*n*-Pr, *n*-propilo, -CH₂CH₂CH₃), 2-propilo (*i*-Pr, *i*-propilo, -CH(CH₃)₂), 1-butilo (*n*-Bu, *n*-butilo, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metil-1-propilo (*i*-Bu, *i*-butilo, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butilo (*s*-Bu, *s*-butilo, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metil-2-propilo (*t*-Bu, *t*-butilo, -C(CH₃)₃), 1-pentilo (*n*-pentilo, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-metil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metil-2-butilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 3-metil-1-butilo (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metil-1-butilo (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-hexilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-hexilo (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-metil-2-pentilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metil-3-pentilo (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-metil-3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-dimetil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-dimetil-2-butilo (-CH(CH₃)C(CH₃)₃), 1-heptilo, 1-octilo, y similares.

50 El término "alquilenno", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical hidrocarburo divalente saturado lineal o ramificado de uno a doce átomos de carbono, y en otra realización de uno a seis átomos de carbono, en el que el radical alquilenno puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, metileno, etileno, propileno, 2-metilpropileno, pentileno, y similares.

El término "alqueno", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada de dos a doce átomos de carbono, y en otra realización de dos a seis átomos de carbono, con al menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace carbono-carbono, sp^2 , en el que el radical alqueno puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento, e incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans", o como alternativa, orientaciones "E" y "Z". Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, etileno o vinilo ($-CH=CH_2$), alilo ($-CH_2CH=CH_2$), 1-propeno, 1-buten-1-ilo, 1-buten-2-ilo, y similares.

El término "alquino", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal o ramificado de dos a doce átomos de carbono, y en otra realización de dos a seis átomos de carbono, con al menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace carbono-carbono, sp , en el que el radical alquino puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, etino ($-C\equiv CH$) y propino (propargilo, $-CH_2C\equiv CH$).

El término "alcoxi" se refiere a un radical monovalente lineal o ramificado representado por la fórmula $-OR$ en la que R es alquilo, alqueno, alquino o cicloalquilo, que puede estar adicionalmente opcionalmente sustituido como se define en el presente documento. Los grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, mono-, di- y trifluorometoxi y ciclopropoxi.

"Amino" se refiere a aminas primarias (es decir, $-NH_2$), secundarias (es decir, $-NRH$), terciarias (es decir, $-NRR$) y cuaternarias (es decir, $-N^+RRR^-$), que están opcionalmente sustituidas, en las que R es independientemente alquilo, alcoxi, un cicloalquilo, un heterociclo, alquilo sustituido con cicloalquilo o alquilo sustituido con heterociclo, en las que el alquilo, alcoxi, cicloalquilo y heterociclo son como se definen en el presente documento. Las aminas secundarias y terciarias particulares son alquilamina, dialquilamina, arilamina, diarilamina, aralquilamina y diaralquilamina, en las que los alquilos y arilos son como se definen en el presente documento y están independientemente opcionalmente sustituidos. Las aminas secundarias y terciarias particulares son metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, fenilamina, bencilamina dimetilamina, dietilamina, dipropilamina y diisopropilamina.

Las expresiones "cicloalquilo", "carbociclo", "carbociclilo" y "anillo carbocíclico", como se usan en el presente documento, se usan de forma intercambiable y se refieren a radical hidrocarburo cíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene de tres a doce átomos de carbono, y en otra realización de tres a ocho átomos de carbono. El término "cicloalquilo" incluye estructuras cicloalquilo monocíclicas y policíclicas (por ejemplo, bicíclicas y tricíclicas), en el que las estructuras policíclicas incluyen opcionalmente un anillo cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado condensado a un anillo cicloalquilo o heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo y similares. Los carbociclos bicíclicos incluyen aquellos que tienen de 7 a 12 átomos en el anillo dispuestos, por ejemplo, como un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], o como sistemas puenteados tales como biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, y biciclo[3.2.2]nonano. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

El término "arilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical hidrocarburo monovalente aromático de 6-20 átomos de carbono obtenido por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un sistema anular aromático de partida. Arilo incluye radicales bicíclicos que comprenden un anillo aromático condensado a un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático. Los grupos arilo a modo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, radicales obtenidos a partir de benceno, naftaleno, antraceno, bifenilo, indeno, indano, 1,2-dihidronaftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, y similares. Los grupos arilo pueden estar opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

Las expresiones "heterociclo", "heterociclilo" y "anillo heterocíclico", como se usa en el presente documento, se usan de forma intercambiable y se refieren a un radical carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 12 átomos en el anillo en el que al menos un átomo en el anillo es un heteroátomo independientemente seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, siendo C los átomos restantes en el anillo, donde uno o más átomos en el anillo pueden estar opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes descritos a continuación. Una realización incluye heterociclos de átomos de 3 a 7 miembros en el anillo en los que al menos un átomo en el anillo es un heteroátomo independientemente seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, siendo C los átomos restantes en el anillo, donde uno o más átomos en el anillo pueden estar opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes descritos a continuación. El radical puede ser un radical de carbono o un radical heteroátomo. El término "heterociclo" incluye heterocicloalcoxi. "Heterociclilo" también incluye radicales donde los radicales heterociclo se usan con un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, pero sin limitación, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tiofanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditanilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo,

pirazolidinimidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3,1,0]hexanilo, 3-azabicyclo[4,1,0]heptanilo, azabicyclo[2,2,2]hexanilo, 3H-indolil quinolizínico y N-piridil ureas. Los restos espiro también se incluyen dentro del alcance de esta definición. El heterociclo puede estar unido a C o unido a N, cuando sea posible. Por ejemplo, un grupo obtenido a partir de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido a N) o pirrol-3-ilo (unido a C). Además, un grupo obtenido a partir de imidazol puede ser imidazol-1-ilo (unido a N) o imidazol-3-ilo (unido a C). Los ejemplos de grupos heterocíclicos en los que 2 átomos de carbono en el anillo están sustituidos con restos oxo (=O) son isoindolin-1,3-dionilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. Los grupos heterociclo en el presente documento están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical monovalente aromático de un anillo de 5, 6 o 7 miembros e incluye sistemas anulares condensados (al menos uno de los cuales es aromático) de 5-10 átomos que contiene al menos un heteroátomo independientemente seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, piridinilo, imidazolilo, imidazopiridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizínico, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo. Los restos espiro también se incluyen dentro del alcance de esta definición. Los grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

"Grupo protector amino", como se usa en el presente documento, se refiere a grupos empleados comúnmente para impedir que los grupos amino reaccionen durante las reacciones realizadas en otros grupos funcionales. Los ejemplos de dichos grupos protectores incluyen carbamatos, amidas, grupos alquilo y arilo, iminas, así como muchos derivados N-heteroátomo que pueden eliminarse para regenerar el grupo amina deseado. Los grupos protectores amino particulares son Ac (acetilo), trifluoracetilo, ftalimida, Bn (bencilo), Tr (trifenilmetilo o tritilo), bencilideno, p-toluenosulfonilo, Pmb (p-metoxibencilo), Boc (*tert*-butiloxicarbonilo), Fmoc (9-fluorenilmetiloxicarbonilo) y Cbz (carbobenciloxi). Se encuentran ejemplos adicionales de estos grupos en: Wuts, P. G. M. y Greene, T. W. (2006) *Frontmatter*, en *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, Cuarta Edición, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, Estados Unidos. La expresión "amino protegido" se refiere a un grupo amino sustituido con uno de los grupos protectores amino anteriores.

El término "sustituido", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquiera de los grupos anteriores (por ejemplo, alquilo, alquilenilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heterocíclico y heteroarilo) donde al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza con un sustituyente. En el caso de un sustituyente ("=O"), se reemplazan dos átomos de hidrógeno. "Sustituyentes" dentro del contexto de esta invención incluyen, pero sin limitación, halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, alquilenilo, alquinilo, cicloalquilo, alcoxi, alquilo sustituido, tioalquilo, haloalquilo (incluyendo perhaloalquilo), hidroxialquilo, aminoalquilo, alquenilo sustituido, alquinilo sustituido, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(=O)R^f$, $-NR^eC(=O)NR^eR^f$, $-NR^eC(=O)OR^f$, $-NR^eSO_2R^f$, $-OR^e$, $=C(O)R^e-C(O)OR^e$, $-C(=O)NR^eR^f$, $-OC(=O)NR^eR^f$, $-SR^e$, $-SOR^e$, $-S(=O)_2R^e$, $-OS(=O)_2R^e$, $-S(=O)_2OR^e$, en los que R^e y R^f son iguales o diferentes e independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido.

El término "halo" o "halógeno", como se usa en el presente documento, se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "un/una", como se usa en el presente documento, significa uno o más.

La referencia a "aproximadamente" un valor o parámetro en el presente documento incluye (y describe) realizaciones que se refieren a ese valor o parámetro *per se*, y en una realización más o menos el 20 % del valor dado. Por ejemplo, la descripción que hace referencia a "aproximadamente X" incluye la descripción de "X".

Las "sales farmacéuticamente aceptables" incluyen sales de adición tanto de ácidos como de bases. Las sales a modo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, sales sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato de ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato de ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentsinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxí-3-naftoato)). Una sal farmacéuticamente aceptable puede implicar la inclusión de otra molécula, tal como un ión acetato, un ión succinato u otro contraión. El contraión puede ser cualquier resto orgánico o inorgánico que estabiliza la carga en el precursor.

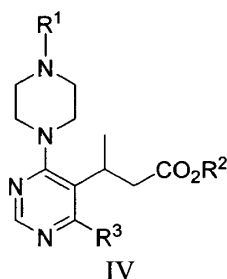
"Sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres y que no son biológicamente, o de otro modo, indeseables, formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido carbónico, ácido fosfórico y similares, y los ácidos orgánicos pueden seleccionarse entre las clases alifáticas, cicloalifáticas, aromáticas, aralifáticas, heterocíclicas, carboxílicas y sulfónicas de ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico,

ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido maleico, ácido maloneico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido aspártico, ácido ascórbico, ácido glutámico, ácido antranílico, ácido benzoico, ácido cinnámico, ácido mandélico, ácido embónico, ácido fenilacético, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, y similares.

"Sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables" incluyen las obtenidas a partir de bases inorgánicas, tales como sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Particularmente, las sales de adición de bases son las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las sales obtenidas a partir de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dietilaminoetanol, trometamina, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromo, purinas, piperizina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas de poliamina y similares. Particularmente, las bases no tóxicas orgánicas son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trometamina, dicitclohexilamina, colina y cafeína.

Los compuestos de la presente invención, a menos que se indique otra cosa, incluyen compuestos que difieren únicamente en presencia de uno o más átomos enriquecidos con isótopos. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención, en los que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por deuterio o tritio, o uno o más átomos de carbono se reemplazan por un átomo de carbono ^{13}C o ^{14}C , o uno o más átomos de nitrógeno se reemplazan por un átomo de nitrógeno ^{15}N , o uno o más átomos de azufre se reemplazan por un átomo de azufre ^{33}S , ^{34}S o ^{36}S , o uno o más átomos de oxígeno se reemplazan por un átomo de oxígeno ^{17}O o ^{18}O , están dentro del alcance de esta invención.

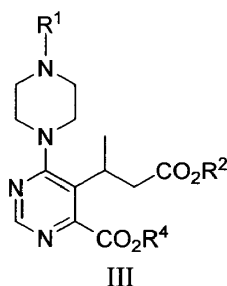
Un aspecto incluye un proceso que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula IV, o una sal del mismo:



en la que

R^1 es hidrógeno o un grupo protector amino;
 R^2 es hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ opcionalmente sustituido; y
 R^3 es halógeno,

con monóxido de carbono, catalizador de carbonilación y alcohol de fórmula R^4OH para formar un compuesto de fórmula III, o una sal del mismo:



en la que
 R^4 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$.

En ciertas realizaciones, el catalizador de carbonilación usado para formar un compuesto de fórmula III es un catalizador de metal de transición, por ejemplo, un catalizador de paladio (por ejemplo, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ más dppp). En otro ejemplo, el catalizador de carbonilación es una mezcla de un cloruro de metal ligando ($[\text{LnM}]\text{Cl}$) (donde el ligando es, por ejemplo, (S)- o (R)- α,α -bis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-pirrolidinametanol trimetilsilil éter, y el metal es, por ejemplo, Al o Cr), y $\text{NaCo}(\text{CO})_4$. En un ejemplo, la reacción de carbonilación se realiza en un disolvente aprótico polar, tal como THF o dimetoxi etano ("DME" o "glima"). En un ejemplo, la reacción de carbonilación se realiza a

presión aumentada de gas CO, por ejemplo, de aproximadamente 100 psi (6,9 x 10³ hPa) a aproximadamente 1000 psi (6,9 x 10⁴ hPa). En ciertas realizaciones, R¹ es hidrógeno.

5 En ciertas realizaciones, R¹ es un grupo protector amino. En ciertas realizaciones, R¹ es Ac, trifluoroacetilo, ftalimida, Bn, Tr, bencilidenilo, p-toluenosulfonilo, Pmb, Boc, Fmoc o Cbz. En ciertas realizaciones, R¹ es un grupo Boc.

En ciertas realizaciones, R² es hidrógeno.

10 En ciertas realizaciones, R² es etilo.

En ciertas realizaciones, R² es alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido con halógeno o fenilo. En ciertas realizaciones, R² es alquilo C₁-C₁₂. En ciertas realizaciones, R² es metilo, bencilo, etilo, propilo o butilo. En ciertas realizaciones, R² es metilo o bencilo. En ciertas realizaciones, R² es hidrógeno, bencilo, etilo, propilo o butilo.

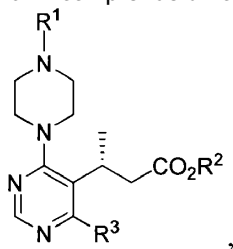
15 En ciertas realizaciones, R³ es Cl, Br o I. En ciertas realizaciones, R³ es Cl.

En ciertas realizaciones, R⁴ es alquilo C₁-C₁₂. En ciertas realizaciones, R⁴ es isopropilo.

20 En ciertas realizaciones, R¹ es un grupo protector amino, R² es alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido con fenilo, R³ es halógeno y R⁴ es alquilo C₁-C₁₂.

En ciertas realizaciones, R¹ es un grupo protector Boc, R² es metilo o bencilo, R³ es Cl y R⁴ es isopropilo.

En ciertas realizaciones, el compuesto de fórmula IV comprende un compuesto de fórmula IVa



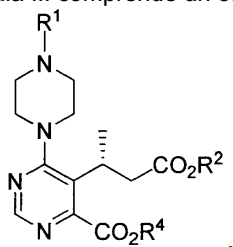
25 **IVa**

en la que R¹, R² y R³ son como se definen en la fórmula IV.

30 En ciertas realizaciones, en el compuesto de fórmula IVa, R¹ es un grupo protector Boc, R² es metilo o bencilo y R³ es Cl.

35 En ciertas realizaciones de fórmula IVa, R² no es metilo. En ciertas realizaciones de fórmula IVa, R² es hidrógeno. En ciertas realizaciones de fórmula IVa, R² es alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido con halógeno o fenilo. En ciertas realizaciones de fórmula IVa, R² es alquilo C₁-C₁₂. En ciertas realizaciones de fórmula IVa, R² es metilo, bencilo, etilo, propilo o butilo. En ciertas realizaciones de fórmula IVa, R² es metilo o bencilo. En ciertas realizaciones de fórmula IVa, R² es bencilo, etilo, propilo o butilo. En ciertas realizaciones de fórmula IVa, R² es etilo.

En ciertas realizaciones, el compuesto de fórmula III comprende un compuesto de fórmula IIIa:



40 **IIIa**

en la que R¹, R² y R⁴ son como se definen en la fórmula III.

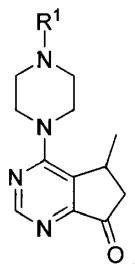
45 En ciertas realizaciones, en un compuesto de fórmula IIIa, R¹ es un grupo protector Boc, R² es metilo o bencilo y R⁴ es isopropilo.

En ciertas realizaciones de fórmula IIIa, R² no es metilo. En ciertas realizaciones de fórmula IIIa, R² es hidrógeno. En ciertas realizaciones de fórmula IIIa, R² es alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido con halógeno o fenilo. En ciertas

realizaciones de fórmula IIIa, R² es alquilo C₁-C₁₂. En ciertas realizaciones de fórmula IIIa, R² es metilo, bencilo, etilo, propilo o butilo. En ciertas realizaciones de fórmula IIIa, R² es metilo o bencilo. En ciertas realizaciones de fórmula IIIa, R² es bencilo, etilo, propilo o butilo. En ciertas realizaciones de fórmula IIIa, R² es etilo.

- 5 Otro aspecto incluye el compuesto de fórmula III o IIIa, o una sal del mismo, preparado de acuerdo con el proceso de poner en contacto un compuesto de fórmula IV o IVa, o una sal del mismo con monóxido de carbono, catalizador de carbonilación y alcohol de fórmula R⁴OH.

- 10 Otro aspecto incluye un proceso que comprende (i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula III, o una sal del mismo, con una base para formar un intermedio; y (ii) descarboxilar el intermedio para producir un compuesto de fórmula II, o una sal del mismo.



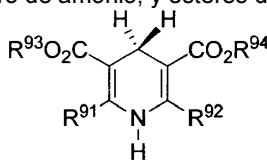
II

en la que R¹ es como se define en la fórmula IV.

- 15 En ciertas realizaciones, la base que reacciona con la fórmula III comprende una base no nucleófila. En ciertas realizaciones, la base comprende hidróxido, alcóxido, bases de alquilo de litio o bases de amida de litio. En ciertas realizaciones, la base comprende diisopropilamida de litio, *t*-butil litio, *t*-butóxido sódico, *t*-butóxido potásico, *t*-butóxido de amonio, hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidróxido de amonio. En ciertas realizaciones, la base comprende *t*-butóxido potásico. En ciertas realizaciones, las condiciones básicas comprenden adicionalmente un disolvente tal como un disolvente polar, seleccionado entre éteres u otros disolventes adecuados o combinaciones de los mismos. En un ejemplo, el disolvente es THF.

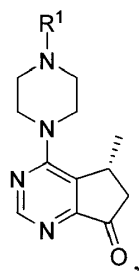
- 25 En ciertas realizaciones, la descarboxilación comprende adicionalmente un catalizador, por ejemplo, un catalizador de hidrogenación, tal como catalizador de paladio (por ejemplo, Pd sobre carbono o alúmina). En un ejemplo, la descarboxilación comprende adicionalmente una fuente de hidrógeno o hidruro.

- 30 Las fuentes de hidrógeno incluyen gas hidrógeno, y otras fuentes usadas en reacciones de hidrogenación de transferencia, incluyendo agua (opcionalmente con sales formiato o acetato tales como formiato sódico), diimida, hidrazina (o hidrazina hidrato), alcoholes, tales como metanol, etanol e isopropanol, cicloalquenos, tales como ciclohexeno, ciclohexadieno, dihidronaftaleno y dihidroantraceno, ácidos orgánicos (opcionalmente con una amina tal como trimetilo o trietilamina), tales como ácido fórmico, ácido acético o ácido fosfórico, silanos tales como HSiR₃ (donde R es independientemente un grupo alquilo, tal como HSiMe₃ y HSiEt₃), NADH, NADPH, FADH₂, sales de amonio, tales como formiato amónico y cloruro de amonio, y ésteres de Hantzsch tales como los de la fórmula:



- 35 en la que R⁹¹, R⁹², R⁹³ y R⁹⁴ son independientemente alquilo (En ciertos ejemplos: R⁹¹ y R⁹² son metilo y R⁹³ y R⁹⁴ son etilo; R⁹¹ y R⁹² son metilo y R⁹³ y R⁹⁴ son butilo; R⁹¹ es metilo, R⁹² es isopropilo y R⁹³ y R⁹⁴ son metilo; R⁹¹ y R⁹² son metilo, R⁹³ es metilo y R⁹⁴ es *t*-butilo; R⁹¹, R⁹², R⁹³ y R⁹⁴ son metilo; R⁹¹ y R⁹² son metilo y R⁹³ y R⁹⁴ son isobutilo; R⁹¹ y R⁹² son metilo y R⁹³ y R⁹⁴ son alilo).

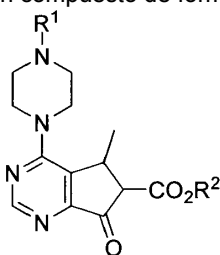
- 40 En ciertas realizaciones, el compuesto de fórmula II comprende un compuesto de fórmula IIa:



IIa

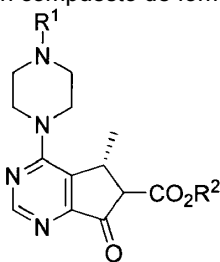
en la que R¹ es como se define en la fórmula II.

En ciertas realizaciones, el intermedio incluye un compuesto de fórmula:



5 en la que R¹ y R² se definen como son para los compuestos de fórmula IV.

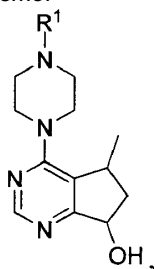
En ciertas realizaciones, el intermedio incluye un compuesto de fórmula:



10 en la que R¹ y R² se definen como son para los compuestos de fórmula IV.

Otro aspecto incluye el compuesto de fórmula II o IIa, o una sal del mismo, preparado de acuerdo con el proceso de (i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula III o IIIa, o una sal del mismo, con una base para formar un intermedio; y (ii) descarboxilar el intermedio.

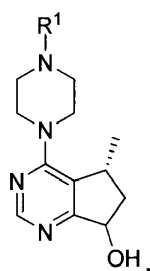
15 Otro aspecto incluye un proceso que comprende reducir un compuesto de fórmula II, o una sal del mismo, para formar un compuesto de fórmula I, o una sal del mismo:



I

en la que R¹ es como se define para la fórmula IV.

20 En ciertas realizaciones, la reacción de reducción comprende reducir un compuesto de fórmula IIa, o una sal del mismo, para formar un compuesto de fórmula Ia, o una sal del mismo:



Ia

en la que R¹ es como se define para los compuestos de fórmula IV.

5 El proceso para preparar un compuesto de fórmula I, o una sal del mismo, reduciendo un compuesto de la fórmula II, o una sal del mismo, puede realizarse en condiciones de reacción que, por ejemplo, incluyen una base adecuada (por ejemplo, una base amina inerte, tal como una base trietilamina, tal como trietilamina) y en un disolvente adecuado (por ejemplo, un disolvente aprótico polar tal como glima, diglima, THF o diclorometano).

10 En algunas realizaciones, la reducción de fórmula II o IIa comprende un reactivo de reducción capaz de reducir una cetona a un alcohol, tal como un agente reductor de hidruro de metal (por ejemplo, un boro, aluminio o hidruro de litio/aluminio). En un aspecto, el agente reductor promueve una reducción asimétrica. El agente reductor puede contener uno o más compuestos o componentes, tales como cuando un reactivo que es capaz de transferir hidrógeno o hidruro se usa junto con un agente que promueve o dirige la estereoselectividad de la reacción de transferencia de hidrógeno o hidruro, por ejemplo, un catalizador o enzima estereoselectiva. Por lo tanto, en un aspecto, el agente reductor es un reactivo reductor estereoselectivo que comprende un agente que es capaz de transferir hidrógeno o hidruro y un agente que promueve o dirige la estereoselectividad de la reacción de transferencia de hidrógeno o hidruro. En un aspecto, el agente que promueve o dirige la estereoselectividad de la reacción de transferencia de hidrógeno o hidruro es un catalizador, tal como un catalizador de metal (por ejemplo, un catalizador de metal de transición). En un aspecto, el agente que promueve o dirige la estereoselectividad de la reacción de transferencia de hidrógeno o hidruro es una enzima.

20 En ciertas realizaciones, la reacción de un compuesto de fórmula II o IIa, o una sal del mismo, con un agente reductor para proporcionar un compuesto de fórmula I o Ia, o una sal del mismo, se realiza mediante una reacción de reducción catalítica en la que el catalizador comprende un catalizador de metal, tal como un catalizador de rutenio, un catalizador de rodio o un catalizador de paladio para producir uno o más centros quirales. Los ejemplos de catalizadores de metal incluyen, pero sin limitación, RuL₃X (en el que X es un halógeno, por ejemplo, Cl) o RhL₃Cl, en el que L es un ligando de fosfina, tal como PR₃, en el que R es independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo o heterociclilo, y en el que R está independientemente opcionalmente sustituido, tal como [RhCl(PPh₃)₃].

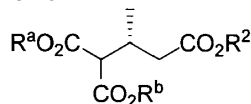
30 Los ejemplos de ligandos para el catalizador de metal incluyen, pero sin limitación DIOP, DIPAMP, BINAP, ToIBINAP, XylBINAP, BPPFOH, BPPM, BICHEP, BPPFOH, BICHEP, BIPHEP, BIPHEMP, MeO-BIPHEP, MOD-DIOP, CyDIOP, BCPM, MCCPM, NORPHOS, PYRPHOS (DEGUPHOS), BDPP (SKEWPHOS), Me-DuPhos, Et-DuPhos, iPr-DuPhos, Me-BPE, Et-BPE, iPr-BPE, o-Ph-HexaMeO-BIPHEP, RoPHOS, KetalPhos, BASPHOS, Me-PennPhos, BINAPHANE, BICP, DIOP, BDPMI, T-Phos, SK-Phos, EtTRAP, PrTRAP, BuTRAP, PhTRAP, Josiphos, PPF-tBu₂, Xyliphos, FerroPHOS, FERRIPHOS, TaniaPhos, f-KetalPhos, Et-FerroTANE, t-Bu-BISP, Ad-BisP, Cy-BisP, t-Bu-MiniPhos, Cy-MiniPhos, iPr-MiniPhos, TangPhos, BIPNOR, Binapina, BisP asimétrico, [2,2]PHANEPHOS, Ph-o-NAPHOS, spirOP, BINAPO, Ph-o-BINAPO, DIMOP, y otros descritos en Chi, Y, y col, Modern Rhodium-Catalyzed Organic Reactions, Ed. Evans, P.A., Wiley, 2005, Capítulo 1.

40 Los ejemplos de catalizadores de metal incluyen, pero sin limitación [(S)-BINAPRuCl(benceno)]Cl, [(R,R)TsDACH Ru(p-cimeno)Cl] y [(R,R)Teth-TsDPEN RuCl] o (R,R)Me₂NSO₂DPEN con [RhCp*Cl₂]₂. En otro ejemplo, el catalizador es un catalizador de hidrogenación heterogéneo, por ejemplo, paladio sobre carbono o paladio sobre óxido de aluminio. En un ejemplo, el catalizador es Pd al 5 %/C Tipo A405038 o Pd al 5 %/Al₂O₃ Tipo A302011 para producir el isómero cis. Pueden identificarse otros catalizadores adecuados por selección, por ejemplo, basada en la estereoselectividad deseada, la velocidad de reacción y la rotación. El agente reductor puede comprender cualquier fuente de hidrógeno o fuente de hidruro, tal como ácido fórmico o un agente reductor de boro o gas hidrógeno. En algunos ejemplos, se usa una fuente de hidrógeno junto con un catalizador de metal que comprende magnesio, sodio, rutenio (II), rodio (III), iridio (III), níquel, platino, paladio o una combinación de los mismos.

50 En algunas realizaciones, la reacción de un compuesto de fórmula II o IIa, o una sal del mismo, con un agente reductor para proporcionar un compuesto de fórmula I o Ia, o una sal del mismo, se realiza por una reacción de reducción catalítica en la que el catalizador es un catalizador de metal tal como un catalizador de rutenio o un catalizador de rodio para producir el isómero trans, por ejemplo, [(R,R)TsDACH Ru(p-cimeno)Cl] y [(R,R)Teth-TsDPEN RuCl] o (R,R)Me₂NSO₂DPEN con [RhCp*Cl₂]₂. En otro ejemplo, el catalizador es un catalizador de hidrogenación heterogéneo, por ejemplo, paladio sobre carbono o paladio sobre óxido de aluminio. En un ejemplo de

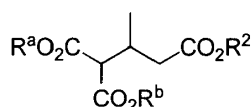
reducción de compuestos de fórmula II, el catalizador es Pd al 5 %/C Tipo A405038 o Pd al 5 %/Al₂O₃ Tipo A302011 para producir el isómero cis. Puede identificarse otro catalizador adecuado por selección, por ejemplo, basada en la estereoselectividad deseada, la velocidad de reacción y la rotación. El agente reductor puede comprender cualquier fuente de hidrógeno o fuente de hidruro, tal como ácido fórmico o un agente reductor de boro o gas hidrógeno.

5 Otro aspecto incluye el compuesto de fórmula I o la, o una sal del mismo, preparado de acuerdo con el proceso de reducción de un compuesto de fórmula II o IIa, o una sal del mismo. Otro aspecto incluye un proceso de preparación de un compuesto de fórmula X, o una sal del mismo



X

10 en la que R^a y R^b son independientemente alquilo C₁₋₁₂; y R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, comprendiendo el proceso poner en contacto un compuesto de fórmula XI con una lipasa para formar el compuesto de fórmula X:



XI.

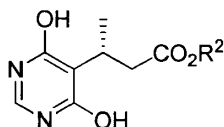
20 En ciertas realizaciones de fórmulas X y XI, R^a, R^b y R² son metilo. En ciertas realizaciones de fórmulas X y XI, R^a y R^b son metilo y R² es hidrógeno, metilo, etilo, propilo o butilo. En ciertas realizaciones de fórmulas X y XI, R^a y R^b son metilo y R² es hidrógeno. En ciertas realizaciones de fórmulas X y XI, R^a y R^b son metilo y R² es propilo. En ciertas realizaciones de fórmulas X y XI, R^a y R^b son metilo y R² es metilo o etilo. Los ejemplos de la lipasa incluyen una enzima originada a partir de un microorganismo de Candida tal como Candida cylindracea y Candida rugosa, un microorganismo de Chromobacterium chocolateatum, hígado de cerdo y un microorganismo termófilo.

25 Los ejemplos adicionales de la lipasa incluyen una enzima originada a partir de Chromobacterium cepa SC-YM-1 (FERM BP-6703) y enzimas disponibles en el mercado CHIRAZYME E-3 (originada a partir de un microorganismo termófilo), lipasa CHIRAZYME L-3 (originada a partir de Candida rugosa), colesterol esterasa (originada a partir de Candida cylindracea) (Roche Diagnostics), lipasa ChiroCLEC-CR (Altus Biologics), lipasa Lipase-MY (Candida cylindracea) (Meito Sangyo Co., Ltd.), y lipasa Lipasa OF (Meito Sangyo Co., Ltd.) y PLEA (Amano Enzyme Inc.).

30 Los ejemplos adicionales de lipasa incluyen una enzima originada a partir de un microorganismo de Bacillus tal como Bacillus licheniformis y Bacillus subtilis, un microorganismo de Arthrobacter globiformis, un microorganismo de Candida antarctica, páncreas bovino y un microorganismo termófilo.

35 Los ejemplos adicionales de lipasa incluyen una enzima originada a partir de Arthrobacter cepa SC-6-98-28 (FERM BP-3658), y enzimas disponibles en el mercado tales como esterasa CHIRAZYME E-4 (originada a partir de un microorganismo termófilo), proteasa CHIRAZYME P-1 (originada a partir de Bacillus licheniformis) (Roche Diagnostics), proteasa Purafect 4000E (GENENCOR), proteasa α-quimotripsina (SIGMA), y lipasa aSP-525 (Novozymes Japón). Otro aspecto incluye el compuesto de fórmula X, o una sal del mismo, preparado de acuerdo con el proceso de poner en contacto un compuesto de fórmula XI con una lipasa.

Otro aspecto incluye un proceso para hacer reaccionar un compuesto de fórmula X, o una sal del mismo, con formamidina para formar un compuesto de fórmula XII, o una sal del mismo,

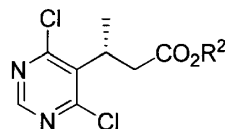


XII

45 Otro aspecto incluye el compuesto de fórmula XII, o una sal del mismo, preparado de acuerdo con el proceso de hacer reaccionar un compuesto de fórmula X, o una sal del mismo con formamidina. En ciertas realizaciones de fórmulas XII y XIII, R² es hidrógeno, metilo, etilo, propilo o butilo. En ciertas realizaciones de fórmulas XII y XIII, R² es hidrógeno, etilo, propilo o butilo. En ciertas realizaciones de fórmulas XII y XIII, R² es metilo. En ciertas realizaciones de fórmulas XII y XIII, R² es hidrógeno. En ciertas realizaciones de fórmulas XII y XIII, R² es propilo. En ciertas

realizaciones de fórmulas XII y XIII, R² es metilo o etilo.

Otro aspecto incluye un proceso que comprende clorar un compuesto de fórmula XII, o una sal del mismo, para formar un compuesto de fórmula XIII, o una sal del mismo.

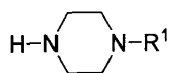


XIII

5

Otro aspecto incluye un compuesto de fórmula XIII, o una sal del mismo, preparado de acuerdo con el proceso de clorar un compuesto de fórmula XII, o una sal del mismo.

- 10 Otro aspecto incluye un proceso que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula XIII, o una sal del mismo, con un compuesto

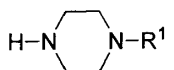


para formar un compuesto de fórmula IV, o una sal del mismo.

- 15 Los agentes de cloración incluyen, por ejemplo, PCl₃, PCl₅, O=PCl₃, P(OH)Cl₃, Cl₂ (en un ejemplo con una fosfina, tal como PR₃ en la que R es un grupo alquilo, cicloalquilo, arilo o heterociclilo), HCl, O=SCl₂, otras sales cloruro tales como NaCl, KCl y CuCl₂ (en un ejemplo con agentes de fluoración tales como 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]octano bis(tetrafluoroborato) o Selectfluor®).

- 20 Otro aspecto incluye un proceso para producir un compuesto de fórmula I o Ia, o una sal del mismo, que comprende (1) poner en contacto un compuesto de la fórmula IV o IVa, o una sal del mismo, con monóxido de carbono, catalizador de carbonilación y alcohol para formar un compuesto de la fórmula III o IIIa, o una sal del mismo; (2) poner en contacto el compuesto de la fórmula III o IIIa, o una sal del mismo, con una base para formar un compuesto intermedio; (3) descarboxilar el compuesto intermedio para formar un compuesto de la fórmula II o IIa, o una sal del mismo; y (4) reducir el compuesto de fórmula II o IIa, o una sal del mismo, para formar un compuesto de fórmula I o Ia.

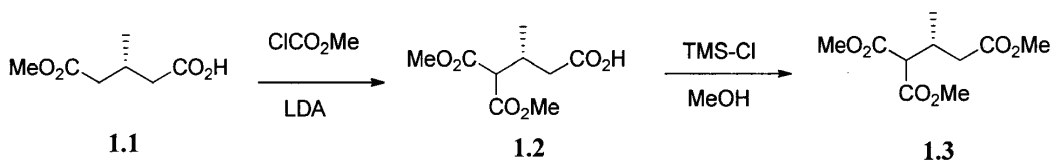
Otro aspecto incluye el compuesto de fórmula IV o IVa, o una sal del mismo, producido de acuerdo con el proceso de poner en contacto un compuesto de fórmula XIII o una sal del mismo, con un compuesto



30

Los compuestos detallados en el presente documento pueden contener uno o más centros quirales. Por consiguiente, si se desea, dichos compuestos pueden prepararse o aislarse como estereoisómeros puros (tales como enantiómeros o diastereómeros individual, o como mezclas enriquecidas con estereoisómeros). Todos estos estereoisómeros (y mezclas enriquecidas) se incluyen dentro del alcance de esta invención, a menos que se indique otra cosa. Los estereoisómeros puros (o mezclas enriquecidas) pueden prepararse usando, por ejemplo, materiales de partida ópticamente activos o reactivos estereoselectivos ya conocidos en la técnica. Como alternativa, las mezclas racémicas o enriquecidas con estereoisómeros de dichos compuestos pueden separarse usando, por ejemplo, cromatografía en columna quiral, agentes de resolución quirales, y similares.

Esquema 1

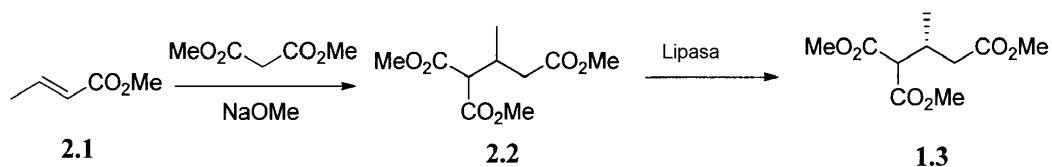


40

El Esquema 1 ilustra un método a modo de ejemplo para preparar un compuesto de la fórmula 1.3. Partiendo de ácido (*R*)-5-metoxi-3-metil-5-oxopentanoico, la reacción con cloroformiato de metilo proporciona ácido (*R*)-5-metoxi-4-(metoxicarbonil)-3-metil-5-oxopentanoico, que puede esterificarse con, por ejemplo, cloruro de trimetilsililo y metanol para dar el compuesto 1.3, 2-metilpropano-1,1,3-tricarboxilato de (*R*)-trimetilo.

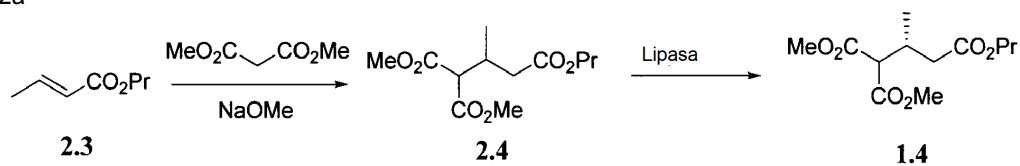
45

Esquema 2



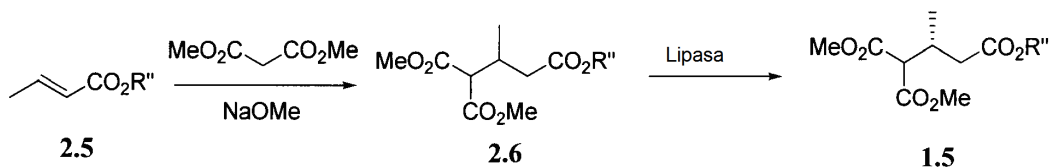
El Esquema 2 ilustra un método a modo de ejemplo alternativo para hacer un compuesto de la fórmula 1.3. Partiendo de but-2-enoato de (*E*)-metil, la reacción con malonato de dimetilo y metóxido sódico proporciona 2-metilpropano-1,1,3-tricarboxilato de trimetilo, que puede resolverse, por ejemplo, por una lipasa, para dar el compuesto 1.3.

Esquema 2a



El Esquema 2a ilustra un método a modo de ejemplo alternativo para preparar un compuesto de la fórmula 1.4. Partiendo de but-2-enoato de (*E*)-metil, la reacción con malonato de dimetil y metóxido sódico proporciona compuestos de fórmula 2.4, que pueden resolverse, por ejemplo, mediante una lipasa, para dar los compuestos de fórmula 1.4.

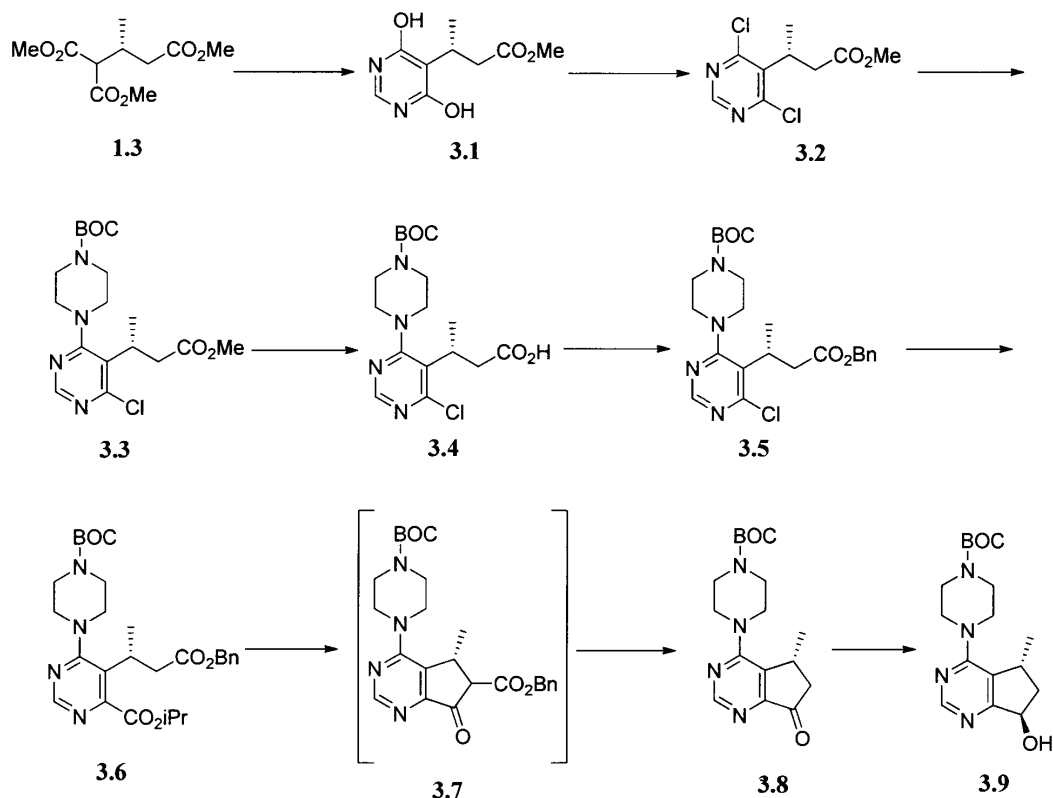
Esquema 2b



en el que R' es metilo o etilo.

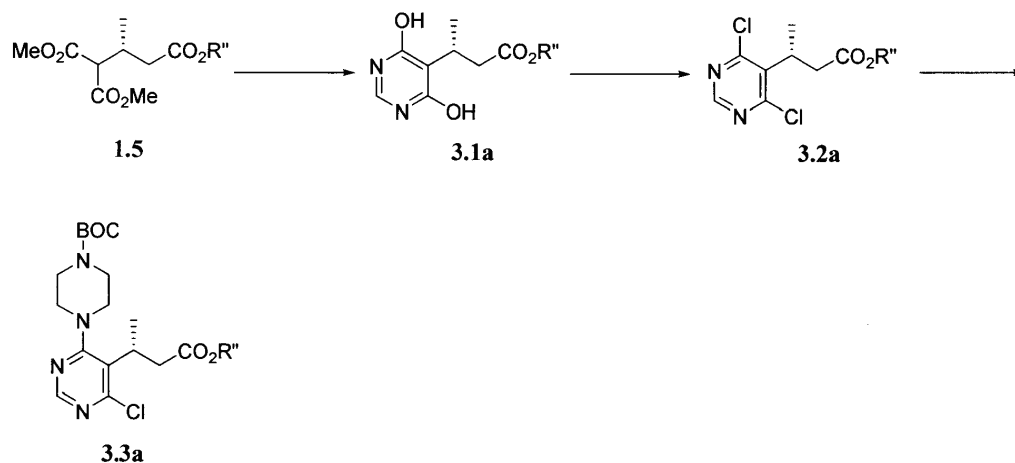
El Esquema 2b ilustra un método a modo de ejemplo alternativo para preparar compuestos de fórmula 1.5. Partiendo de but-2-enoato de (*E*)-metilo, la reacción con malonato de dimetilo y metóxido sódico proporciona los compuestos de fórmula 2.6, que pueden resolverse, por ejemplo, mediante una lipasa, para dar los compuestos de fórmula 1.5.

Esquema 3



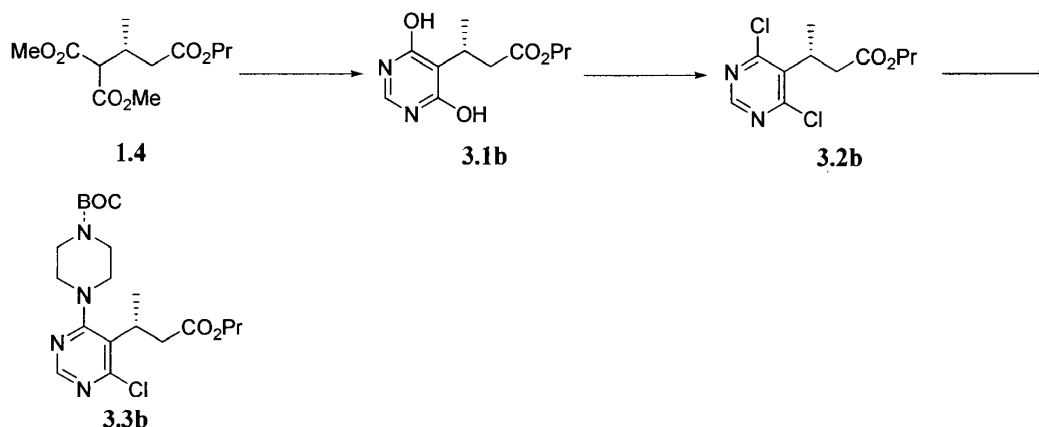
El Esquema 3 ilustra un método a modo de ejemplo para preparar un compuesto de la fórmula I donde R¹ es -C(O)O-*t*-Bu. Partiendo del compuesto 1.3, la reacción con formamidina en presencia de una base (por ejemplo, NaOMe) para formar dihidropirimidina 3.1, que se somete a cloración mediante reacción con un agente de cloración (por ejemplo, POCl₃) para proporcionar la dicloropirimidina 3.2. El resto piperazina se introduce haciendo reaccionar una piperazina mono-protégida (por ejemplo, Boc-piperazina), el derivado de piperazina resultante 3.3 se hidroliza, por ejemplo con una base (por ejemplo, LiOH), para dar ácido carboxílico 3.4, que se convierte en el éster bencílico correspondiente 3.5. La carbonilación de 3.5 se realiza mediante reacción con monóxido de carbono en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, Pd(OAc)₂ y dppp) y alcohol isopropílico (IPA) para dar el éster isopropílico 3.6, que experimenta condensación de Dieckmann para formar el anillo ciclopentilo. El intermedio ciclopentilo que tiene el grupo éster bencílico después se desprotege (la eliminación del grupo bencilo) y se descarboxila para formar la cetona 3.8. La reducción de la cetona 3.8 en condiciones de reducción de cetona apropiadas (por ejemplo, una reducción catalítica descrita en el presente documento) produce el alcohol 3.9. El estereoisómero deseable puede obtenerse por reducción estereoespecífica de la cetona y/o la separación de los estereoisómeros (por ejemplo, por cromatografía quiral). Este esquema de reacción puede implementarse con una mezcla racémica de trimetiléster 1.3, que dará la cetona racémica 3.8.

Esquema 3a



El Esquema 3a ilustra un método de preparación de compuestos de fórmula 3.3a. Partiendo del compuesto 1.5, la reacción con formamidina en presencia de una base (por ejemplo, NaOMe) para formar dihidroxi pirimidina 3.1a, que experimenta cloración haciendo reaccionar con un agente de cloración (por ejemplo, POCl₃) para proporcionar dicloropirimidina 3.2a. El resto de piperazina se introduce haciendo reaccionar una piperazina mono-protegida (por ejemplo, Boc-piperazina) para dar el derivado de piperazina resultante 3.3a. Los compuestos de fórmula 3.3a pueden usarse para hacer los compuestos de fórmula 3.9, de acuerdo con el Esquema 3.

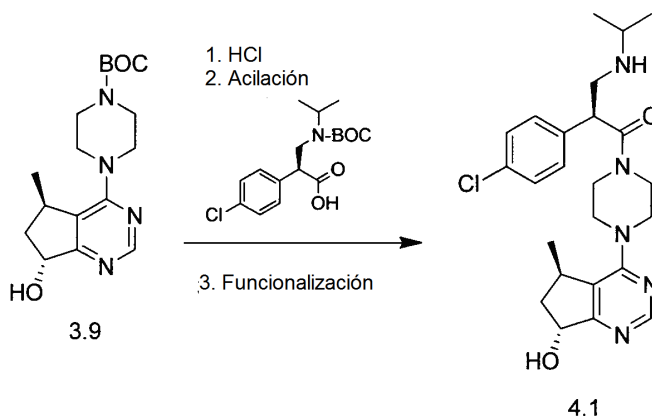
Esquema 3b



El Esquema 3b ilustra un método para preparar compuestos de fórmula 3.3b. Partiendo del compuesto 1.4, reacción con formamidina en presencia de una base (por ejemplo, NaOMe) para formar dihidroxi pirimidina 3.1b, que experimenta cloración haciendo reaccionar con un agente de cloración (por ejemplo, POCl₃) para proporcionar la dicloropirimidina 3.2b. El resto de piperazina se introduce haciendo reaccionar una piperazina mono-protegida (por ejemplo, Boc-piperazina) para dar el derivado de piperazina resultante 3.3b. Los compuestos de fórmula 3.3a pueden usarse para hacer los compuestos de fórmula 3.9, de acuerdo con el Esquema 3.

Otro aspecto proporciona el uso de compuestos de fórmula I como intermedios para preparar compuestos farmacéuticamente activos, tales como los inhibidores de AKT descritos en la Pat. de Estados Unidos n.º 8.063.050, expedida el 22 de noviembre de 2011, a Mitchell. Por ejemplo, como se muestra a continuación en el Esquema 4, los compuestos de fórmula I pueden usarse para preparar (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona, como se describe en la Pat. de Estados Unidos n.º 8.063.050, expedida el 22 de noviembre de 2011, como se describe, por ejemplo, en el Ejemplo 14.

Esquema 4



El Esquema 4 ilustra un método para preparar un compuesto de fórmula 4.1. La desprotección del compuesto 3.9 usando ácido seguido de acilación/acoplamiento con el aminoácido, o una sal del mismo, y finalmente desprotección del grupo Boc restante con ácido da el compuesto 4.1.

Ejemplos

La invención puede entenderse adicionalmente por referencia a los siguientes ejemplos, que se proporcionan a modo de ilustración y no pretenden ser limitantes.

Las abreviaturas usadas en el presente documento son como se indican a continuación:

Ac.: acuoso

DIPA: diisopropilamina

DIPEA: diisopropiletilamina

MTBE: metil t-butil éter

5 TMSCI: clorotrimetilsilano

MsDPEN: N-metanosulfonyl-1,2-difeniletildiamina

TsDACH: N-(p-toluenosulfonyl)-1,2-diaminociclohexano

Dppp: 1,3-Bis(difenilfosfino)propano

NMM: 4-metilmorfolina

10 T3P: anhídrido 1-propanofosfónico

HBTU: hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio

PhME: tolueno

CPME: Ciclopentil metil éter

DBU: 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno

15 CDI: 1,1'-carbonildiimidazol

THF: tetrahidrofurano

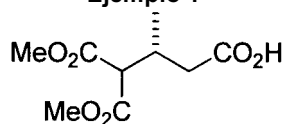
min: minutos

h: horas

TLC: cromatografía de capa fina

20

Ejemplo 1



Ácido (R)-5-metoxi-4-(metoxicarbonil)-3-metil-5-oxopentanoico

25

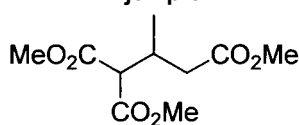
En un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con una barra de agitación y purgado con nitrógeno, se añadieron 30 ml de THF anhidro seguido de DIPA (2,21 g, 3,5 equiv., 21,85 mmol). La mezcla se enfrió a -78 °C con agitación, después se añadió gota a gota *n*-BuLi (2,5 M, 3,3 equiv., Aldrich), y la reacción se agitó durante 10 min. En el matraz se añadió lentamente ácido (R)-5-metoxi-3-metil-5-oxopentanoico (1 g, 6,25 mmol, en 10,0 ml de THF, Sumitomo) durante aproximadamente 2 min. Después de 30 min de agitación a -78 °C, a la mezcla se le añadió lentamente una solución de cloroformiato de metilo (2,1 equiv., 13,13 mmol) en THF (10 ml). Después de que se completase la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se ajustó a aproximadamente pH 5 a 6 (usando papel de pH), con refrigeración para mantener aproximadamente la temperatura ambiente usando HCl ac. 2 N. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con 75 ml de EtOAc y 25 ml de HCl ac. 1 N. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo (2 x 15 ml de EtOAc). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl acuoso saturado (1 x 15 ml), se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron a presión reducida para dar el producto (1,36 g), que se usó en la etapa posterior sin purificación.

30

35

40

Ejemplo 2

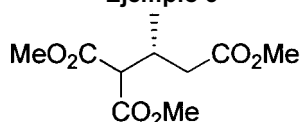


2-metilpropano-1,1,3-tricarboxilato de trimetilo

45 A una mezcla de NaOMe al 28 %/metanol (0,25 equiv.) y malonato de dimetilo (1,0 equiv.) en metanol (1,6 vol) se le añadió crotonato de metilo a 70 °C. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 h. Después de la neutralización con ácido acético (0,25 equiv.)/agua (50/50) a 25 °C, la mezcla se concentró a presión reducida. A la mezcla se le añadió NaCl ac. al 5 % (3,82 vol), se extrajo con MTBE (2 vol x 2), se lavó dos veces con NaCl al 10 % (2 vol) y se concentró para dar el producto en forma de un aceite (rendimiento del 89,1 %, puro al 95 % según se midió por GC-MS).

50

Ejemplo 3

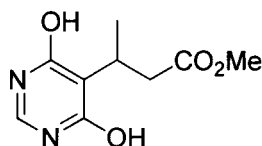


2-metilpropano-1,1,3-tricarboxilato de (R)-trimetilo**Ejemplo 3.1 Método 1**

5 Un matraz de fondo redondo de 100 ml se equipó con una barra de agitación, ácido (R)-5-metoxi-4-(metoxicarbonil)-3-metil-5-oxopentanoico (1,36 g, 6,24 mmol), y se purgó con nitrógeno. La mezcla de reacción se cargó con MeOH (30 ml) y se añadió gota a gota (puro) TMSCI (2,0 equiv., 1,58 ml) mediante una jeringa. La mezcla se dejó en agitación durante 18 h. La reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite. Después, el residuo se disolvió en 10 ml de tolueno anhidro y se concentró a presión reducida para eliminar por destilación azeotrópica el agua que se generó durante la reacción. El producto en bruto se disolvió en 10 ml de MeOH anhidro y se concentró a presión reducida para retirar el tolueno. El producto se usó (rendimiento cuant. asumido) en etapas posteriores sin purificación adicional.

Ejemplo 3.2 Método 2

15 En el tampón fosfato (10 vol) con pH entre aproximadamente 7,0 a 7,1, se añadieron 2-metilpropano-1,1,3-tricarboxilato de trimetilo (1000 g) y la lipasa (30 g, Lipasa AY Amano 30G, Anamo Enzyme, Inc.). La mezcla se agitó a una temperatura de aproximadamente 40 a 45 °C con ajuste a pH entre aproximadamente 7,0 a 7,1 hasta que la reacción se consideró completa por HPLC (aproximadamente 6 días). La mezcla de reacción se ajustó a pH aproximadamente 3 a 4 con HCl 2 M, se añadieron Celite® y MTBE (5 vol), y la mezcla se filtró y se extrajo dos veces con MTBE (3 vol). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ al 5 % y se concentraron a presión reducida para dar el producto final en forma de un aceite (273 g, rendimiento del 27 %, 98 % de e.e.).

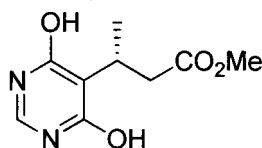
Ejemplo 4

25

3-(4,6-dihidroxi pirimidin-5-il)butanoato de metilo

30 Un reactor de 4 bocas de 12 l, equipado con un agitador mecánico, se cargó con 2,80 l de metanol y se roció con nitrógeno. El disolvente se trató con NaOMe (1969 ml, 8612 mmol) y se lavó por transferencia con 250 ml de metanol. La mezcla se dejó en agitación durante 1,5 horas antes de tratar la solución con acetato de formamidina (246,6 g, 2368 mmol) en una única vez (granular-homogeneizada). La mezcla se dejó en agitación durante 20 minutos (los sólidos se disolvieron en aproximadamente 10 minutos tras la adición) para proporcionar una solución homogénea. Se añadió 2-metilpropano-1,1,3-tricarboxilato de trimetilo (500 g, 2153 mmol) a través de un embudo de adición por goteo como una solución en 500 ml de metanol durante un periodo de cinco minutos, seguido de 200 ml más de metanol para completar la transferencia. La reacción (transparente, de color amarillo brillante) se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche hasta la finalización según se midió por análisis RMN (la alícuota de 250 µl se retiró a través de una pipeta y se trató con cinco gotas de HCl ac. 3 N, se redujo al vacío a sequedad, se disolvió en d₆-DMSO y después se filtró) después de 16 horas. La reacción se puso en un baño de hielo y se enfrió a aproximadamente 3,1 °C durante un periodo de una hora. Se usó una botella de tres libras de HCl(g) para interrumpir la reacción (burbujeo de gas en solución a través de tubo de teflón) durante un periodo de una hora y diez minutos que alcanzó un punto final de aproximadamente pH = 2,5 (a través de papel). La temperatura se mantuvo por debajo de aproximadamente 9,6 °C a lo largo de toda la adición, y la solución de color amarillo cambió a una suspensión de color blanquecino. La suspensión se concentró usando destilación al vacío (35-37 °C a 200 Torr//2,7 x 10⁴ hPa) del metanol (eliminados 3,34 l) al vacío para proporcionar una pasta de color blanco/castaño. La mezcla se suspendió en 3,75 l de tolueno (volumen 7,5 x) y se agitó durante 30 minutos. La suspensión se retiró por filtración (filtro de pesa/trapo de polipropileno, lecho corto lavado con 2 x 500 ml de porciones de tolueno). El lecho corto de producto se dejó secar al aire por succión durante una noche en el filtro y después se rompió con una espátula para dar 396,8 gramos, rendimiento del 86,9 %.

50

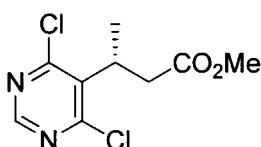
Ejemplo 5**3-(4,6-dihidroxi pirimidin-5-il)butanoato de (R)-metilo**

55

A la solución de acetato de formamidina (1,05 equiv.) en metanol (5 vol) se le añadió NaOMe al 29,2 %/metanol

(3 equiv.) a 0 °C durante 0,25 h y la mezcla se agitó durante 0,5 h. A ésta se le añadió la mezcla de 2-metilpropano-1,1,3-tricarboxilato de (*R*)-trimetilo (1,1 kg, 20 l) y metanol (50 % p/p) durante 0,5 h. Después de calentar a 20 °C, la mezcla de reacción se agitó durante 14 h. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl ac. al 5 % a 0 °C. Cuando el pH fue de aproximadamente 7, la mezcla se concentró. A la mezcla se le añadió metanol (0,7 vol), la mezcla se lavó con MTBE (5 vol), se acidificó con HCl a pH aproximadamente 2 a 2 °C, y se agitó durante 1 h a 60 °C. Después de enfriar a 0 °C, la mezcla se filtró y la torta se lavó con agua (1 vol) y se secó al vacío a 50 °C para obtener el producto en forma de un sólido (0,8 kg, rendimiento del 66 %, 96 % de pureza).

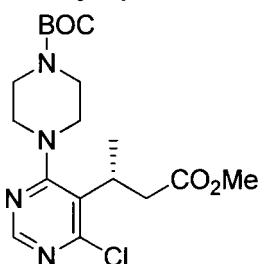
Ejemplo 6

3-(4,6-dicloropirimidin-5-il)butanoato de (*R*)-metilo

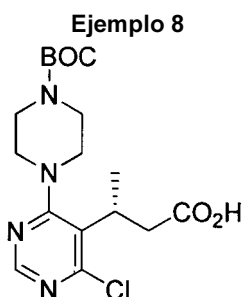
Un matraz de fondo redondo de 22 l (equipado con un agitador mecánico situado en la parte superior, un condensador y un termopar) se cargó con 3-(4,6-dihidroxipirimidin-5-il)butanoato de (*R*)-metilo (1,00 kg, 4,70 mol) (disponible en Sumitomo, tolueno (4,00 l), y 2,6-lutidina (0,550 l, 4,70 mol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó y se calentó a 50 °C. Se añadió lentamente oxocloruro de fósforo (0,960 l, 10,6 mmol) mediante un embudo de adición (a una velocidad de aproximadamente 30,0 ml/min) dando como resultado una mezcla de color pardo. La temperatura interna (IT) se elevó a aproximadamente 85 °C tras la adición de los primeros 500 ml de POCl₃, pero no se observó exotermia adicional. La IT se dejó descender a aproximadamente 70 °C, y esta temperatura se mantuvo durante 20-24 h, con agitación. El análisis por LC-MS mostró la formación de producto limpio después de 24 h. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente, y después se enfrió adicionalmente a aproximadamente 0 °C. A la mezcla se le añadió lentamente y con cuidado hidróxido sódico acuoso al 20 % (aproximadamente 40,0 mmol, 1,60 kg en 8,00 l de H₂O) mediante un embudo de adición mientras se mantuvo la temperatura interna por debajo de 30 °C, para obtener un valor de pH final entre aproximadamente 5 y 6. Se añadió acetato de etilo (2,50 l), se agitó durante 0,5 h, y después las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 1,00 l). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con ácido clorhídrico 1 N (2 x 2,50 l), y salmuera (2,50 l).

Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron a través de un filtro de fibra de vidrio. La ¹H RMN cuantitativa, usando isopropanol como patrón interno, indicó un rendimiento aproximadamente cuantitativo. La solución se concentró a aproximadamente 3,00 ml/g, y se diluyó con acetonitrilo a aproximadamente 7,00 ml/g. La secuencia se repitió dos veces para retirar el residuo de acetato de etilo y tolueno (confirmado por análisis de ¹H RMN). La solución en bruto restante se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación o aislamiento adicional.

Ejemplo 7

4-(6-cloro-5-(4-metoxi-4-oxobutan-2-il)pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de (*R*)-terc-butilo

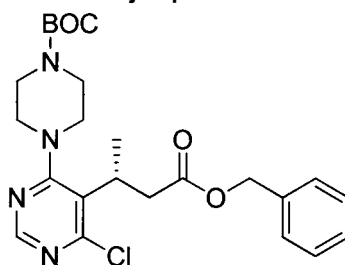
Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 5 l se equipó con un agitador mecánico, un tubo de secado, una entrada de nitrógeno, un termopar, y se puso en un manto de calentamiento. El matraz se cargó con piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (185 g) y se añadió metanol (0,8 l). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se disolvieron todos los sólidos (aproximadamente 15 minutos). Se añadió 3-(4,6-dicloropirimidin-5-il)butanoato de metilo (225 g) en metanol (0,6 l). Se añadió en una porción diisopropilamina (173 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante 4 h a 50 °C y se controló por TLC. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a 35 - 40 °C al vacío para dar un residuo de color pardo claro. El residuo se disolvió en acetato de etilo (2 l) y se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (0,5 l). Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (2 x 0,5 l) y salmuera (0,5 l), se secó usando sulfato de magnesio, se filtró a través de un filtro de fibra de vidrio, y el filtrado se concentró a 30 - 35 °C al vacío para producir el producto en forma de un aceite viscoso de color pardo. Rendimiento = 345 g (96 %), estructura confirmada por ¹H RMN (CDCl₃).



5 Ácido (*R*)-3-(4-(4-(*tert*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-6-cloropirimidin-5-il)butanoico

Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 5 l se equipó con un agitador mecánico, un tubo de secado, una entrada de nitrógeno, un termopar, y se puso en un baño de refrigeración. El matraz se cargó con una solución de 4-(6-cloro-5-(4-metoxi-4-oxobutan-2-il)pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo, Ejemplo 7, (345 g) en THF (1,5 l), y se inició la agitación. Se añadió en una porción una solución de LiOH.H₂O (109 g) en agua (0,75 l). La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente y se controló por TLC. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente gota a gota HCl 6 N (460 ml) durante 20 min. Se añadió acetato de etilo (31 l) y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 0,5 horas a temperatura ambiente. Las capas se dejaron separar. La capa orgánica se recogió, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 1 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (2 x 1,5 l) y salmuera (1 l), se secaron usando sulfato de magnesio, se filtraron a través de un filtro de fibra de vidrio y el filtrado se concentró a 35 - 40 °C al vacío para producir el producto en forma de un sólido de color rosa claro. Se añadió MTBE (0,5 l), y la mezcla se agitó vigorosamente durante 3-4 horas a temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron por filtración usando una almohadilla filtrante de polipropileno y se lavaron con MTBE (2 x 150 ml). El filtrado se concentró a 30-35 °C al vacío para producir un residuo de color amarillo. Se añadió MTBE (80 ml) con agitación, y los sólidos precipitaron. Los sólidos se recogieron por filtración usando una almohadilla filtrante de polipropileno y se lavó con MTBE (2 x 25 ml). El filtrado se concentró a 30-35 °C al vacío para producir un residuo de color amarillo. Se añadió MTBE (40 ml) con agitación, y los sólidos precipitaron. Los sólidos se recogieron por filtración usando una almohadilla filtrante de polipropileno y se lavaron con MTBE (2 x 25 ml). Los sólidos se combinaron y se secaron al vacío a 30 °C para obtener un peso constante. Rendimiento = 287 g (86 %), estructura confirmada por ¹H RMN (CDCl₃).

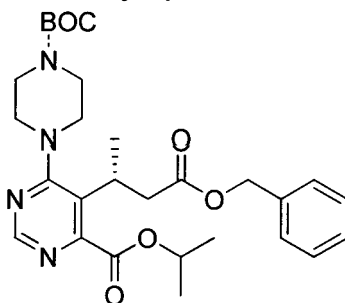
Ejemplo 9



5 **4-(5-(4-(benciloxi)-4-oxobutan-2-il)-6-cloropirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo**

Un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 22 l se equipó con un agitador mecánico, un tubo de secado, una entrada de nitrógeno, un termopar y un baño de refrigeración. El matraz se cargó con ácido (R)-3-(4-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-6-cloropirimidin-5-il)butanoico (2750 g) y dimetilformamida (13,0 l) y se agitó. Se añadió en una porción bromuro de bencilo (891 ml) a temperatura ambiente. Se añadió en 3 porciones carbonato de cesio (polvo) (2445 g) durante 30 minutos a una velocidad para mantener la temperatura interna por debajo de 40 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente y se controló por TLC. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite® (1000 g) usando una almohadilla filtrante de polipropileno y se lavó con acetato de etilo (3 x 2 l). Los sólidos se desecharon. Al filtrado se le añadieron acetato de etilo (12 l) y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (8 l). La mezcla se agitó vigorosamente durante 15 minutos, y las capas se dejaron separar. La capa orgánica se recogió, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 6 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (2 x 8 l) y salmuera (10 l), se secaron usando sulfato de magnesio, se filtraron a través de un filtro de fibra de vidrio, y el filtrado se concentró a 40 - 45 °C al vacío para producir el producto en forma de un aceite de color pardo viscoso que contenía acetato de etilo y DMF residual. Rendimiento = 3420 g (~100 %, contiene acetato de etilo y DMF), estructura confirmada por ¹H RMN (CDCl₃).

Ejemplo 10



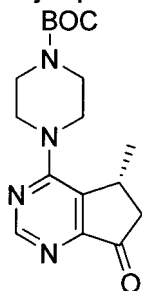
25 **5-(4-(benciloxi)-4-oxobutan-2-il)-6-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)pirimidina-4-carboxilato de (R)-isopropilo**

Se disolvió 4-(5-(4-(benciloxi)-4-oxobutan-2-il)-6-cloropirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (1710 g) en THF (4,0 l) y se puso en un autoclave de 5 galones purgado con nitrógeno. Se añadió isopropanol (6,0 l). La mezcla de reacción se roció con gas nitrógeno 5 veces (25 psi//1,7 x 10³ hPa), y el autoclave se calentó a 35 - 40 °C. Se añadió una suspensión de acetato de paladio (81 g) y dppp (163 g) en isopropanol (2,0 l) a 40 - 45 °C y se agitó. La mezcla de reacción se roció con gas nitrógeno 3 veces (25 psi) y se agitó durante 20 minutos a 40 - 45 °C para disolver los sólidos. Se añadió una suspensión de carbonato potásico, malla 325 (299 g) en isopropanol (2,0 l) a 40 - 45 °C con agitación. La mezcla de reacción se roció con gas nitrógeno 5 veces (25 psi//1,7 x 10³ hPa), y después se roció con gas monóxido de carbono 5 veces (40 psi//2,8 x 10³ hPa).

El autoclave se roció con gas monóxido de carbono a 55 psi//3,8 x 10³ hPa).

La mezcla de reacción se agitó a 50 °C y 55 psi (gas monóxido de carbono) durante un mínimo de 50 horas y se controló por TLC y HPLC. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se transfirió a una botella de filtración. Se añadieron gel de Sílice (400 g) y Celite® (400 g), y la mezcla de reacción se agitó abierta al aire durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró usando un lecho de gel de sílice (1000 g) en un embudo sinterizado (D x H, 8 x 14 pulgadas), se lavó con acetato de etilo (4 - 5 l) y se concentró al vacío para producir el producto en forma de un aceite de color pardo oscuro viscoso (contiene dppp[O]₂ residual). Rendimiento = 1900 g (~100 %, contiene dppp[O]₂ residual), estructura confirmada por ¹H RMN (CDCl₃).

Ejemplo 11



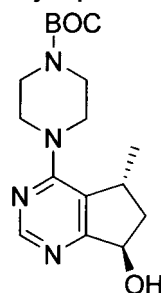
5 **4-(5-metil-7-oxo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo**

Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 3 l se equipó con un agitador mecánico, un tubo de secado, una entrada de nitrógeno, un termopar y un baño de refrigeración. El matraz se cargó con una solución de 5-(4-(benciloxi)-4-oxobutan-2-il)-6-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)pirimidina-4-carboxilato de (R)-isopropilo, (110 g) en 2-metil tetrahidrofurano (1,1 l) con agitación. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C usando un baño de hielo seco/acetona mientras se roció la sub-superficie de la mezcla de reacción con gas nitrógeno durante un mínimo de 20 minutos. En una atmósfera inerte, se añadió en dos porciones KO^tBu (25,8 g) a intervalos de 10 minutos a una velocidad para mantener una temperatura interna por debajo de 5 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 20 - 30 minutos de 0 a 5 °C y se controló por TLC. La mezcla de reacción se enfrió a una temperatura interna de -5 a 0 °C. En una atmósfera inerte, se añadió ácido fórmico (11,8 ml, 98 %) mediante un embudo de adición durante 5 minutos a una velocidad para mantener la temperatura interna por debajo de 5 °C. El pH se midió que era de aproximadamente 6 a 7. El 4-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-5-metil-7-oxo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-6-carboxilato de (5R)-bencilo formado se usó sin aislamiento.

Un recipiente separado se cargó con Pd al 10 % en peso/C [húmedo al 50 %] (16,5 g) y ácido fórmico al 5 % en 2-metiltetrahidrofurano (250 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a una temperatura interna de -5 a 0 °C. La suspensión de Pd/C se transfirió al matraz de reacción, y se usó 2-metiltetrahidrofurano (250 ml) para aclarar el recipiente para transferir todos los sólidos de Pd/C.

La mezcla de reacción se calentó lentamente a 17-19°C, se agitó a 18-19 °C durante 0,5 a 1 hora, y se controló por TLC. La reacción se enfrió a 15 °C y la agitación se detuvo y se controló por TLC. Se añadió lentamente una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (800 ml) para interrumpir el exceso de ácido fórmico a una velocidad para mantener minimizada la formación de espuma. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite® sobre polipropileno (50 g) y el matraz de reacción se aclaró con 2-metiltetrahidrofurano (600 ml) y se transfirió como un lavado de sólidos. Se añadió acetato de etilo (500 ml) a este filtrado, y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 x 600 ml). Las capas acuosas combinadas se lavaron con acetato de etilo (1,0 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de salmuera (1,0 l). A la capa orgánica se le añadieron carbón (50 g, 50 % en peso) y sulfato de magnesio (75 g, 75 % en peso) y se agitó durante 5-10 minutos. Los sólidos se retiraron por filtración, y el filtrado se concentró a 40 - 45 °C al vacío para producir el producto en bruto en forma de un semi-sólido de color pardo claro. Rendimiento = 50 g (en bruto), estructura confirmada por ¹H RMN (CDCl₃).

Ejemplo 12



40 **4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo**

Ejemplo 12.1 Proceso catalizado por Ru(MsDPEN)Cl

Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 l se equipó con un termopar, un agitador mecánico, una entrada de nitrógeno y un tubo de secado. En el matraz se añadió 4-(5-metil-7-oxo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (1200 g), Ru(MsDPEN)Cl (MsDPEN es N-metanosulfonil-1,2-

difeniletildiamina). La mezcla se agitó y la superficie de la reacción se desgasificó con nitrógeno durante aproximadamente 1 h. Se añadió en una porción trietilamina (600 ml). Se añadió lentamente ácido fórmico (191 ml) mediante el embudo de adición durante 15 min. La reacción se agitó en una purga de nitrógeno lenta durante aproximadamente 15 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida de aproximadamente 40 a 45 °C para producir 1700 g de producto en bruto.

Ejemplo 12.2 Proceso catalizado por RuCl(TsDACH)

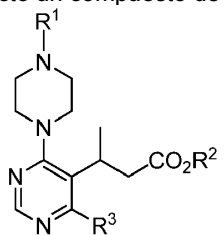
10 Un matraz se equipó con un termopar, un agitador mecánico, una entrada de nitrógeno y un tubo de secado. En el matraz se añadió 4-(5-metil-7-oxo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo (46,0 g, 139 mmol) seguido de diclorometano (1,10 l) y catalizador RuCl(TsDACH) (1,50 g, 2,80 mmol) con desgasificación de nitrógeno (tubo de dispersión de gas) y agitación a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió trietilamina (23,0 ml, 167 mmol) con desgasificación. A la mezcla se le añadió lentamente ácido fórmico (7,40 ml, 195 mmol) a una velocidad de aproximadamente 1 ml/min. Se mantuvo una buena agitación con agitación hasta el consumo completo del material de partida (aproximadamente 8-12 h) como se determinó por el análisis por HPLC. La reacción se interrumpió con bicarbonato sódico saturado (2,00 vol., 100 ml), las capas se separaron y la capa acuosa se desechó. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado, cloruro de amonio saturado y salmuera (2,00 vol., 100 ml cada uno). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el disolvente se intercambió en metanol.

20 La solución metanólica (5,00 vol.) de producto en bruto se cargó con TioI SiliaBond® al 50 % en peso (Silicycle, Inc.) y carbón al 20 % en peso. La mezcla se calentó a aproximadamente 50 °C y se mantuvo a esta temperatura con buena agitación durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró sobre una capa de Celite® y después se filtró por pulido a través de un filtro de 0,45 micrómetros. La mezcla se destiló a un volumen de trabajo mínimo y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto (44,0 g, rendimiento del 95 %), en forma de una mezcla 96:4 de diastereómeros *trans/cis*) en forma de un sólido. La cantidad traza de metal de Ru se midió por ICP-EOS y se descubrió que el producto contenía menos de aproximadamente 20 ppm de Ru. El producto se purificó por HPLC preparativa en las siguientes condiciones o por cristalización en acetato de etilo/heptano para producir un producto puro al 98,4 %, 97,7 % de con aproximadamente el 100 % de e.e.

30

REIVINDICACIONES

1. Un proceso, que comprende, poner en contacto un compuesto de fórmula IV o una sal del mismo:



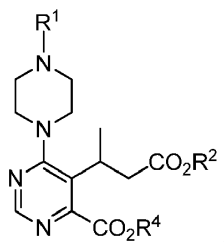
IV

5 en la que

R¹ es hidrógeno o un grupo protector amino;
R² es hidrógeno o alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido; y
R³ es halógeno,

10

con monóxido de carbono, catalizador de carbonilación y alcohol de fórmula R⁴OH para formar un compuesto de fórmula III, o una sal del mismo:



III

en la que

15 R⁴ es alquilo C₁-C₆.

2. El proceso de la reivindicación 1, en el que el catalizador de carbonilación comprende Pd(OAc)₂.

3. El proceso de las reivindicaciones 1-2, en el que R¹ es un grupo Boc.

20

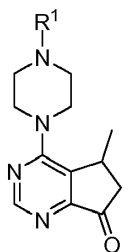
4. El proceso de las reivindicaciones 1-3, en el que R² es metilo o bencilo.

5. El proceso de las reivindicaciones 1-4, en el que R³ es Cl.

25

6. El proceso de las reivindicaciones 1-5, en el que R⁴ es isopropilo.

7. El proceso de las reivindicaciones 1-6, que comprende adicionalmente (i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula III, o una sal del mismo, con una base para formar un intermedio; y (ii) descarboxilar el intermedio para producir un compuesto de fórmula II, o una sal del mismo:



II

30

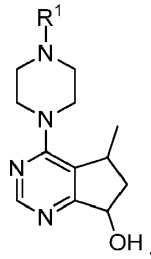
8. El proceso de la reivindicación 7, en el que la base comprende un *t*-butóxido potásico.

9. El proceso de las reivindicaciones 7 u 8, en el que la descarboxilación comprende adicionalmente un catalizador que comprende Pd y gas hidrógeno.

35

10. El proceso de las reivindicaciones 7-9, que comprende adicionalmente reducir un compuesto de fórmula II, o una

sal del mismo, para formar un compuesto de fórmula I, o una sal del mismo:

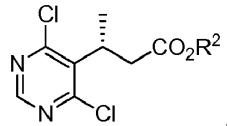


I

5 11. El proceso de la reivindicación 10, en el que la reducción comprende un catalizador que comprende rutenio y gas hidrógeno.

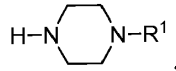
12. El proceso de las reivindicaciones 1-11, que comprende adicionalmente poner en contacto un compuesto de fórmula XIII o una sal del mismo:

10



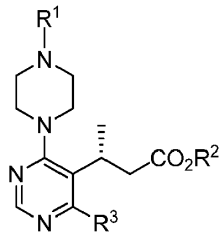
XIII

con un compuesto



para formar el compuesto de fórmula IVa o una sal del mismo:

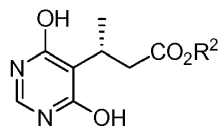
15



IVa

13. El proceso de la reivindicación 12, que comprende adicionalmente clorar un compuesto de fórmula XII o una sal del mismo:

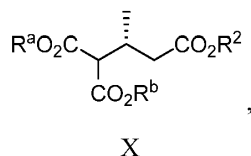
20



XII

para formar el compuesto de fórmula XIII o una sal del mismo.

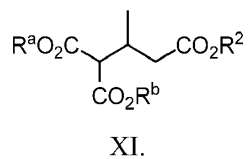
25 14. El proceso de la reivindicación 13, que comprende adicionalmente hacer reaccionar un compuesto de fórmula X o una sal del mismo:



en la que R^a y R^b son independientemente alquilo C₁₋₁₂, con formamida para formar el compuesto de fórmula XII o una sal del mismo.

5

15. El proceso de la reivindicación 14, poniendo en contacto un compuesto de fórmula XI:



10 con una lipasa para formar el compuesto de fórmula X o una sal del mismo.