

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 613 552**

51 Int. Cl.:

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 307/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.08.2013 PCT/US2013/054405**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.02.2014 WO2014028342**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.08.2013 E 13750249 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.11.2016 EP 2885294**

54 Título: **Síntesis de un compuesto antivírico**

30 Prioridad:

17.08.2012 US 201261684543 P
13.03.2013 US 201313801039

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.05.2017

73 Titular/es:

GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)
333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404, US

72 Inventor/es:

EVANS, JARED WAYNE;
FUJIMORI, SHINJI;
HUYNH, GRACE M.;
LIU, QI y
TERESK, MARTIN GERALD

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 613 552 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 un compuesto antivírico

- 5 Esta solicitud reivindica la prioridad sobre las Solicitudes de Provisionales de Patente de Estados Unidos con n.º de Serie 61/684.543, presentada el 17 de agosto de 2012 y Solicitud de Estados Unidos con n.º de Serie 13/801.039 presentada el 13 de marzo de 2013.

Antecedentes

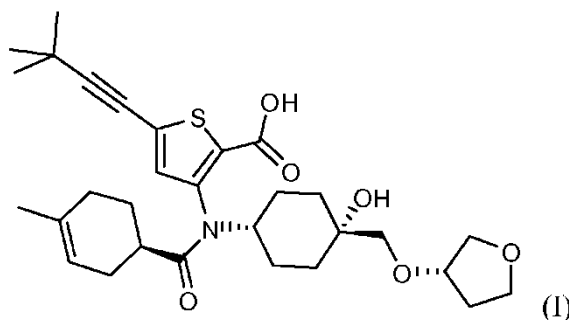
- 10 La presente divulgación se refiere generalmente al campo de la metodología sintética orgánica para la preparación de compuestos inhibidores de virus *Flaviviridae* y sus intermedios sintéticos.

- 15 Los virus que comprenden la familia *Flaviviridae* incluyen al menos tres géneros distinguibles, que incluyen *pestivirus*, *flavivirus* y *hepacivirus* (Calisher, et al., J. Gen. Virol., 1993, 70, 37-43). Mientras que los *pestivirus*, tal como el virus de la diarrea viral bovina (BVDV), el virus de la peste porcina clásica (CSFV, cólera porcina) y el virus de la enfermedad de la frontera (BDV), causan muchas enfermedades económicamente importantes, su importancia en las enfermedades en seres humanos está peor caracterizada (Moennig, V., et al., Adv. Vir. Res. 1992, 48, 53-98). *Flavivirus* son responsables de enfermedades humanas importantes como la fiebre del dengue y los virus hepáticos amarillos, mientras que los *hepacivirus* causan infecciones por virus de la hepatitis C. Otras infecciones víricas causadas por la familia *Flaviviridae* incluyen el virus del Nilo Occidental (WNV) virus de la encefalitis japonesa (JEV), virus de la encefalitis transmitida por garrapatas, virus Junjin, encefalitis de Murray Valley, encefalitis de St. Louis, virus de la fiebre hemorrágica de Omsk y virus de Zika.

- 25 Combinadas, las infecciones de la familia de los virus *Flaviviridae* causan una mortalidad, morbilidad y pérdidas económicas significativas en todo el mundo. Aunque se han desvelado compuestos con actividad de virus anti-*Flaviviridae*, ningunos de ellos es actualmente un terapéutico antiviral aprobado clínicamente. Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de desarrollar tratamientos eficaces para las infecciones por el virus *Flaviviridae*. Los compuestos adecuados para el tratamiento de las infecciones por el virus *Flaviviridae* se desvelan en el documento WO 2011/088345, que incluye el compuesto de Fórmula I como se describe en el presente documento.

Resumen

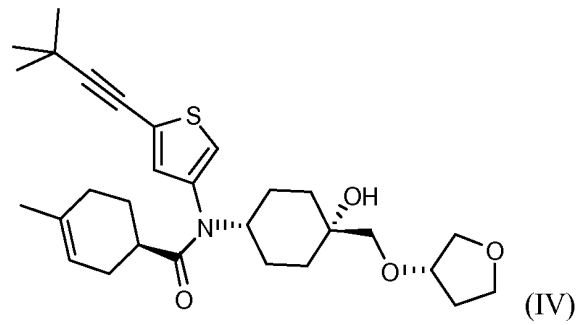
- 35 La presente divulgación proporciona en una realización un proceso para producir un compuesto de Fórmula I:



- 40 llamado ácido 5-(3,3-dimetilbutin-1-il)-3-[(cis-4-hidroxi-4-[[[(3S)-tetrahydrofurano-3-iloxi]metil]ciclohexil]][(1R)-4-metilciclohex-3-en-1-il]carbonil]amino]tiofeno-2-carboxílico o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

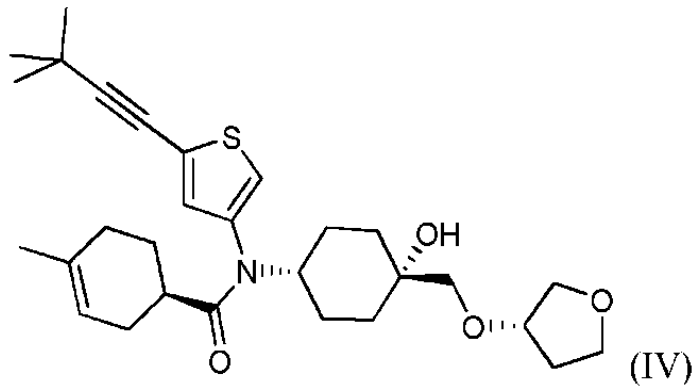
- 45 El compuesto de Fórmula I se conoce por ser eficaz en el tratamiento de infecciones de virus *Flaviviridae* (documento WO 2011/088345). Por consiguiente, se desvela en el presente documento un proceso adecuado para su producción a gran escala. Específicamente, el proceso desvelado en el presente documento proporciona el compuesto de la Fórmula I sin el uso de grupos protectores en los intermedios de etapa tardía y en condiciones de reacción suaves, tal que se mantiene la integridad estereoquímica de los reactivos y/o productos.

- 50 El proceso desvelado en el presente documento comprende poner en contacto un compuesto de Fórmula IV, llamado 5-(3,3-dimetilbutin-1-il)-3-[(cis-4-hidroxi-4-[[[(3S)-tetrahydrofuran-3-iloxi]metil]ciclohexil]][(1R)-4-metilciclohex-3-en-1-il]carbonil]amino]tiofeno o una sal del mismo:

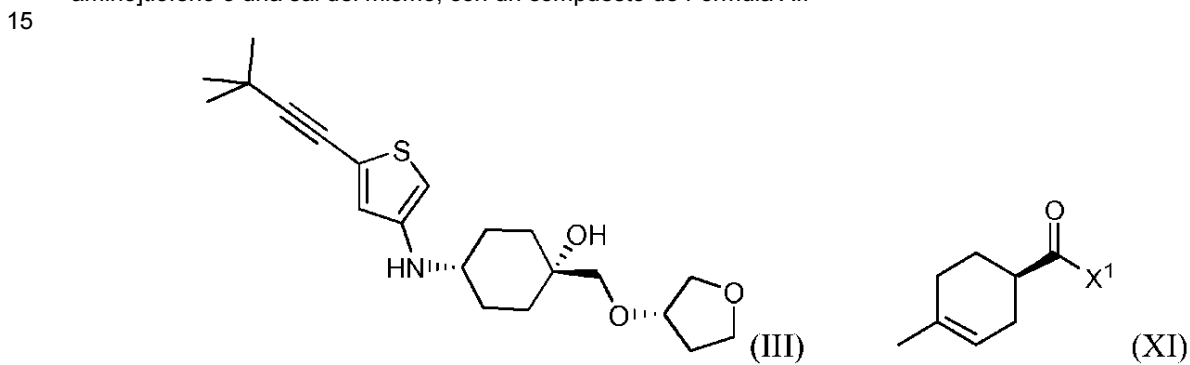


con una base en presencia de CO₂ en condiciones de reacción de carboxilación para proporcionar el compuesto de Fórmula I o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un proceso para producir un compuesto de Fórmula IV:

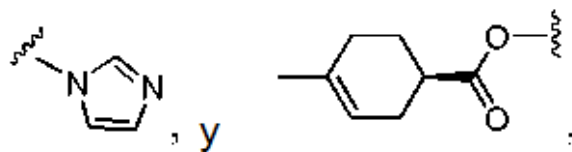


10 llamado 5-(3,3-dimetilbutin-1-il)-3-[(cis-4-hidroxi-4-[(3S)-tetrahidrofurano-3-iloxi]metil]ciclohexil){[(1R)-4-metilciclohex-3-en-1-il]carbonil}amino]tiofeno o una sal del mismo, que comprende poner en contacto un compuesto de Fórmula III, llamado 5-(3,3-dimetilbutin-1-il)-3-[(cis-4-hidroxi-4-[(3S)-tetrahidrofurano-3-iloxi]metil]ciclohexil) amino]tiofeno o una sal del mismo, con un compuesto de Fórmula XI:



en la que:

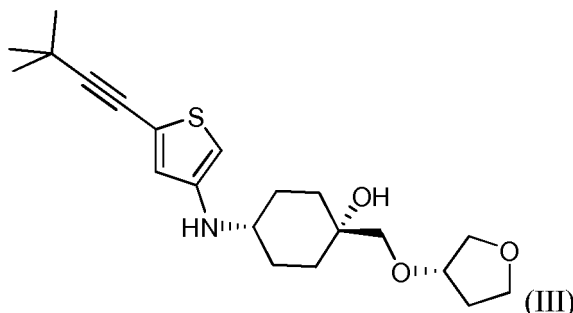
20 X¹ se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno,



en condiciones de reacción de acilación para proporcionar el compuesto de Fórmula IV o una sal del mismo.

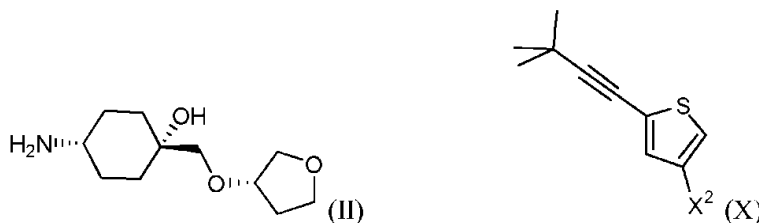
25

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un proceso para producir un compuesto de Fórmula III:



5 llamado 5-(3,3-dimetilbutin-1-il)-3-[(cis-4-hidroxi-4-[(3S)-tetrahidrofurano-3-iloxi]metil]ciclohexil)amino]tiofeno o una sal del mismo, que comprende poner en contacto un compuesto de Fórmula II, llamado (cis-4-hidroxi-4-[(3S)-tetrahidrofurano-3-iloxi]metil]ciclohexil)amina o una sal del mismo, o una sal del mismo con un compuesto de Fórmula X:

10

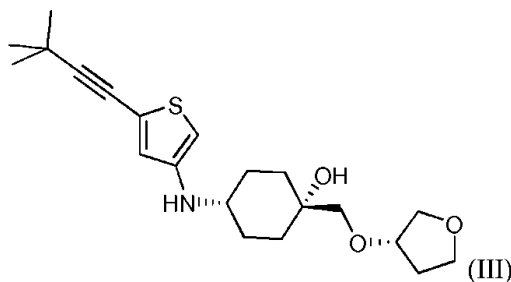


en la que:

15 X² se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, triflato y -B(OY)₂, en el que cada Y es independientemente H o alquilo_{C1-4}, o dos grupos Y junto con los átomos a los que se unen forman un anillo de 5 a 6 miembros,

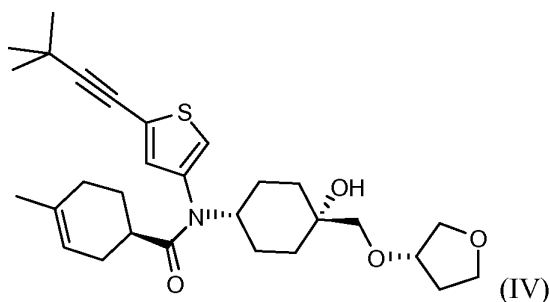
20 en condiciones de reacción de N-arilación para proporcionar el compuesto de Fórmula III o una sal del mismo.

En otra realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula III:



25 llamado 5-(3,3-dimetilbutin-1-il)-3-[(cis-4-hidroxi-4-[(3S)-tetrahidrofurano-3-iloxi]metil]ciclohexil)amino]tiofeno o una sal del mismo.

En otra realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IV:

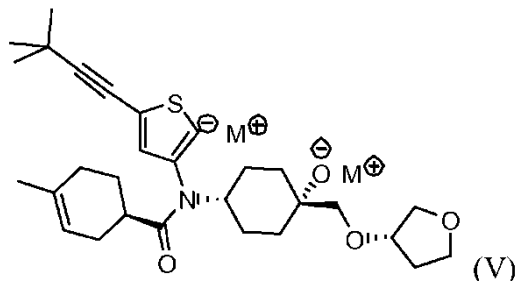


30

llamado 5-(3,3-dimetilbutin-1-il)-3-[(cis-4-hidroxi-4-[[[(3S)-tetrahidrofurano-3-iloxi]metil]ciclohexil)][(1R)-4-metilciclohex-3-en-1-il]carbonil]amino]tiofeno o una sal del mismo.

En otra realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula V:

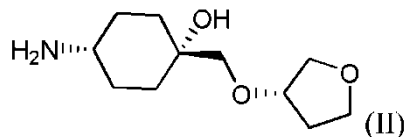
5



llamado sal metálica de 5-(3,3-dimetilbutin-1-il)-3-[(cis-4-hidroxi-4-[[[(3S)-tetrahidrofurano-3-iloxi]metil]ciclohexil)][(1R)-4-metilciclohex-3-en-1-il]carbonil]amino]tiofeno, en el que cada M es independientemente un metal.

10

En otra realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula II:



15 llamado (cis-4-hidroxi-4-[[[(3S)-tetrahidrofurano-3-iloxi]metil]ciclohexil)amina o una sal del mismo.

Se describen realizaciones más específicas a continuación.

Descripción detallada

20

Definiciones

Como se usa en la presente memoria descriptiva, las siguientes palabras y frases están destinadas generalmente a tener los significados como se exponen a continuación, excepto en la medida en el que el contexto en el que se usan indique lo contrario.

25

El término "alquilo", como se usa en el presente documento se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene el número de átomos de carbono indicado. Por ejemplo, alquilo (C₁-C₈) pretende incluir, pero no se limita a metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo y neohexilo. Un grupo alquilo puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describe a lo largo del presente documento.

30

La expresión "alquilo sustituido" se refiere a:

35 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) seleccionados entre el grupo que consiste en alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalcoxi, cicloalquenoiloxi, 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, heterociclitio, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxi-amino, nitro, -SO-alquilo, -SO-cicloalquilo, -SO-heterociclitio, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-cicloalquilo, -SO₂-heterociclitio, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo a menos que se limite otra cosa por la definición, todos los sustituyentes además, pueden opcionalmente sustituirse por 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre alquilo, alqueno, alquino, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclitio, arilo, heteroarilo y -S(O)_nR³, en el que R³ es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2; o

45

2) un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que se interrumpe por 1-10 átomos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 átomos) elegidos independientemente entre oxígeno, azufre y NR^a, en el que R³ se elige entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, arilo, heteroarilo y heterociclitio. Todos los sustituyentes además pueden opcionalmente sustituirse por alquilo, alqueno, alquino, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclitio, arilo, heteroarilo y -S(O)_nR^a, en el que R³ es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2, o

50

3) un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que tiene 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes como se ha definido anteriormente y también se interrumpe por 1-10 átomos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 átomos) como se ha definido anteriormente.

5 El término "alquileo" se refiere a un diradical de una cadena de hidrocarburo saturado, ramificado o sin ramificar, 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 se ejemplifica mediante grupos, tales como metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-), los isómeros del propileno (por ejemplo, -CH₂CH₂CH₂- y -CH(CH₃)CH₂-) y similares.

10 El término "aralquilo" se refiere a un grupo arilo vinculado de manera covalente a un grupo alquileo, en el que arilo y alquileo se definen en el presente documento. "Aralquilo opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo arilo opcionalmente sustituido vinculado de manera covalente a un grupo alquileo opcionalmente sustituido. Tales grupos aralquilo se ejemplifican mediante bencilo, feniletilo, 3-(4-metoxifenil)propilo y similares.

15 El término "aralquiloxi" se refiere al grupo -O-aralquilo. "Aralquiloxi opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo aralquilo opcionalmente sustituido vinculado de manera covalente a un grupo alquileo opcionalmente sustituido. Tales grupos aralquilo se ejemplifican mediante benciloxi, feniletiloxi y similares.

20 El término "alqueno" se refiere a un monoradical de un grupo hidrocarburo insaturado, ramificado o sin ramificar 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 dobles enlaces carbono-carbono, por ejemplo, 1, 2 o 3 dobles enlaces 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.

25 La expresión "alqueno inferior" se refiere un alqueno como se ha definido anteriormente que tiene de 2 a 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 define para alquilo sustituido.

30 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 tiene de 1 a 6 triples enlaces carbono-carbono por ejemplo 1, 2 o 3 triples enlaces carbono-carbono. En algunas realizaciones, los grupos alquino incluyen etinilo (-C≡CH), propargilo (o propinilo, es decir -C≡CCH₃) y similares.

35 El término "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 define para alquilo sustituido.

40 El término "hidroxi" o "hidroxilo" se refiere a un grupo -OH.

45 El término "alcoxi" se refiere al grupo -O-R, en el que R es alquilo o -Y-Z, en el que Y es alquileo y Z es alqueno o alquino, en el que alquilo, alqueno y alquino son como se definen en el presente documento. En algunas realizaciones, los grupos alcoxi son alquil-O- e incluyen, a modo de ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, n-hexiloxi, 1,2-dimetilbutoxi y similares.

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

55 El término "cicloalqueno" se refiere a grupos alquilo cíclico 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 dobles enlaces.

60 Las expresiones "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, 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-alquil -SO₂-cicloalquil -SO₂-heterocicilil -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo

La expresión "cicloalquilo sustituido" también incluye grupos cicloalquilo en los que uno o más de los átomos de carbono anulares del grupo cicloalquilo tienen un grupo oxo unido al mismo. A menos que se limite otra cosa por la definición, todos los sustituyentes además, pueden opcionalmente sustituirse por 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre alquilo, alqueno, alquino, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y -S(O)_nR^a, en el que R³ es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

El término "cicloalcoxi" se refiere al grupo -O-cicloalquilo.

10 El término "cicloalqueno" se refiere al grupo -O-cicloalqueno.

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 condensados (fusionados) múltiples (por ejemplo, naftilo, fluorenilo y antrilo). En algunas realizaciones, los arilos incluyen fenilo, fluorenilo, naftilo, antrilo y similares.

A menos que se limite otra cosa por la definición, para el sustituyente arilo, tales grupos arilo pueden sustituirse 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, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalcoxi, cicloalqueno, 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 limite otra cosa por la definición, todos los sustituyentes además, pueden opcionalmente sustituirse por 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre alquilo, alqueno, alquino, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y -S(O)_nR^a, en el que R³ es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

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

El término "arileno" en el presente documento se refiere a un diradical de "arilo" como se ha definido anteriormente que es divalente en virtud de la retirada formal de un átomo de hidrógeno del arilo.

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

A menos que se limite otra cosa por la definición para el sustituyente heterocíclico, tales grupos heterocíclicos pueden sustituirse opcionalmente con 1 a 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, 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 limite otra cosa por la definición, todos los sustituyentes además, pueden opcionalmente sustituirse por 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre alquilo, alqueno, alquino, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y -S(O)_nR^a, en el que R³ es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2. Ejemplos de heterocíclicos incluyen tetrahydrofurano, morfolino, piperidino 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 a las expresiones "heteroarilo aromático" y "heteroarilo parcialmente saturado". La expresión "heteroarilo aromático" se refiere a un heteroarilo en el que al menos un anillo es aromático, independientemente del punto de unión. Ejemplos de heteroarilos de heteroarilos 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 uno o más dobles enlaces en un anillo aromático del heteroarilo aromático subyacente saturado. Ejemplos de heteroarilos saturados parcialmente incluyen dihidropirrol, dihidropiridina, cromano, 2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-ilo y similares.

A menos que se limite otra cosa por la definición para el sustituyente heteroarilo, tales grupos heteroarilo pueden sustituirse opcionalmente con 1 a 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, hidroxilo, cetilo, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, 5 alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-cicloalquilo, -SO-heterociclilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquil -SO₂-cicloalquil -SO₂-heterociclitio -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. A menos que se limite otra cosa por la definición, todos los sustituyentes además, pueden opcionalmente sustituirse por 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre alquilo, alqueno, alquino, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y -S(O)_nR^a, en el que R³ es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2. 10 Tales grupos heteroarilo pueden tener un anillo individual (por ejemplo, piridilo o furilo) o anillos condensados múltiples (por ejemplo, indolizino, benzotiazol o benzotienilo). Ejemplos de heterociclos y heteroarilos de nitrógeno incluyen, pero sin limitarse a, 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, isoxazol, fenoxazina, 15 fenotiazina, imidazolidina, imidazolina y similares, así como compuestos de heteroarilo que contienen N-alcoxi-nitrógeno.

El término "heteroariloxi" se refiere al grupo -O-heteroarilo.

20 El término "amino" se refiere al grupo -NH₂.

La expresión "amino sustituido" se refiere al grupo -NRR, en el que cada R se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo, con la condición de que 25 ambos grupos R no sean hidrógeno o un grupo -Y-Z, en el que Y es alqueno opcionalmente sustituido y Z es alqueno, cicloalqueno o alquino. A menos que se limite otra cosa por la definición, todos los sustituyentes además, pueden opcionalmente sustituirse por 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre alquilo, alqueno, alquino, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y -S(O)_nR^a, en el que R³ es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

30 El término "alquilamina" se refiere a R-NH₂ en el que R es alquilo opcionalmente sustituido.

El término "dialquilamina" se refiere a R-NHR en el que cada R es independientemente un alquilo opcionalmente sustituido.

35 El término "trialquilamina" se refiere a NR₃ en el que cada R es independientemente un alquilo opcionalmente sustituido.

El término "ciano" se refiere al grupo -CN.

40 El término "azido" se refiere a un grupo $\text{—N}^{\oplus}=\text{N}^{\ominus}=\text{N}^{\ominus}$.

El término "ceto" u "oxo" se refiere a un grupo =O.

45 El término "carboxi" se refiere a un grupo -C(O)-OH.

El término "éster" o "carboxiéster" se refiere al grupo -C(O)OR, en el que R es alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, que puede además sustituirse opcionalmente por alquilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano o -S(O)_nR^a, en el que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

50 El término "acilo" representa un grupo -C(O)R, en el que R es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalqueno opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

55 El término "carboxialquilo" se refiere a los grupos -C(O)O-alquilo o -C(O)O-cicloalquilo, en el que alquilo y cicloalquilo son como se definen en el presente documento, y además pueden sustituirse opcionalmente por alquilo, alqueno, alquino, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y -S(O)_nR^a, en el que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

60 El término "aminocarbonilo" se refiere al grupo -C(O)NRR en el que cada R es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o en el que ambos grupos R se unen para formar un grupo heterocíclico (por ejemplo, morfolino). A menos que se limite otra cosa por la definición, todos los sustituyentes además, pueden opcionalmente sustituirse por 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre alquilo, alqueno, alquino, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y -S(O)_nR^a, en el que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

65

El término "aciloxi" se refiere a los grupos -OC(O)-alquilo, -OC(O)-cicloalquilo, -OC(O)-arilo, -OC(O)-heteroarilo y -OC(O)-heterociclilo. A menos que se limite otra cosa por la definición, todos los sustituyentes además, pueden opcionalmente sustituirse por 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre alquilo, alqueno, alquino, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y -S(O)_nR^a, en el que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

El término "acilamino" se refiere al grupo -NRC(O)R en el que cada R es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo. Todos los sustituyentes además pueden opcionalmente sustituirse por alquilo, alqueno, alquino, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, y -S(O)_nR^a, en el que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

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

El término "aminocarbonilamino" se refiere al grupo -NR^dC(O)NRR, en el que R^d es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido y cada R se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo. A menos que se limite otra cosa por la definición, todos los sustituyentes además, pueden opcionalmente sustituirse por 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, alcoxicarbonilamino, 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.

El término "tiol" se refiere al grupo -SH.

El término "tiocarbonilo" se refiere a un grupo =S.

El término "alquiltio" se refiere al grupo -S-alquilo.

La expresión "alquiltio sustituido" se refiere al grupo -S-alquilo sustituido.

El término "heterociclitio" se refiere al grupo -S-heterociclilo.

El término "ariltio" se refiere al grupo -S-arilo.

El término "heteroariltio" se refiere al grupo -S-heteroarilo en el que el grupo heteroarilo es como se ha definido anteriormente que incluye grupos heteroarilo opcionalmente sustituidos como también se han definido anteriormente.

El término "sulfóxido" se refiere a un grupo -S(O)R, en las que R es alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo. "Sulfóxido sustituido" se refiere a un grupo -S(O)R, en el que R es alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterociclilo sustituido, arilo sustituido o heteroarilo sustituido, como se define en el presente documento.

El término "sulfona" se refiere a un grupo -S(O)₂ en el que R es alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo. "Sulfona sustituida" se refiere a un grupo -S(O)₂ en el que R es alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterociclilo sustituido, arilo sustituido o heteroarilo sustituido, como se define en el presente documento.

El término "aminosulfonilo" se refiere al grupo -S(O)₂NR en el que cada R se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo. A menos que se limite otra cosa por la definición, todos los sustituyentes además, pueden opcionalmente sustituirse por 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, alcoxicarbonilamino, 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.

El término "hidroxiamino" se refiere al grupo -NHOH.

El término "alcoxiamino" se refiere al grupo -NHOR en que R está opcionalmente sustituido alquilo.

El término "halógeno" o "halo" se refiere a flúor, bromo, cloro y yodo.

El término "triflato" se refiere al grupo trifluorometanosulfonato (-OSO₂-CF₃).

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el suceso o circunstancia descrita posteriormente puede o no ocurrir, y que la descripción incluye casos en los que dichos sucesos o circunstancias ocurren y casos en los que no.

Un grupo "sustituido" incluye realizaciones en las que un sustituyente monoradical se une a un átomo individual del grupo sustituido (por ejemplo, que forma una ramificación), y también incluye realizaciones en las que el sustituyente puede ser un grupo de puente diradical unido a dos átomos adyacentes del grupo sustituido, que forma de ese modo un anillo fusionado en el grupo sustituido.

En el que un grupo dado (resto) se describe en el presente documento como que se enlaza a un segundo grupo y el sitio de unión no es explícito, el grupo dado puede enlazarse en cualquier sitio disponible del grupo dado a cualquier sitio disponible del segundo grupo. Por ejemplo, un "fenilo sustituido con alquilo", en el que el sitio de unión no es explícito, puede tener cualquier sitio disponible del grupo alquilo enlazado a cualquier sitio disponible del grupo fenilo. En este sentido, un "sitio disponible" es un sitio del grupo en el que un hidrógeno del grupo puede reemplazarse por un sustituyente.

Se entiende que en todos los grupos sustituidos definidos anteriormente, polímeros a los que se llega mediante la definición de los sustituyentes con sustituyentes adicionales entre sí mismos (por ejemplo, arilo sustituido que tiene un grupo arilo sustituido como un sustituyente que se sustituye con un grupo arilo sustituido, etc.) no están destinados a su inclusión en el presente documento. Tampoco se incluyen números infinitos de sustituyentes, si los sustituyentes son los mismos o diferentes. En dichos casos, el número máximo de tales sustituyentes es tres. Por lo tanto, cada una de las definiciones anteriores está restringida por una limitación que, por ejemplo, los grupos arilo sustituidos se limitan a -aril sustituido-(aril sustituido)-arilo sustituido.

Un compuesto de una Fórmula dada pretende incluir los compuestos de la divulgación, y las sales (por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables), ésteres, isómeros, tautómeros, solvatos, isótopos, hidratos, co-cristales, co-formadores y/o profármacos de tales compuestos. Además, los compuestos de la divulgación pueden poseer uno o más centros asimétricos, y pueden producirse como una mezcla racémica o como enantiómeros o diaestereoisómeros individuales. El número de estereoisómeros presente en cualquier compuesto dado de una Fórmula dada dependerá del número de centros asimétricos presentes (hay 2^n estereoisómeros posibles en el que n es el número de centros asimétricos). Los estereoisómeros individuales pueden obtenerse resolviendo una mezcla racémica o no racémica de un intermedio en alguna etapa apropiada de la síntesis o mediante la resolución del compuesto mediante medios convencionales. Los estereoisómeros individuales (incluyendo enantiómeros y diaestereoisómeros individuales) así como las mezclas racémicas y no racémicas de estereoisómeros se abarcan dentro del alcance de la presente divulgación, todas las cuales están destinadas a representarse por las estructuras de esta memoria descriptiva a menos que se indique otra cosa específicamente.

"Isómeros" son compuestos diferentes que tienen la misma fórmula molecular. Los isómeros incluyen estereoisómeros, enantiómeros y diastereómeros.

"Estereoisómeros" son isómeros que contienen átomos estereogénicos que contienen la misma conectividad, pero que difieren solamente en la disposición de los átomos en el espacio. El término "estereoisómeros" como se usa en el presente documento incluye tanto "enantiómeros" como "diastereómeros".

"Enantiómeros" son un par de estereoisómeros que no son imágenes especulares superponibles cada uno de la otra y que no contienen un plano de simetría. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término "(6)" se usa para designar una mezcla racémica cuando sea apropiado.

"Diaestereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos estereogénicos y pueden contener un plano de simetría, pero que no son imágenes especulares cada uno de la otra en ausencia de un plano de simetría.

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

Si hay una discrepancia entre una estructura representada y un nombre dado a esa estructura, la estructura representada prevalece. Además, si la estereoquímica de una estructura o porción no se indica con, por ejemplo, líneas en negrita, cuña o discontinuas, la estructura o porción de la estructura debe entenderse como que abarca todos los estereoisómeros de la misma.

El término "solvato" se refiere a un complejo formado mediante la combinación de un compuesto de Fórmula I, o cualquier otra Fórmula como se desvela en el presente documento y un disolvente. Tal como se usa en el presente documento, el término "solvato" incluye un hidrato (es decir, un solvato cuando el disolvente es agua).

El término "hidrato" se refiere al complejo formado por la combinación de un compuesto de Fórmula I, o cualquier Fórmula desvelada en el presente documento y agua.

El término "co-cristal" se refiere a un material cristalino formado por la combinación de un compuesto de Fórmula I, o cualquier Fórmula desvelada en el presente documento y uno o más formadores de co-cristales (es decir, una molécula, ión o átomo). En determinados casos, los co-cristales pueden tener propiedades mejoradas en comparación con la forma precursora (es decir, la molécula libre, zwitterión, etc.) o una sal del compuesto precursor.

5 Las propiedades mejoradas pueden incrementar la solubilidad, incrementar la disolución, incrementar la biodisponibilidad, incrementar la respuesta a la dosis, disminuir la higroscopicidad, una forma cristalina de un compuesto normalmente amorfo, una forma cristalina de un compuesto difícil de salar o insalable, disminuir la diversidad de forma, morfología más deseada y similares. Los métodos para producir y caracterizar los co-cristales se conocen por los expertos en la materia.

10 Los términos "co-formador" o "formador de co-cristal" se refiere a la asociación no iónica de un compuesto de Fórmula I, o cualquier Fórmula desvelada en el presente documento con una o más moléculas, iones o átomos. Pueden proporcionarse co-formadores a modo de ejemplo con un compuesto y una base y/o un ácido inorgánico u orgánico.

15 Cualquier fórmula o estructura dada en el presente documento, que incluye Fórmula I, o cualquier Fórmula desvelada en el presente documento también se pretende representar formas no marcadas así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen las estructuras representadas por las fórmulas dadas en el presente documento, excepto porque uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico seleccionado. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la divulgación incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como, pero sin limitación a ^2H (deuterio, D), ^3H (tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl y ^{125}I . Diversos compuestos isotópicamente marcados de la presente divulgación, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H , ^{13}C y ^{14}C . Dichos compuestos marcados isotópicamente pueden ser útiles en estudios metabólicos, estudios de cinética de reacción, técnicas de detección o formación de imágenes, tal como tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computerizada de emisión de un solo fotón (SPECT) incluyendo ensayos de distribución en tejido de fármaco o sustrato o en tratamiento radioactivo de pacientes.

30 La divulgación también incluye compuestos de Fórmula I, o cualquier Fórmula desvelada en el presente documento, en la que de 1 a "n" hidrógenos unidos a un átomo de carbono se reemplaza/reemplazan por deuterio, en la que n es el número de hidrógenos en la molécula. Tales compuestos exhiben una resistencia incrementada al metabolismo y por lo tanto son útiles para incrementar la semivida 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 Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984). Tales compuestos se sintetizan mediante medios bien conocidos en la técnica, por ejemplo empleando materiales de partida en los que uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado por deuterio.

40 Los compuestos terapéuticos sustituidos o marcados con deuterio de la divulgación pueden tener propiedades MFFC mejoradas (metabolismo de fármaco y farmacocinética), relacionadas con la distribución, metabolismo y excreción (ADME). La sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, semivida *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos. Un compuesto marcado con ^{18}F puede ser útil para estudios de PET o SPECT. Generalmente, pueden prepararse compuestos de esta divulgación y profármacos de los mismos isotópicamente marcados, realizando los procedimientos desvelados en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritas más adelante, sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible. Además, la sustitución con isótopos más pesados, en particular deuterio (es decir, ^2H o D) puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, semivida *in vivo* incrementada o requisitos de dosificación reducidos, o una mejora en el índice terapéutico.

50 En este contexto, se entiende se hace referencia a deuterio como un sustituyente en el compuesto de la Fórmula I, o cualquier Fórmula desvelada en el presente documento.

La concentración de tal isótopo más pesado, específicamente deuterio, puede definirse mediante un factor de enriquecimiento isotópico. En los compuestos de esta divulgación, cualquier átomo no designado específicamente como un isótopo particular, pretende representar cualquier isótopo estable de ese átomo. A menos que se indique lo contrario, cuando una posición se designa específicamente como "H" o "hidrógeno", se entiende que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural. Por consiguiente, en los compuestos de esta divulgación, cualquier átomo designado específicamente como deuterio (D) pretende representar deuterio.

60 En muchos casos, los compuestos de esta divulgación son capaces de formar sales de ácido y/o base por virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto dado se refiere a sales que retienen la eficacia y las propiedades biológicas del compuesto dado, y que no son biológicamente o de otro modo indeseables. Véase: P. Heinrich Stahl and Camille G. Wermuth (Ed.) Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (International Union of Pure and Applied Chemistry), Wiley-VCH; Edición de la 2ª Edición revisada (16 de mayo de 2011). Las

sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables pueden prepararse a partir de bases inorgánicas y orgánicas. Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables pueden ser sales preparadas a partir de bases inorgánicas y orgánicas y las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables pueden ser sales preparadas a partir de ácidos inorgánicos y orgánicos.

5 Las sales de los compuestos desvelados en el presente documento pueden ser sales de adición de bases o sales de adición de ácidos dependiendo de la reactividad de los grupos funcionales presentes en el compuesto específico. Las sales de adición de bases pueden obtenerse a partir de bases inorgánicas u orgánicas. Las sales obtenidas a partir de bases inorgánicas incluyen, solo a modo de ejemplo, sodio, potasio, litio, amonio, calcio y magnesio. Las sales obtenidas a partir de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, tales como alquilaminas, dialquilaminas, trialquilaminas, alquilaminas sustituidas, di(alquil)aminas sustituidas, tri(alquil)aminas sustituidas, alquenilaminas, dialquenilaminas, trialquenilaminas, alquenilaminas sustituidas, di(alquenil)aminas sustituidas, tri(alquenil)aminas sustituidas, cicloalquilaminas, di(cicloalquil)aminas, tri(cicloalquil)aminas, cicloalquilaminas sustituidas, dicicloalquilamina sustituida, tricicloalquilaminas sustituidas, cicloalquenilaminas, di(cicloalquenil)aminas, tri(cicloalquenil)aminas, cicloalquenilaminas sustituidas, dicicloalquenilamina sustituida, tricicloalquenilaminas sustituidas, arilaminas, diarilaminas, triarilaminas, heteroarilaminas, diheteroarilaminas, triheteroarilaminas, aminas heterocíclicas, aminas diheterocíclicas, aminas triheterocíclicas, di- y triaminas mixtas en las que al menos dos de los sustituyentes en la amina son diferentes y se seleccionan entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, heteroarilo, heterocíclicas, y similares. También se incluyen aminas en las que los dos o tres sustituyentes, junto con el nitrógeno amino, forman un grupo heterocíclico o heteroarilo. Son aminas de estructura general $N(R^{30})(R^{31})(R^{32})$, en la que las aminas mono-sustituidas tienen 2 de los tres sustituyentes en el nitrógeno (R^{30} , R^{31} y R^{32}) como hidrógeno, aminas di-sustituidas tienen 1 de los tres sustituyentes en nitrógeno (R^{30} , R^{31} y R^{32}) como hidrógeno, mientras que las aminas tri-sustituidas no tienen ninguno de los tres sustituyentes en nitrógeno (R^{30} , R^{31} y R^{32}) como hidrógeno. R^{30} , R^{31} y R^{32} se seleccionan entre varios sustituyentes, tales como hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocíclico y similares. Las aminas anteriormente mencionadas se refieren a los compuestos en los que uno, dos o tres sustituyentes en el nitrógeno son como se enumeran en el nombre. Por ejemplo, el término "cicloalquenilamina" se refiere a cicloalquenil-NH₂, en el que "cicloalquenilo" es como se define en el presente documento. El término "diheteroarilamina" se refiere a NH(heteroaril)₂, en el que "heteroarilo" es como se define en el presente documento y así sucesivamente.

Los ejemplos específicos de aminas adecuadas incluyen, solo a modo de ejemplo, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, tri(iso-propil)amina, tri(n-propil)amina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, trometamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaina, hidrabamina, colina, betaina, etilendiamina, glucosamina, N-alquilglucaminas, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, morfolina, N-etilpiperidina y similares.

Las sales de adición de ácido pueden obtenerse a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos. Las sales obtenidas a partir de ácidos inorgánicos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Las sales obtenidas a partir 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 benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-tolueno-sulfónico, ácido salicílico y similares.

Cualquiera de las sales desveladas en el presente documento puede ser opcionalmente farmacéuticamente aceptable.

La expresión "condiciones de reacción de acilación" se refiere a las condiciones de reacción en las que un resto de acilo se instala en un sustrato adecuado, en el que el término "acilo" es como se define en el presente documento. "Condiciones de reacción de acilación" comprenden típicamente un agente de acilación, tal como un haluro de acilo, y una base adecuada, tal como una base de amina (por ejemplo, N,N-diisopropiletilamina, o 2,2,6,6-tetrametilpiperidina).

La expresión "condiciones de reacción de N-arilación" se refiere a las condiciones de reacción en las que un resto de amina se instala en un sustrato aromático adecuado, en el que el término "amina" es como se define en el presente documento. Las "condiciones de reacción de N-arilación" como se desvelan en el presente documento comprenden típicamente un catalizador, tal como un catalizador a base de paladio, platino o cobre, en presencia de un ligando, tal como 5-(di-terc-butilfosfino)-1',3',5'-trifenil-1'H-[1,4']bipirazol, 2-(di-terc-butil-fosfino)-1-fenil-1H-pirrol, 2-(di-terc-butilfosfino)-1-(2-metoxifenil)-1H-pirrol, acetilacetona, acetilciclohexanona, isobutirilciclohexanona, N¹,N²-dimetilciclohexano-1,2-diamina, L-prolina, BINAP o N,N-dietilsalicilamida.

La expresión "condiciones de reacción de carboxilación" se refiere a las condiciones de reacción en las que un resto de carboxilo se instala en un sustrato adecuado, en el que el término "carboxilo" es como se define en el presente documento. "Condiciones de reacción de carboxilación" comprenden típicamente una base, base que es capaz de desprotonar un átomo de carbono del sustrato (por ejemplo, hidruro de sodio, hidruro de potasio, hexametildisilazina de sodio, n-butillitio, n-hexillitio, fenillitio, etillitio, tetrametilpiperiduro de litio o diisopropilamida de litio) y dióxido de

carbono.

Además, las abreviaturas como se usan en el presente documento tienen los significados respectivos como siguen a continuación:

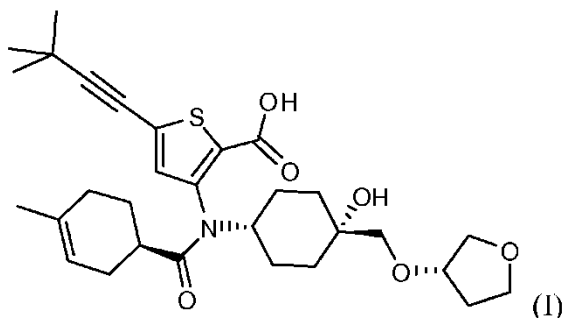
Ac	Acetato
Ac	Acuoso
BippyPhos	5-(di-terc-butilfosfino)-1',3',5'-trifenil-1'H-[1,4]bipirazol
Bn	Bencil
Boc	terc-Butoxicarbonilo
s a.	Singlete amplio
Bu	Butilo
dba	Dibencilidenoacetona
DCM	Diclorometano
dd	Doblete de dobletes
ddd	Doblete de doblete de dobletes
DMF	Dimetilformamida
DMSO	sulfóxido de dimetilo
dr	Relación diastereomérica
ee	Exceso enantiomérico
Equiv/eq.	Equivalentes
Et	Etilo
ft	Pie (altura)
g,	Gramo
CG	Cromatografía gaseosa
h	Hora
HPLC	Cromatografía líquida de alta presión
IPA	Alcohol isopropílico
IPAc	Acetato de isopropilo
iPr	Isopropilo
kg	Kilogramo
l	Litro
m	Multiplete
M	Molar
Me	Metilo
mg	Miligramo
MHz	Mega hercio
MIBK	Metilisobutil cetona
min	Minuto
ml/ml	Mililitro
mmol	Milimol
mol	Mol
MTBE	Metil-terc-butil éter
N	Normal
NLT	No menos de
RMN	Resonancia magnética nuclear
Ph	Fenilo
s	Singlete
t-Bu	terc-Butilo
TBS	terc-Butildimetilsililo
td	Triplete de dobletes
Tf	Trifluorometanosulfonato
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Trimetilsililo
TS	4-toluenosulfonilo
vol	Volumen
p	Peso
δ	Desplazamiento químico
μl	Microlitro

5

Procesos

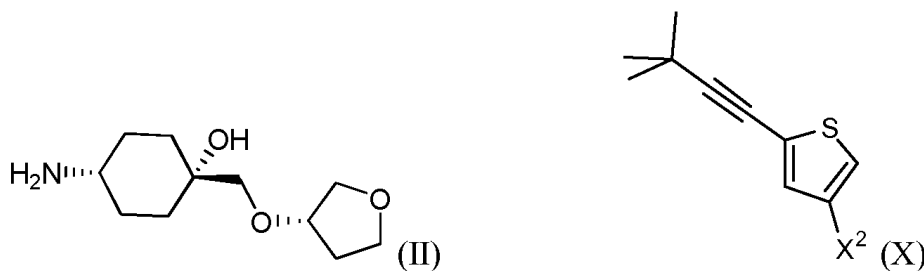
Como se ha descrito de manera general anteriormente, la divulgación proporciona en algunas realizaciones procesos para producir un compuesto de Fórmula I.

En una realización, la presente divulgación proporciona, para un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula I:



5 llamado ácido 5-(3,3-dimetilbutin-1-il)-3-[(cis-4-hidroxi-4-[(3S)-tetrahidrofurano-3-iloxi]metil]ciclohexil)[(1R)-4-metilciclohex-3-en-1-il]carbonil]amino]tiofeno-2-carboxílico, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende las etapas de:

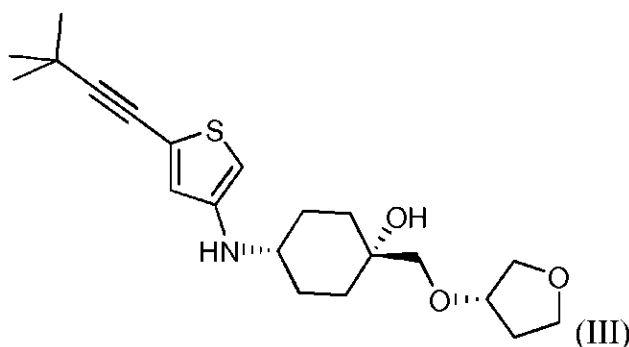
10 a) poner en contacto un compuesto de Fórmula II, llamado (cis-4-hidroxi-4-[(3S)-tetrahidrofurano-3-iloxi]metil]ciclohexil)amina o una sal del mismo, con un compuesto de Fórmula X:



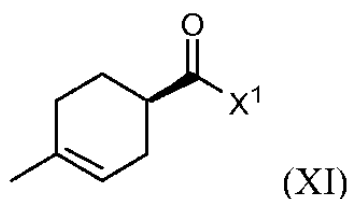
15 en la que:

X² se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, triflato y -B(OY)₂, en el que cada Y es independientemente H o alquiloC₁₋₄, o dos grupos Y junto con los átomos a los que se unen forman un anillo de 5 a 6 miembros,

20 en condiciones de reacción de N-arilación para proporcionar el compuesto de Fórmula III, llamado 5-(3,3-dimetilbutin-1-il)-3-[(cis-4-hidroxi-4-[(3S)-tetrahidrofurano-3-iloxi]metil]ciclohexil)amino]tiofeno o una sal del mismo;

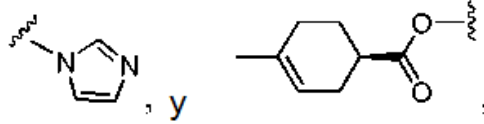


25 b) poner en contacto un compuesto de Fórmula III o una sal del mismo, con un compuesto de Fórmula XI:



en la que:

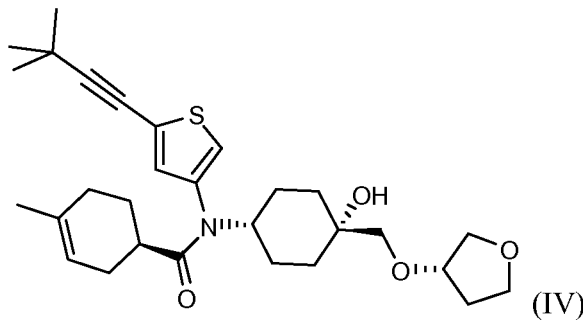
X¹ se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno,



5

en condiciones de reacción de acilación para proporcionar el compuesto de Fórmula IV, llamado 5-(3,3-dimetilbutin-1-il)-3-[(cis-4-hidroxi-4-[(3S)-tetrahidrofurano-3-iloxi]metil]ciclohexil){[(1R)-4-metilciclohex-3-en-1-il]carbonil}amino]tiofeno, o una sal del mismo;

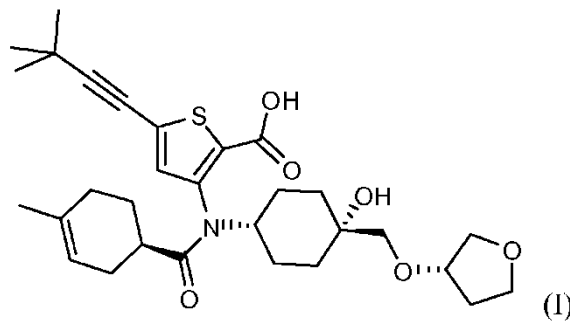
10



c) poner en contacto un compuesto de Fórmula IV o una sal del mismo, con una base en presencia de CO₂ en condiciones de reacción de carboxilación para proporcionar el compuesto de Fórmula I o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

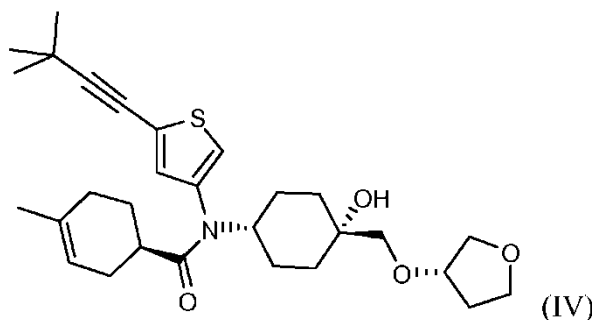
Por consiguiente, una realización de la presente divulgación proporciona un proceso para producir un compuesto de Fórmula I:



20

llamado ácido 5-(3,3-dimetilbutin-1-il)-3-[(cis-4-hidroxi-4-[(3S)-tetrahidrofurano-3-iloxi]metil]ciclohexil){[(1R)-4-metilciclohex-3-en-1-il]carbonil}amino]tiofeno-2-carboxílico, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende poner en contacto un compuesto de Fórmula IV, llamado 5-(3,3-dimetilbutin-1-il)-3-[(cis-4-hidroxi-4-[(3S)-tetrahidrofurano-3-iloxi]metil]ciclohexil){[(1R)-4-metilciclohex-3-en-1-il]carbonil}amino]tiofeno, o una sal del mismo:

25



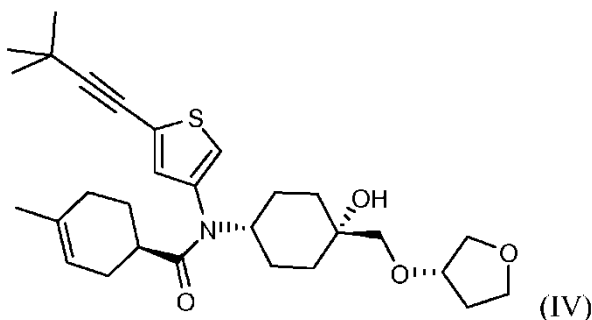
con una base en presencia de CO₂ en condiciones de reacción de carboxilación para proporcionar el compuesto de Fórmula I o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En una realización, las condiciones de reacción de carboxilación de la divulgación comprenden aproximadamente un equivalente de tres veces la base. Son adecuadas varias bases para su uso en la reacción anterior, con la condición de que la base sea capaz de desprotonar el tiofeno. Los ejemplos no limitantes de bases adecuadas incluyen hidruro de sodio, hidruro de potasio, hexametildisilazina de sodio, n-butilitio, n-hexilitio, fenilitio, etilitio, tetrametilpiperiduro de litio y diisopropilamida de litio. En determinadas realizaciones, una primera base puede usarse para desprotonar solo el grupo hidroxilo de Fórmula IV, seguido del uso de una base fuerte capaz de desprotonar el tiofeno. Por ejemplo, una realización incluye tratar primero un compuesto de Fórmula IV con un reactivo de Grignard (por ejemplo, un haluro de alquil- o aril-magnesio), seguido de una base como se ha desvelado anteriormente (por ejemplo, una base de litio).

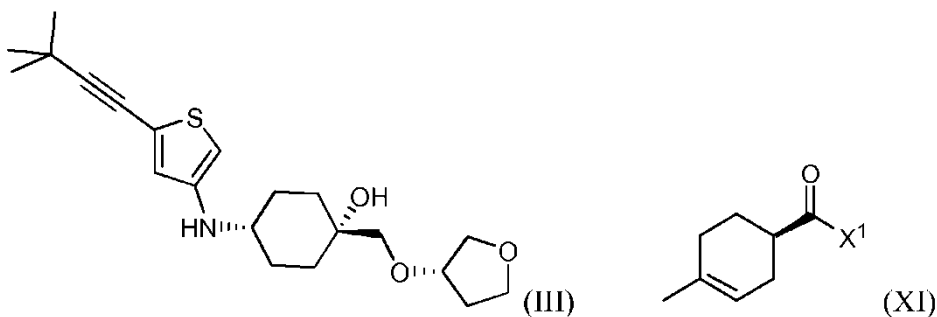
10 En determinadas realizaciones, la temperatura de carboxilación es de aproximadamente -78 °C a aproximadamente 45 °C. En otras realizaciones, la temperatura de reacción de carboxilación es de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 20 °C.

15 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un proceso para producir un compuesto de Fórmula IV:

20

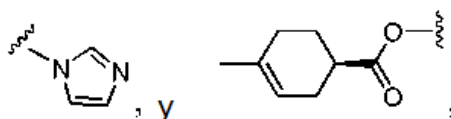


25 llamado 5-(3,3-dimetilbutin-1-il)-3-[(cis-4-hidroxi-4-[(3S)-tetrahidrofurano-3-iloxi]metil]ciclohexil){[(1R)-4-metilciclohex-3-en-1-il]carbonil}amino]tiofeno, o una sal del mismo, proceso que comprende poner en contacto un compuesto de Fórmula III, llamado 5-(3,3-dimetilbutin-1-il)-3-[(cis-4-hidroxi-4-[(3S)-tetrahidrofurano-3-iloxi]metil]ciclohexil) amino]tiofeno o una sal del mismo, con un compuesto de Fórmula XI:



30 en la que:

X¹ se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno,



35

en condiciones de reacción de acilación para proporcionar el compuesto de Fórmula IV o una sal del mismo.

40 En una realización, las condiciones de reacción de acilación comprenden una base. Las bases adecuadas incluyen aminas terciarias sustituidas o sin sustituir, que incluye aminas en las que los tres sustituyentes, junto con el nitrógeno amino, forman un grupo heteroarilo. En una realización adicional, la base es imidazol, piridina, N,N-

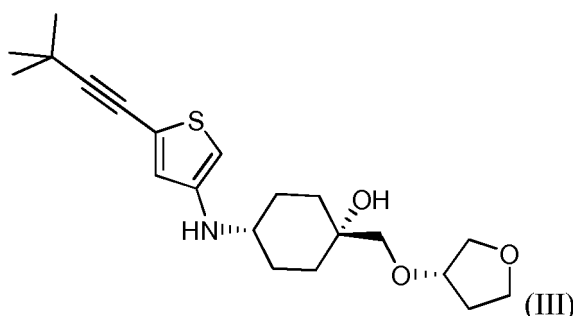
diisopropiletilamina o 2,2,6,6-tetrametilpiperidina.

En otra realización, las condiciones de reacción de acilación de la divulgación comprenden una temperatura de aproximadamente -45 °C a aproximadamente 100 °C, o de aproximadamente -45 °C a aproximadamente 45 °C, o en una realización, las condiciones de reacción de acilación comprenden una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 20 °C.

Varios agentes de acilación (por ejemplo, carbodiimidas, N-metilimidazoles y similares) y/u otros derivados de Fórmula XI (por ejemplo, ésteres activados, anhídridos mixtos, aciltriazenas, fosfatos activados, ésteres organofosforados y similares) son adecuados para su uso en la reacción de acilación. En determinadas realizaciones de los métodos desvelados anteriormente, X¹ es halógeno. En algunas realizaciones, X¹ es cloro.

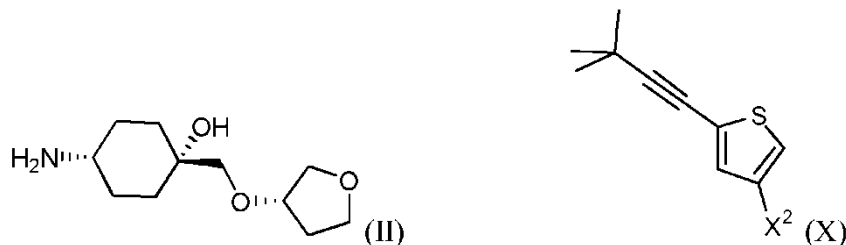
En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un proceso para producir un compuesto de Fórmula III:

15



llamado 5-(3,3-dimetilbutin-1-il)-3-[(cis-4-hidroxi-4-[(3S)-tetrahidrofurano-3-iloxi]metil]ciclohexil)amino]tiofeno o una sal del mismo, que comprende poner en contacto un compuesto de Fórmula II, llamado (cis-4-hidroxi-4-[(3S)-tetrahidrofurano-3-iloxi]metil]ciclohexil)amina o una sal del mismo, con un compuesto de Fórmula X:

20



en la que:

25

X² se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, triflato y -B(OY)₂, en el que cada Y es independientemente H o alquiloC₁₋₄, o dos grupos Y junto con los átomos a los que se unen forman un anillo de 5 a 6 miembros,

en condiciones de reacción de N-arilación para proporcionar el compuesto de Fórmula III o una sal del mismo.

Otros varios agentes de N-arilación también son adecuados para su uso en la reacción de N-arilación. Ejemplos no limitantes incluyen compuestos de organoboro cíclicos, tales como boroxinas, boronatos y similares. En determinadas realizaciones de los métodos desvelados anteriormente, X² es halógeno. En algunas realizaciones, X² es bromo.

35

En una realización, las condiciones de reacción de N-arilación de la divulgación comprende un catalizador. En una realización adicional, el catalizador es un catalizador a base de paladio, platino o cobre. En otra realización, el catalizador se selecciona entre el grupo que consiste en cloruro de cobre (I), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), cloruro de cobre (II), bromuro de cobre (I), bromuro de cobre (II), acetato de cobre (I), acetato de cobre (II), acetilacetona de cobre (II), trifluorometanosulfonato de cobre (I), trifluorometanosulfonato de cobre (II), tiofeno-2-carboxilato de cobre (I) y yoduro de cobre (I).

40

En otra realización, las condiciones de reacción de N-arilación de la divulgación comprenden adicionalmente un ligando. En una realización adicional, el ligando se selecciona entre el grupo que consiste en 5-(di-terc-butilfosfino)-1',3',5'-trifenil-1'H-[1,4']bipirazol, 2-(di-terc-butil-fosfino)-1-fenil-1H-pirrol, 2-(di-terc-butilfosfino)-1-(2-metoxifenil)-1H-pirrol, acetilacetona, acetilciclohexanona, isobutilciclohexanona, N¹,N²-dimetilciclohexano-1,2-diamina, L-prolina, BINAP y N,N-dietilsalicilamida.

45

En otra realización, las condiciones de reacción de N-arilación de la divulgación comprende adicionalmente una base. Las bases a modo de ejemplo incluyen hidróxidos de metal, carbonatos, alcóxidos y similares. En determinadas realizaciones, la base se selecciona entre el grupo que consiste en hidróxido de potasio hidróxido de sodio, terc-amilato de sodio, carbonato de cesio, hidróxido de cesio, fosfato de potasio tribásico, terc-butóxido de sodio, metóxido de sodio y etóxido de sodio.

En determinadas realizaciones, las condiciones de reacción de N-arilación de la divulgación comprende adicionalmente un catalizador de transferencia de fase. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el catalizador de transferencia de fase es bromuro de cetiltrimetil amonio.

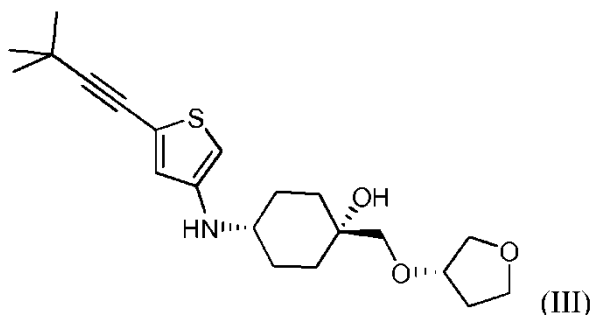
En los métodos desvelados anteriormente, el compuesto de Fórmula II puede ser cualquier forma que incluya el compuesto de Fórmula II, tal como la base libre o una sal del mismo. Por consiguiente, en algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula II es la base libre. En otra realización, el compuesto de Fórmula II es una sal. Los ejemplos no limitantes de sales de Fórmula II incluyen tales sales como la sal del ácido clorhídrico o la sal del ácido (S)-mandélico. Por lo tanto, en algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula II es la sal del ácido (S)-mandélico del mismo.

Los intermedios en el proceso para la síntesis de Fórmula I puede usarse en la siguiente etapa con o sin purificación. Los medios convencionales de purificación incluyen recristalización, cromatografía (por ejemplo, adsorbente, intercambio iónico y HPLC) y similares.

En algunas realizaciones, los medios de purificación pueden incluir resolución quiral para incrementar la pureza enantiomérica de uno o más intermedios en el proceso para la síntesis de Fórmula I y/o Fórmula I. Tales métodos pueden incluir por ejemplo, cristalización, un agente de resolución quiral y/o cromatografía quiral. Por ejemplo, en algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula I pueden purificarse adicionalmente mediante cristalización con alcaloides cinchona.

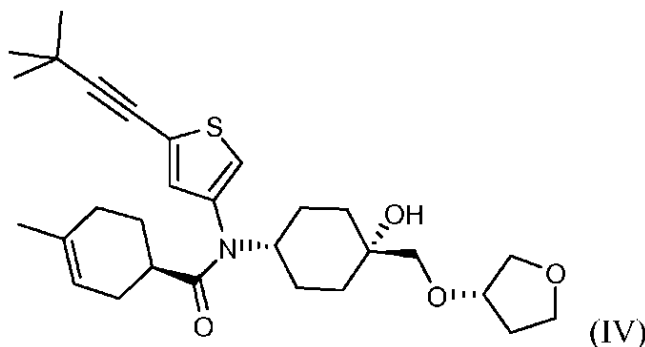
Compuestos

En otras realizaciones, la divulgación proporciona compuestos intermedios que son útiles en los procesos descritos en el presente documento. Por lo tanto, por ejemplo, una realización es un compuesto de Fórmula III:



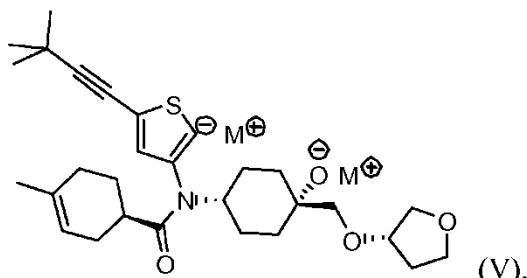
llamado 5-(3,3-dimetilbutin-1-il)-3-[(cis-4-hidroxi-4-[(3S)-tetrahydrofurano-3-iloxi]metil]ciclohexil)amino]tiofeno o una sal del mismo.

En otra realización, la divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IV:



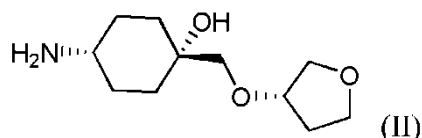
llamado 5-(3,3-dimetilbutin-1-il)-3-[(cis-4-hidroxi-4-[(3S)-tetrahydrofurano-3-iloxi]metil]ciclohexil)[(1R)-4-metilciclohex-3-en-1-il]carbonil]amino]tiofeno o una sal del mismo.

En otra realización, la divulgación proporciona un compuesto de Fórmula V:

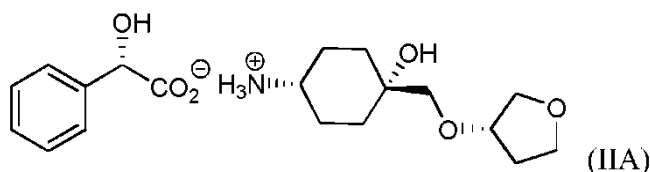


- 5 llamado sal metálica de 5-(3,3-dimetilbutin-1-il)-3-[[cis-4-hidroxi-4-[[3(S)-tetrahidrofurano-3-iloxi]metil]ciclohexil]{{(1R)-4-metilciclohex-3-en-1-il]carbonil}amino]tiofeno, en el que cada M es independientemente un metal. En algunas realizaciones, el metal es litio, potasio o sodio. En determinadas realizaciones, el metal es litio. En determinadas realizaciones, cada M representa el mismo metal. En otras realizaciones, pueden usarse diferentes bases y/o reactivos organometálicos para desprotonar el grupo hidroxilo y el tiofeno en la Fórmula IV para
 10 proporcionar la Fórmula V, cada M puede representar un metal diferente. En tales casos, ejemplos de metales adecuados incluyen litio, potasio sodio, haluros de magnesio, haluros de cinc, etc.

En otra realización, la divulgación proporciona un compuesto de Fórmula II:



- 15 llamado (cis-4-hidroxi-4-1[[3(S)-tetrahidrofurano-3-iloxi]metil]ciclohexil)amina o una sal del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula II es la base libre. Sin embargo, en otras realizaciones, el compuesto de Fórmula II es una sal. Se contemplan diversas sales en el presente documento, que incluyen pero no se limitan a las
 20 sal del ácido clorhídrico o la sal del ácido (S)-mandélico de Fórmula II. En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula II es la sal del ácido (S)-mandélico del mismo, representado por la Fórmula IIA:



- 25 llamada sal de (S)-mandelato de (cis-4-hidroxi-4-[[3(S)-tetrahidrofurano-3-iloxi]metil]ciclohexil)amonio o una sal del mismo.

También se proporcionan co-formadores y/o co-cristales de una de las Fórmulas desveladas en el presente documento. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula II puede formar un co-cristal, tal como
 30 el co-cristal del ácido (cis-4-hidroxi-4-[[3(S)-tetrahidrofurano-3-iloxi]metil]ciclohexil)amina (S)-mandélico.

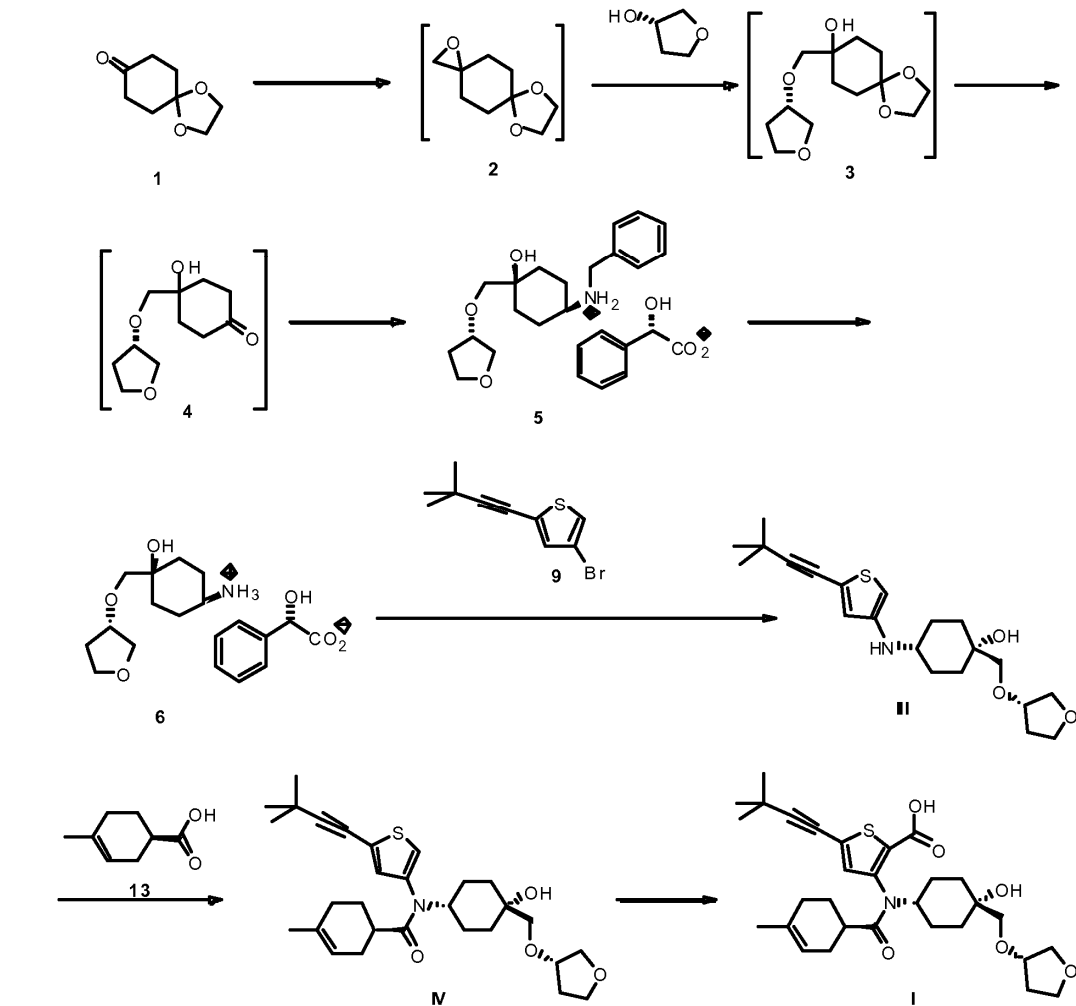
El alcance de la presente divulgación no se limita por las realizaciones específicas desveladas en los ejemplos, que se pretende que sean ilustraciones de unas pocas realizaciones de la divulgación, ni la divulgación está limitada por ninguna realización que sea funcionalmente equivalente dentro del alcance de esta divulgación. De hecho, diversas
 35 modificaciones de la divulgación además de las mostradas y descritas en el presente documento resultarán evidentes para los expertos en la materia y se pretende que están dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Para este fin, debe tenerse en cuenta que uno o más átomos de hidrógeno o grupos metilo pueden omitirse de las estructuras dibujadas consistentes con la notación taquigráfica aceptada de tales compuestos orgánicos, y que un experto en la materia de la química orgánica apreciará fácilmente su presencia.

40 Ejemplos

Los compuestos de la divulgación pueden prepararse usando métodos desvelados en el presente documento y modificaciones rutinarias de los mismos que serán evidentes dada la divulgación del presente documento y métodos
 45 bien conocidos en la técnica. Pueden usarse métodos sintéticos convencionales y bien conocidos además de las enseñanzas del presente documento. La síntesis de los compuestos descritos en el presente documento, puede conseguirse como se describe en los siguientes ejemplos. En caso de estar disponible, los reactivos pueden obtenerse comercialmente, por ejemplo de Sigma Aldrich u otros suministradores químicos. A menos que se indique

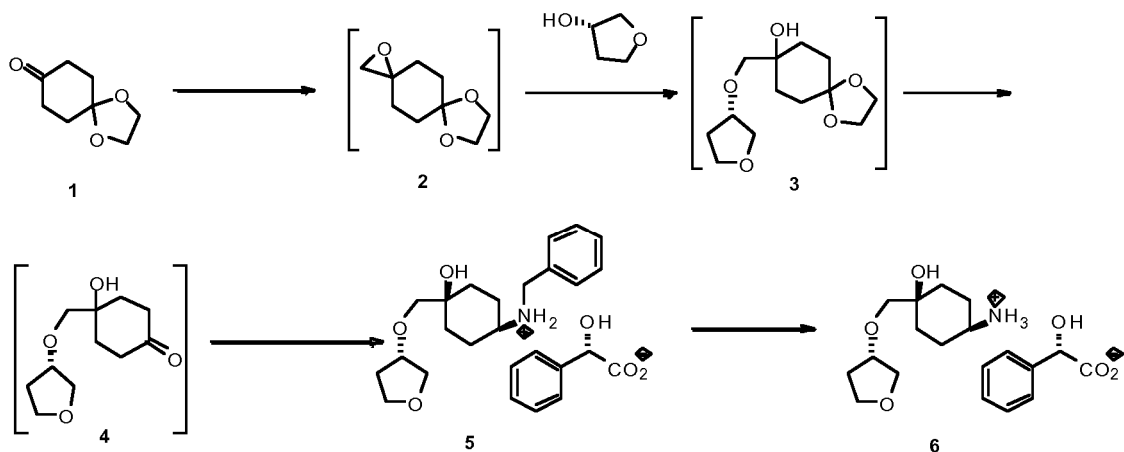
lo contrario, los materiales de partida para las siguientes reacciones pueden obtenerse a partir de fuentes comerciales.

Ejemplo 1: Preparación de ácido 5-(3,3-Dimetilbutin-1-il)-3-[(cis-4-hidroxi-4-[(3S)-tetrahidrofurano-3-iloxi]metil]ciclohexil)[[(1R)-4-metilciclohex-3-en-1-il]carbonil]amino]tiofeno-2-carboxílico (I)



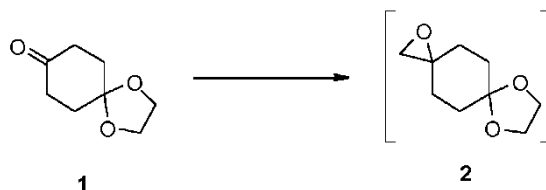
I. Síntesis de los materiales de partida:

10 **A. Epoxidación, eterificación, descetalización, aminación reductora y desprotección para proporcionar el intermedio 6:**



15

i. Epoxidación para preparar el intermedio 2:



5 La epoxidación de **1** para proporcionar **2** se realizó usando el siguiente procedimiento. Cargar terc-butóxido de litio (1,14 kg, 1,1 eq.) y yoduro de trimetilsulfoxonio (3,12 kg, 1,1 eq.) a un reactor de 70 l inerte con la temperatura de camisa ajustada a 23 °C. Se cargó DMSO (13,8 kg) y mezclar vigorosamente los contenidos entre 20 y 25 °C durante una hora. Cargar 1,4-ciclohexanodiona monoetilen acetal (**1**) (2,02 kg, 1,0 eq.) al reactor. Una vez que se completa la reacción, cargar el reactor con salmuera (18 l, 15 % en peso) a una velocidad para asegurar que la temperatura de reacción no exceda de 40 °C. Extraer la salmuera homogénea que contiene la mezcla de reacción con MTBE (3 x 30 kg) y combinar el producto que contiene los orgánicos. Concentrar los orgánicos combinados mediante destilación a presión ambiental. Destilar el MTBE a 5 volúmenes (10 l) para proporcionar una solución de **2** en MTBE.

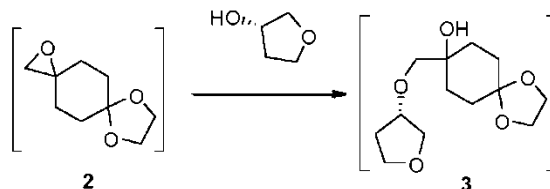
15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,02 - 3,91 (m, 4H), 2,67 (s, 2H), 1,95 - 1,83 (m, 4H), 1,81 - 1,72 (m, 2H), 1,60 - 1,53 (m, 2H).

Sin embargo, las alternativas a los reactivos de epoxidación y/o condiciones de reacción que se acaban de describir también se abarcan en la presente divulgación.

20 Por ejemplo, el reactivo de epoxidación puede ser cloruro de trimetilsulfoxonio, yoduro de trimetilsulfonio o cloruro de tri-metilsulfonio; la base puede ser terc-amilato de potasio, terc-butóxido de litio, terc-butóxido de sodio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, o hidróxido de potasio; el disolvente puede ser metil terc-butil éter, 2-metiltetrahidrofurano, diclorometano o DMF; y/o la temperatura puede estar entre aproximadamente 0 a aproximadamente 40 °C.

25 También es posible, de acuerdo con otras realizaciones, epoxidizar **1** en otros reactivos de epoxidación, tal como dibromometano con n-butillitio en tetrahidrofurano.

ii. Eterificación para preparar el intermedio 3:



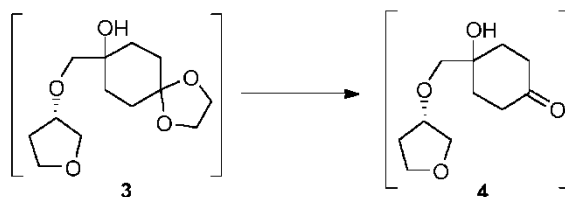
35 La eterificación de **2** para proporcionar **3** se realizó usando el siguiente procedimiento. Cargar la solución de **2** en MTBE, (S)-tetrahidrofurano-3-ol (1,25 kg, 1,1 eq.), y terc-butóxido de potasio (1,59 kg, 1,1 eq.) a un reactor de 70 l inerte y calentar los contenidos de 55 60 °C. Tras completarse la reacción, enfriar los contenidos del reactor a temperatura ambiente para proporcionar una solución de **3** en MTBE.

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,19 - 4,09 (m, 1H), 4,00 - 3,66 (m, 8H), 3,27 (dd, J = 20,1, 8,8 Hz, 2H), 2,04 - 1,84 (m, 6H), 1,76 - 1,68 (m, 2H), 1,67 - 1,50 (m, 2H).

Sin embargo, las alternativas a los reactivos de eterificación y/o condiciones de reacción que se acaban de describir también se abarcan en la presente divulgación.

45 En otras realizaciones, las bases alternativas son adecuadas en la reacción anterior, tales como terc-amilato de potasio, terc-butóxido de litio, terc-butóxido de sodio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, hidróxido de potasio, metal de potasio y de sodio o carbonato de cesio. También son adecuados otros disolventes, tales como tetrahidrofurano, sulfóxido de dimetilo, diclorometano tolueno, 2-metiltetrahidrofurano. Las temperaturas aceptables pueden variar de aproximadamente 10 a aproximadamente 70 °C.

iii. Descetalización para preparar el intermedio 4:

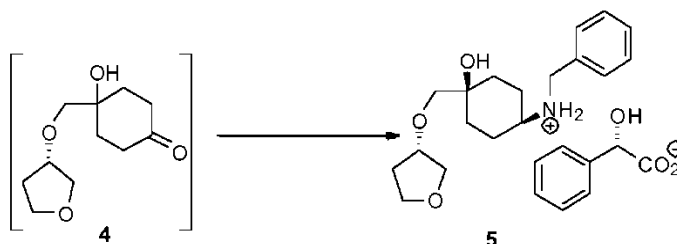


5 La desprotección de **3** para proporcionar **4** se consiguió de acuerdo con el siguiente procedimiento. Se cargó HCl (13,3 l, 1,5 N) al reactor que contenía una solución de **3** en MTBE (2,4 kg, 11,1 mmol). Mezclar la mezcla de reacción bifásica entre 18 y 25 °C. Una vez que se completa la reacción, detener la agitación y separar las dos fases. Extraer la fase acuosa con CH₂Cl₂ (2 x 20 l). Combinar las fases orgánica en el reactor. Cargar NaHCO₃ acuoso (15 l, 7,5 % en peso) y mezclar durante 1 hora, dejar que se asiente y dividir las fases. Retornar la fase orgánica al reactor. Concentrar los orgánicos a 5 vol (10 l). Cargar 12 l de etanol y concentrar a 8,5 l para proporcionar **4** como una solución en EtOH.

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,17 (m, 1H), 3,95-3,75 (m, 4H), 3,35 (AB, 2H), 2,74 (td, J = 13,6, 6,7 Hz, 2H), 2,10-1,97 (m, 5H), 1,71 (td, J = 13,6, 6,7 Hz, 2H).

15 Sin embargo, las alternativas a los reactivos y/o condiciones de reacción que se acaban de describir también se abarcan en la presente divulgación. Por ejemplo, además de ácido clorhídrico, el catalizador de descetalización puede ser ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético, ácido bromhídrico, ácido trifílico, ácido p-toluenosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido metanosulfónico, tosilato de piridinio o ácido acético. También pueden emplearse disolventes y combinaciones de disolventes adicionales. Estos incluyen tetrahidrofurano, acetona, ácido acético y dioxano. Las temperaturas aceptables pueden variar de aproximadamente 10 a aproximadamente 45 °C.

iv. Aminación reductora para preparar el intermedio 5:



25 El intermedio **5** se preparó a partir del **4** usando bencilamina en los siguientes reactivos de aminación reductora y condiciones de reacción. Cargar la solución de EtOH del **4** al reactor de 70 l (7,84 kg, 30,3 % en peso, por RMN ¹H), y ajustar la temperatura de la camisa a 20 °C. Cargar Ti(OiPr)₄ (4,0 kg, 1,25 eq.) a un ritmo para mantener la temperatura de reacción por debajo de 30 °C. Cargar bencilamina (1,2 kg, 1,0 eq.) a una velocidad para mantener la temperatura de reacción por debajo de 35 °C. Agitar la mezcla de reacción durante 1 hora a 20 °C, después enfriar la mezcla de reacción a -4 °C. Disolver borohidruro de sodio (210 g, 0,5 eq.) en EtOH (5,8 l) y cargar a la mezcla de reacción a una velocidad para mantener una temperatura de la reacción de no más de 0 °C. Después de 1 hora, añadir el 20 % en peso de una solución de citrato de trisodio (38 l) y 4-metilpentan-2-ona (MIBK, 19,2 l) y ajustar la temperatura de la camisa a 20 °C. Agitar la mezcla vigorosamente durante 30 minutos y asentar las capas. Descargar la capa acuosa y lavar la fase orgánica con NaCl al 15 % en peso (19 l). Concentrar la fase orgánica a presión reducida hasta un aceite. Cargar MIBK (7,1 l, 3 vol) y el filtro de refinamiento de la solución turbia a través de un filtro de 0,6 micrómetros. Transferir el filtrado al reactor de 70 l reactor y cargar ácido (S)-mandélico (1,7 kg, 1,0 eq.) seguido de una pequeña cantidad de cristal de siembra. Dejar en reposo la suspensión durante al menos 1 hora, y después añadir MTBE (9,6 l, 4 vol) durante 15 minutos. Filtrar la suspensión y lavar la torta con 8,7 l 2/1 MIBK/MTBE. Secar el sólido en horno de vacío para proporcionar **5** en forma de un sólido de color blanco.

45 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,60 - 7,38 (m, 7H), 7,32 - 7,18 (m, 3H), 4,21 - 4,09 (m, 3H), 3,89 - 3,71 (m, 4H), 3,34 - 3,19 (m, 2H), 3,12 - 2,97 (m, 1H), 2,34 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 1,96 (ddd, J = 46,9, 24,1, 3,7 Hz, 2H), 1,85 - 1,65 (m, 4H), 1,51 (td, J = 13,7, 3,7 Hz, 2H).

45 Sin embargo, las alternativas a los reactivos de aminación reductora y/o condiciones de reacción a las que se acaban de describir también se abarcan en la presente divulgación.

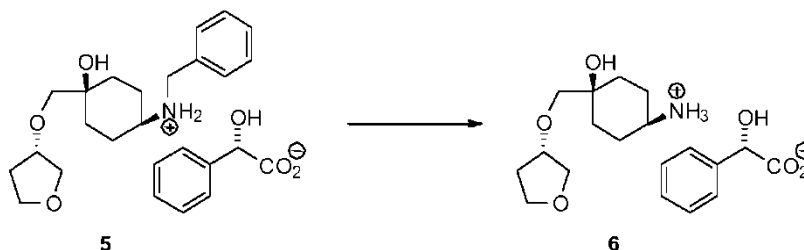
50 Por ejemplo, pueden usarse reactivos de aminación reductora alternativos, que incluyen pero no se limitan a, tetraetóxido de titanio. Además de borohidruro de sodio, también pueden emplearse otros reductores, tales como cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, borohidruro de litio, borohidruro de potasio, hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio de sodio, hidruro de tri-terc-butoxialuminio de litio, tri-metoxiborohidruro de sodio y tri-(2-

etilhexanoiloxi)borohidruro de sodio.

Otros disolventes y combinaciones de disolventes son adecuados para la aminación reductora. Por ejemplo, estos incluyen isopropanol, metanol, diclorometano, dicloroetano, tetrahidrofurano, metil terc-butil éter, acetonitrilo, tolueno y dimetil acetamida.

Las temperaturas aceptables pueden variar de aproximadamente -15 a aproximadamente 25 °C, aunque son típicamente de -4 a aproximadamente 5 °C.

10 v. Hidrogenolisis para preparar el intermedio 6:



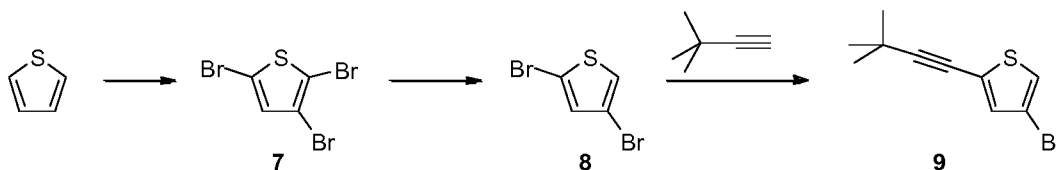
La desprotección de **5** para proporcionar **6** se realizó usando el siguiente procedimiento. Cargar **5** (2,20 kg, 1 eq.) y Pd(OH)₂/C (0,12 kg, base al 20 % en peso seco, 0,02 eq.) a un reactor de 70 l. Inertizar el reactor y cargar MeOH (25,8 l, 10 vol) y formiato amónico (1,52 kg, 5,0 eq.). Calentar los contenidos del reactor a 48 - 50 °C en presión de nitrógeno positiva y agitar. Cuando se completa la reacción, enfriar la mezcla de reacción de 18 a 25 °C, y filtrar la mezcla de reacción para retirar los sólidos. Intercambio de disolvente a través de destilación a presión reducida a isopropanol (IPA) dirigido a un volumen final de 12 l (5 vol). Filtrar la suspensión y lavar la torta con IPA (4 l, 2 vol). Secar el sólido en un horno de vacío a 40 °C para obtener **6** en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,50 - 7,42 (m, 2H), 7,33 - 7,15 (m, 3H), 4,15 - 4,06 (m, 1H), 3,92 - 3,59 (m, 4H), 3,37 - 3,13 (m, 4H), 2,94 (td, J = 10,7, 5,6 Hz, 1H), 1,97 (td, J = 7,7, 4,4 Hz, 2H), 1,87 - 1,59 (m, 7H), 1,55 - 1,39 (m, 2H).

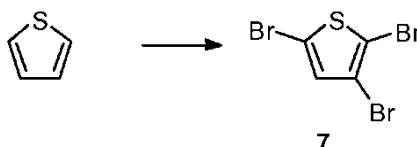
Sin embargo, las condiciones de desprotección alternativas a las que se acaban de describir también se abarcan en la presente divulgación. Por ejemplo, puede usarse cualquier catalizador de paladio adecuado (por ejemplo, hidróxido de paladio sobre carbono o paladio sobre carbono); puede usarse cualquier fuente de hidrógeno adecuada (por ejemplo, formiato amónico, ácido fórmico, gas de hidrógeno, trietilformiato amónico, ciclohexeno, etc.); las temperaturas pueden variar de aproximadamente 20 a aproximadamente 50 °C; y el disolvente puede ser cualquier disolvente adecuado (por ejemplo, metanol, etanol, tetrahidrofurano, etc.).

B. Síntesis del intermedio 9:

1. Bromación, desbromación y alquilación para proporcionar el intermedio 9:



i. Bromación para preparar el intermedio 7:

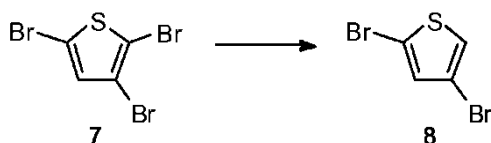


El tiofeno se bromó para proporcionar 7 de acuerdo con el siguiente procedimiento. Se cargó un reactor con una solución de ácido bromhídrico acuoso (47,6 %, 125,0 kg, 5 eq.). Se añadió tiofeno (12,5 kg, pureza del 99 %, 1 eq.) al mismo a 25-30 °C. Se añadió bromuro de tetrabutilamonio (0,625 kg, 0,13 eq.) a la masa de reacción. La masa de reacción se calentó a 50-55 °C. Se añadió a la masa de reacción una solución acuosa al 50 % de peróxido de hidrógeno (31,3 kg, 3,1 eq.) durante 10 h manteniendo la temperatura en el intervalo de 50-55 °C. Después, la masa de reacción se calentó a 70-75 °C. Después de completarse la reacción, la masa de reacción se enfrió a 20-25 °C y se lavó con una solución al 20 % de metabisulfito de sodio (17 l), solución 2 N de hidróxido de sodio (62 l) y el producto en bruto se sometió a destilación fraccional para proporcionar 2,3,5-tribromotiofeno. Las propiedades

espectrales de esta molécula son consistentes con el material disponible en el mercado.

Sin embargo, también pueden emplearse reactivos y/o condiciones de reacción alternativos a los desvelados anteriormente en la reacción de bromación. Por ejemplo, pueden usarse reactivos de bromación, tales como bromo, bromato de sodio y ácido sulfúrico o N-bromosuccinimida. Los disolventes alternativos incluyen tetracloruro de carbono, cloroformo, ácido acético diclorometano o DMF; y las temperaturas aceptables varían de aproximadamente -78 a 75 °C.

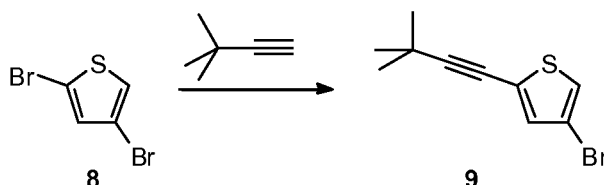
ii. Desbromación para preparar el intermedio 8:



La desbromación selectiva de 7 proporciona 8 de acuerdo con el siguiente procedimiento. Se cargó sulfóxido de dimetilo (DMSO, 330 l) al reactor. Se cargó 2,3,5-tribromotiofeno (33 kg, 1,0 eq.) a la masa de reacción en agitación. La masa de reacción se enfrió a 15-20 °C. Se cargó en lotes borohidruro de sodio (7,8 kg, 2,0 eq.) a la masa de reacción en 2,0 h manteniendo la temperatura de 15 a 20 °C. La masa de reacción se calentó de 20 a 25 °C y se mantuvo hasta que se completó la reacción. La masa de reacción se inactivó en agua (660 l) de 10 a 15 °C y el producto se extrajo en tolueno (5 x 165 l). La capa orgánica combinada se lavó con agua (165 l). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro (8,0 kg) y se concentró a presión reducida por debajo de 50 °C para producir 2,4 dibromotiofeno. Las propiedades espectrales de esta molécula son consistentes con el material disponible en el mercado.

Sin embargo, también pueden emplearse reactivos y/o condiciones de reacción alternativas a las desveladas en la reacción de desbromación. Por ejemplo, pueden utilizarse reductores, tales como borohidruro de litio, borohidruro de potasio, butillitio, cinc, magnesio o acetato de plomo (II). Otros disolventes adecuados para la reacción de desbromación incluyen tetrahidrofurano, dietiléter, ácido acético agua o diclorometano. Las temperaturas aceptables pueden variar de aproximadamente -78 a aproximadamente 77 °C.

iii. Alquilación para proporcionar el intermedio 9:

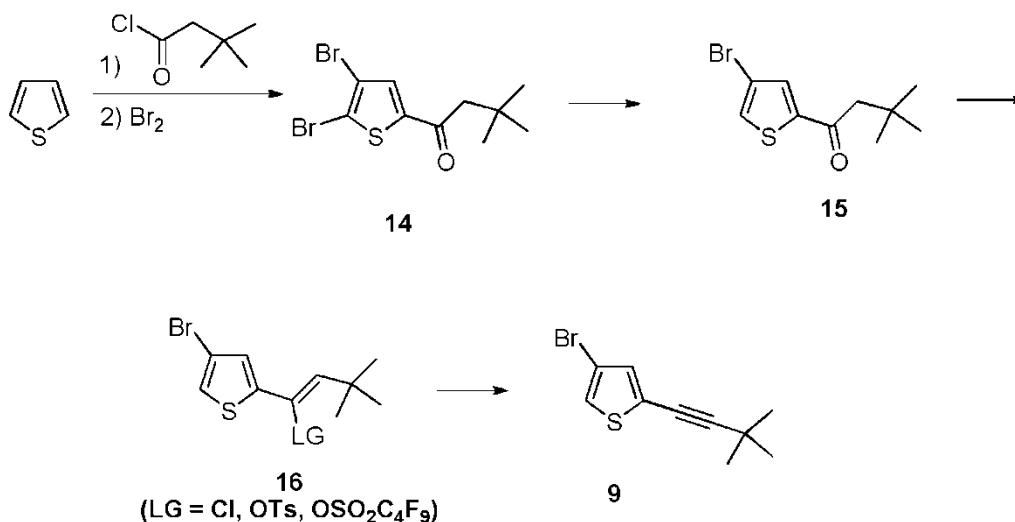


La alquilación de 8 para proporcionar 9 se realizó usando el siguiente procedimiento. Se evacuó un reactor y se lavó abundantemente con nitrógeno (extra puro). Se cargaron dimetil formamida (560 l) y 2,4-dibromotiofeno (37,5 kg, 1,0 eq.) al reactor. La masa de reacción se enfrió a 20-25 °C. Se cargó un complejo de cloruro de paladio bis trifenil fosfina (3 kg, 0,03 eq.) a la masa de reacción seguida de yoduro de cobre (1,6 kg, 0,06 eq.), t-butil acetileno (13,0 kg, 1,1 eq.) y trietilamina (43 kg, 3,0 eq.). El reactor se lavó abundantemente de nuevo con nitrógeno y se presurizó con 0,50 kg de presión de nitrógeno (extra puro). La masa de reacción se calentó a 25-30 °C y se agitó hasta la finalización de la reacción (aprox. 6 h). La masa de reacción se filtró y la torta de filtro se lavó con dimetil formamida (37,5 l). El filtrado se concentró a presión reducida a una temperatura por debajo de 50 °C. El residuo se disolvió en heptano (187,5 l) de 25 a 30 °C. Los sólidos se retiraron por filtración y se lavaron con heptano (3 x 56 l). El filtrado se lavó sucesivamente con una solución al 5 % de amoníaco y una solución saturada de NaCl. La capa orgánica se secó adicionalmente sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío a una temperatura por debajo de 70 °C. El aceite en bruto se purificó por destilación fraccional para proporcionar 9.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,00 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 1,26 (s, 9H).

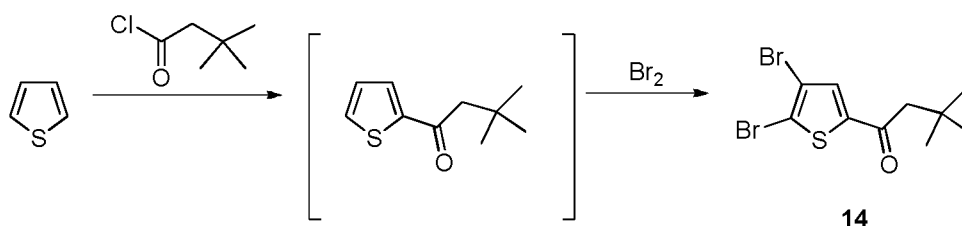
Sin embargo, también pueden emplearse reactivos y condiciones de reacción alternativas a las desveladas en la reacción de alquilación. Por ejemplo, pueden emplearse reactivos, tales como morfolina, diisopropilamina, piperidina o pirolidina, catalizadores, tales como acetato de paladio (II) y trifenilfosfina o tetraquis(trifenilfosfina)paladio, disolventes, tales como benceno, tetrahidrofurano, N-metilpirolidinona o pirolidina, y temperaturas que varían de aproximadamente 20 a aproximadamente 70 °C.

2. Acilación/bromación, desbromación formación de cloruro de vinilo, deshidrocloración para proporcionar el intermedio 9:



5

i. Acilación/Bromación para preparar el intermedio 14



10 El tiofeno se aciló y se bromó para proporcionar **14** de acuerdo con el siguiente procedimiento. Un recipiente de
 reacción se cargó con AlCl_3 (36,7 g, 275 mmol, 2,2 eq.) y diclorometano (DCM) (50 ml, 5 ml/g). Los contenidos
 resultantes se enfriaron de -5°C a 0°C y se añadió una solución de cloruro de 3,3-dimetilbutirilo (19,1 ml, 138 mmol,
 1,1 eq.) en DCM (50 ml, 5 ml/g) mientras que se mantenía la temperatura del contenido por debajo de 10°C .
 15 Después de agitar durante 15 minutos, se añadió una solución de oftiofeno (10 ml, 125 mmol, 1,0 eq.) en DCM
 (50 ml, 5 ml/g) mientras que se mantenía la temperatura del contenido por debajo de 10°C . La mezcla de color rojo
 resultante se agitó hasta la finalización de la reacción según se controló por HPLC. Después, se añadió lentamente
 bromo (14 ml, 275 mmol, 2,2 eq.) durante 2 horas. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la
 finalización según se controló por HPLC. La mezcla de reacción se transfirió a un recipiente que contenía agua
 20 enfriada con hielo (200 ml; 20 ml/g), se aclaró con DCM (25 ml, 2,5 ml/g) y agua (25 ml, 2,5 ml/g), se agitó durante 1
 hora y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con NaOH ac. 1 M (100 ml, 10 ml/g) y NaCl ac. al 15 %
 (100 ml, 10 ml/g) y se secó sobre MgSO_4 . Después de la filtración para retirar el agente de secado, la capa orgánica
 se concentró al vacío a un volumen de ~ 100 ml (~ 10 ml/g), se co-evaporó al vacío con alcohol isopropílico (IPA)
 (100 ml) y el volumen final se ajustó a ~ 100 ml (~ 10 ml/g). Después, se añadió un cristal de siembra de dibromuro **4**
 (10 mg, 1 mg/g). Después de agitar durante 1 hora, se añadió agua (25 ml, 2,5 ml/g) durante 15 minutos y la mezcla
 25 se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente seguido de 1 hora de 0°C a 5°C . Los sólidos se recogieron por
 filtración, se aclararon con el filtrado y con IPA ac. al 50 % (20 ml, 2 ml/g) y se secaron a 35°C en un horno de vacío
 para proporcionar dibromuro **14** (35,4 g, rendimiento del 83 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,45 (s, 1H), 2,67 (s, 2H), 1,05 (s, 9H).

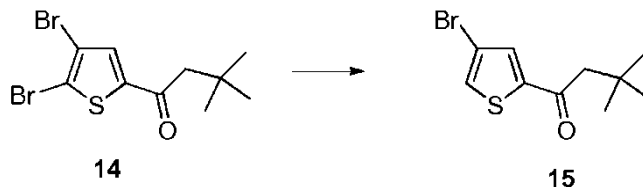
30

Sin embargo, también pueden emplearse reactivos y condiciones de reacción alternativas a las desveladas
 anteriormente. En la reacción de acilación por ejemplo, pueden emplearse reactivos, tales como hexafluorofosfato de
N-butil-*N*-metilimidazolio, 3,3-dimetilbutanoico anhídrido, cloruro de indio (III), ácido 3,3-dimetilbutanoico,
 trifluorometanosulfónico anhídrido, ácido fosfórico, triflato de estaño (II), triflato de iterbio (III), triflato de cinc, ácido
 35 trifluoroacético, butillitio, cloruro de estaño (IV), pentóxido de fósforo, cloruro de estaño (II), cloruro de cinc (II),
 eterato de trifluoruro de boro, diisopropilamida de litio o cloruro de titanio (IV), disolventes tales como tetracloruro de
 carbono, tetracloroetileno, nitrometano, ácido trifluoroacético, nitrobenzono, éter dietílico, benceno, pentano o
 tetrahidrofurano y temperaturas que varían de aproximadamente -20 a aproximadamente 115°C . En la reacción de
 bromación por ejemplo, pueden emplearse reactivos, tales como ácido bromhídrico, bromuro de sodio, bromato de
 40 sodio, ácido sulfúrico, *N*-bromosuccinimida, tricloruro de aluminio, acetato de potasio, bromato de
 benciltrimetilamonio, cloruro de cinc o 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidatoína, disolventes, tales como agua, éter dietílico,

cloroformo, etanol, dicloroetano, ácido acético dimetilformamida, tetrahidrofurano, ácido trifluoroacético, tetracloruro de carbono o ciclohexano, y temperaturas que varían de aproximadamente 0 a aproximadamente 100 °C.

ii. Desbromación para preparar el intermedio **14**

5



El intermedio **14** se desbromó para proporcionar **15** de acuerdo con el siguiente procedimiento. Un recipiente de reacción se cargó con dibromuro **14** (35,0 g, 103 mmol), polvo de cinc (7,07 g, 108 mmol, 1,05 eq.) y agua (210 ml, 6 ml/g). A la suspensión resultante se le añadió AcOH (52,5 ml, 1,5 ml/g). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C hasta la finalización de la reacción según se controló por HPLC. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron hexanos (175 ml, 5 ml/g). Después de agitar durante 15 minutos, las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con NaOH ac. 1 N (175 ml, 5 ml/g) Y NaCl ac. al 15 % (175 ml, 5 ml/g) se pasaron a través de un agente de filtro (17,5 g, 0,5 g/g), se aclararon con hexanos (35 ml, 1 ml/g) se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron to ~70 ml (~2 ml/g) al vacío. A la suspensión resultante se le añadió isopropanol (IPA, 70 ml, 2 ml/g) y la solución se concentró a ~70 ml (~2 ml/g) al vacío. La suspensión resultante se agitó para proporcionar una mezcla muy espesa. Los sólidos se recogieron por filtración y la torta de filtro se aclaró con el licor y IPA (35 ml, 1 ml/g). Los sólidos se secaron a 35 °C en un horno de vacío para proporcionar bromuro **15** (18,3 g, rendimiento del 68 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

10

15

20

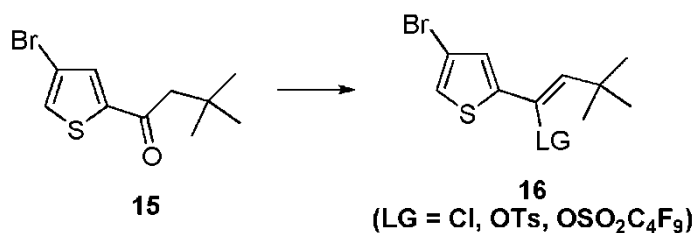
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,55 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 2,72 (s, 2H), 1,07 (S, 9H).

Sin embargo, también pueden emplearse reactivos y condiciones de reacción a las desveladas en la reacción de desbromación. Por ejemplo, pueden emplearse reductores, tales como borohidruro de sodio, borohidruro de potasio, bromuro de etilmagnesio, butillitio, complejo de cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio, bromuro de orisopropilmagnesio, reactivos de reducción, tales como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), yodo, acetato de paladio (II), ortrifetilfosfina, disolventes tales como acetonitrilo, éter dietílico, sulfóxido de dimetilo, hexano, tetrahidrofurano o etanol, y temperaturas que varían de aproximadamente -70 a aproximadamente 100 °C.

25

iii. Preparación del intermedio **16**:

30



El intermedio **16** (en el que LG=Cl) se proporcionó a partir de **15** de acuerdo con el siguiente procedimiento. Un recipiente de reacción se cargó con bromuro **15** (2,61 g, 10 mmol) y acetato de isopropilo (IPAc, 60 ml). La solución resultante se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente y después se añadió pentacloruro de fósforo (16,7 g, 80 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas y se inactivó en una mezcla vigorosamente agitada de una solución 1 M de carbonato de sodio (100 ml), hielo (100 g) e IPAc (100 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con IPAc (50 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (100 ml), salmuera (100 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La solución orgánica se concentró *al vacío* para proporcionar un líquido (5 g). El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, hexano como eluyente) para proporcionar cloruro de vinilo **15** (1,53 g, rendimiento del 55 %) en forma de un aceite.

35

40

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,12 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 1,26 (S, 9H).

45

Como alternativa, se proporcionó **16** (en el que LG=OTs) a partir de **15** de acuerdo con el siguiente procedimiento. Un recipiente de reacción se cargó con **15** (1,31 g, 5 mmol) y THF (30 ml). La solución resultante se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente y después se añadió hidruro de sodio (400 mg, 10 mmol, dispersión de aceite al 60 %). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó a esta temperatura durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió de -5 °C a 0 °C y se añadió p-toluenosulfónico anhídrido (1,80 g, 5,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 10 minutos y después se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó hasta la finalización según se controló por HPLC, momento en el cual la reacción se transfirió en una mezcla vigorosamente agitada de tampón fosfato 0,25 M a pH 4 (100 ml) y hielo (100 g) y se extrajo con

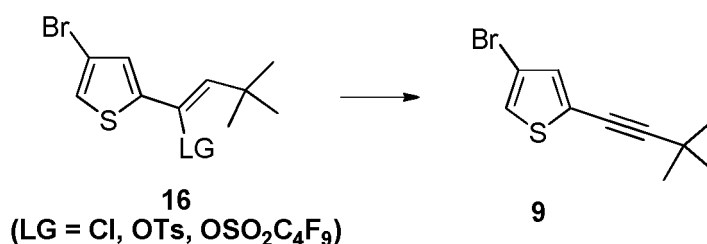
50

acetato de etilo (100 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml), salmuera (100 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró *al vacío* y el residuo se trituró en hexano frío (50 ml). Los sólidos se recogieron por filtración y se secaron en un horno de vacío durante una noche sin calentar para proporcionar 4-bromo-2-(1-cloro-3,3-dimetilbut-1-enil)tiofeno (1,40 g, rendimiento del 67 %) en forma de un sólido de color castaño claro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,58 (d, 2H, J = 10,8), 7,21 (d, 2H, J = 10,8), 6,91 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 2,43 (s, 3H) 1,26 (s, 9H).

Sin embargo, también pueden emplearse reactivos y condiciones de reacción alternativas a las desveladas anteriormente. Por ejemplo, pueden emplearse reactivos, tales como cloruro de acetilo, carbonato de bis(triclorometilo), cloruro de oxalilo, cloruro de fosforilo, cloruro de cinc (II) o triflato de escandio (III), disolventes, tales como dicloroetano, acetato de etilo, diclorometano o dimetilformamida, y temperaturas que varían de aproximadamente 20 a aproximadamente 180 °C.

iv. Preparación del intermedio **9**:



El intermedio **9** se proporcionó a partir del **16** (en el que LG=Cl) de acuerdo con el siguiente procedimiento. Un matraz se cargó con cloruro de vinilo **16** (1,05 g, 3,76 mmol) y DMF (30 ml), se enfrió de -5 °C a 0 °C y se añadió *tert*-butóxido de potasio (422 mg, 3,76 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante dos horas, después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. El progreso de la reacción se controló para la finalización mediante HPLC. Si no se completó, los contenidos de la reacción se enfriaron y se añadió *tert*-butóxido de potasio fresco (422 mg, 3,76 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C hasta la finalización de la reacción según se controló por HPLC. La mezcla de reacción se transfirió en una mezcla vigorosamente agitada de tampón fosfato 0,25 M a pH 4 (100 ml) y hielo (100 g), se extrajo con acetato de etilo (100 ml), se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 X 100 ml), salmuera (100 ml) y después se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró *al vacío* para proporcionar un líquido (2 g). El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, hexano como eluyente) para proporcionar **9** (710 mg, rendimiento del 78 %) en forma de un líquido transparente.

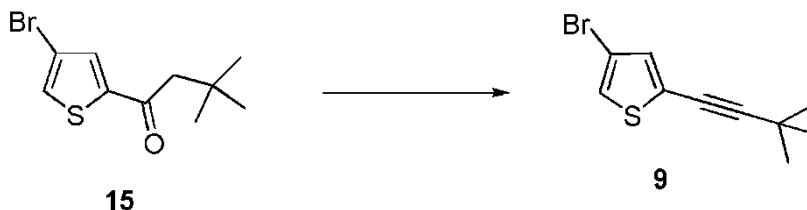
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,00 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 1,26 (s, 9H).

Como alternativa, se proporcionó **9** a partir de **16** (en el que LG=OTs) de acuerdo con el siguiente procedimiento. Un matraz se cargó con 4-bromo-2-(1-cloro-3,3-dimetilbut-1-enil)tiofeno (831 mg, 2 mmol) y tolueno (30 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que se formó una solución. La mezcla de reacción se enfrió de -5 °C a 0 °C y se añadió gota a gota una solución 1 N de bis(trimetilsilil)amida de litio (4 ml, 4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 10 minutos y se calentó a temperatura ambiente. La reacción se agitó hasta que se completó según se controló por HPLC, momento en el cual la mezcla de reacción se vertió en una mezcla vigorosamente agitada de tampón fosfato 0,25 M a pH 4 (100 ml) y hielo (100 g), y se extrajo con tolueno (100 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con tolueno (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml) y salmuera (100 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró *al vacío* y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, hexano como eluyente) para proporcionar **9** (240 mg, 49 %) en forma de un líquido transparente.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,00 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 1,26 (s, 9H).

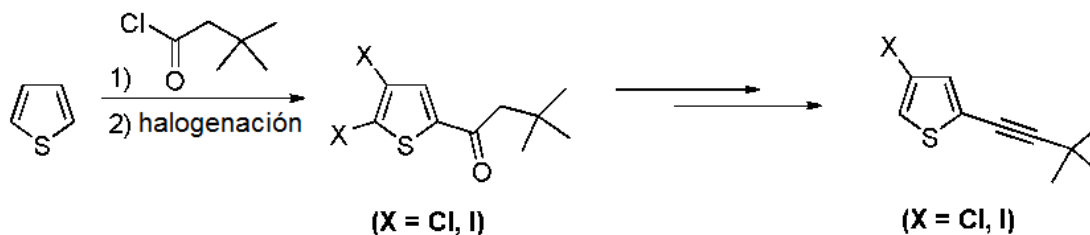
Sin embargo, también pueden emplearse reactivos y condiciones de reacción alternativas a las desveladas anteriormente para convertir **16** a **9**. Por ejemplo, pueden emplearse reactivos, tales como amida de sodio, indio (0), cinc (0), hidruro de sodio, carbonato de potasio, fluoruro de tetrabutilamonio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, *n*-butillitio, hexametildisilazano, carbonato de cesio, hidróxido de tetrabutilamonio, *tert*-butóxido de potasio, hexametildisilazida de litio, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, fluoruro de potasio, alumina, acetato de cesio, 18-Corona-6, bicarbonato de sodio, bisulfato de tetrabutilamonio, metóxido de sodio, diisopropilamida de litio, tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) o cloruro de tetrabutilamonio, disolventes tales como amoníaco, agua, tetrahidrofurano, dimetilformamida, metanol, dioxano, tolueno benceno, acetonitrilo, xileno, sulfóxido de dimetilo, *tert*-butanol, etanol, éter dietílico, 2-propanol o piridina, y temperaturas que varían de aproximadamente -70 a aproximadamente 138 °C.

v. Preparación del intermedio **9** a partir del intermedio **15**:



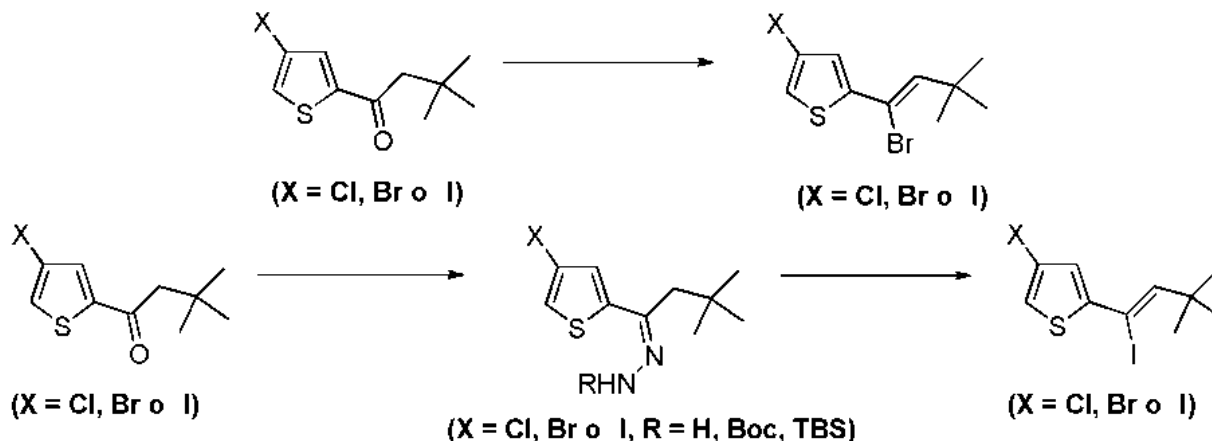
- 5 El intermedio **9** también se proporciona directamente a partir del **15** de acuerdo con el siguiente procedimiento. Un matraz se cargó con bromuro **15** (1,31 g, 5 mmol) y DMF (30 ml). La solución resultante se enfrió a entre -5 °C y 0 °C y se añadió fluoruro de perfluorobutano-1-sulfonilo (1,35 ml, 7,5 mmol) mediante una jeringa. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 10 minutos y se añadió *terc*-butilimino-tri(pirrolidino)fosforano (3,85 ml, 12,5 mmol) mediante una jeringa. Después, la reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó hasta completarse según se controló por HPLC, se transfirió a un embudo de decantación y se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La solución se lavó con agua (100 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 X 100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar un aceite (3 g). El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna (SiO₂, hexano como eluyente) para proporcionar **9** (1,03 g, rendimiento del 84 %) en forma de un aceite transparente.

vi. Preparación de realizaciones alternativas del intermedio **9**:



- 20 Además del bromuro, los correspondientes análogos de cloruro y yoduro de **9** pueden prepararse y usarse en las reacciones descritas en el presente documento. Por ejemplo, el análogo de cloruro del **14** puede prepararse usando un reactivo de cloración adecuado, tal como cloro, *N*-clorosuccinimida o hipoclorito de sodio, mientras que el análogo de yoduro del **14** puede prepararse usando un reactivo de yodación adecuado, tal como yodo, ácido yódico o *N*-yodosuccinimida.

vii. Preparación de bromuro de vinilo o yoduro de vinilo como realización alternativa para el intermedio **16**:



- 30 Además de los grupos LG en el intermedio **16** mostrados anteriormente, los análogos de bromuro de vinilo o yoduro de vinilo del **16** pueden prepararse y usarse en las reacciones descritas en el presente documento. Por ejemplo, el bromuro de vinilo bromuro puede proporcionarse usando un reactivo adecuado, tales como, tribromuro de fósforo,

dibromotrifetilfosfina o dibromotrifetilfosfito. Los análogos de yoduro de vinilo del **16** pueden proporcionarse a partir de la hidrazona correspondiente. La hidrazona puede prepararse usando un reactivo adecuado, tal como 1,2-bis(*tert*-butildimetilsilil)-hidrazina, o hidrazina, *tert*-butilcarbazonato. Después, la hidrazona puede convertirse al yoduro de vinilo usando yodo.

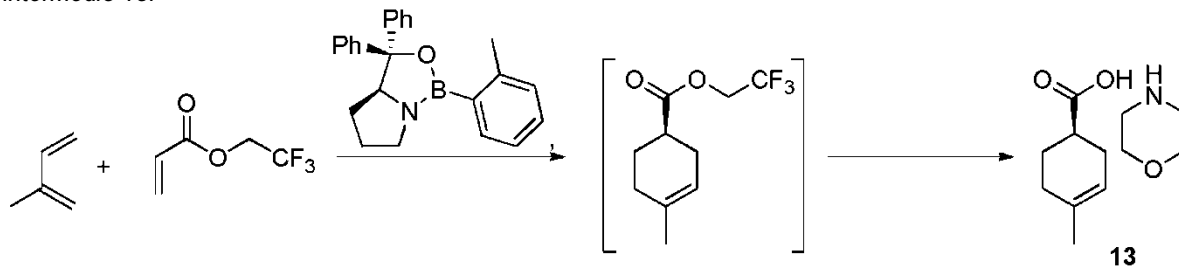
5

viii. Preparación de enol sulfonatos, fosfatos como realizaciones alternativas para el intermedio **16**:



LG= OSO₂CF₃, OPO₃Et₂, OSO₂Me

- 10 Además de los grupos LG en el intermedio **16** mostrados anteriormente, pueden prepararse y usarse análogos de enol sulfonato y fosfato del **16** en las reacciones descritas en el presente documento. Por ejemplo, los análogos de enol sulfonato y fosfato del **16** puede proporcionarse usando una base adecuada seguido de un agente de acilación. Por ejemplo, puede emplearse una base, tal como diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio, trietilamina o *tert*-butóxido de potasio, y un agente de acilación, tal como anhídrido trifílico, bis(trifluorometanosulfonamida) de N-fenilo, cloruro de metanosulfonilo, clorofosfato de dietilo. *C. Diels-Alder y saponificación para proporcionar el intermedio 13:*
- 15



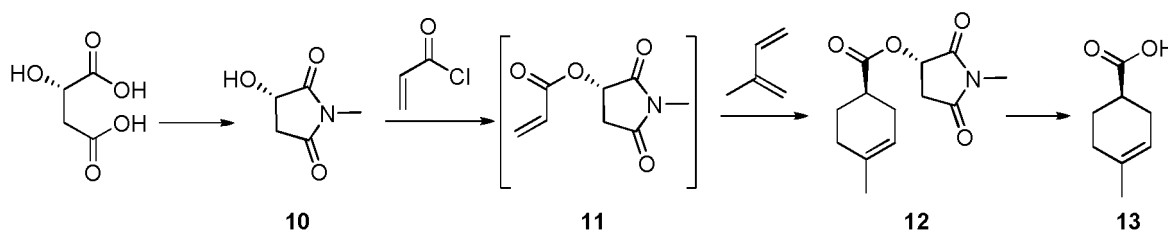
- 20 El intermedio **13** se proporcionó usando el siguiente procedimiento. Cargar un reactor con (S)-difetilprolinol (1,26 kg, 0,0625 eq.) y tri-*o*-tolilboroxina (0,59 kg, 0,0213 eq.) y tolueno (40 l). Concentrar los contenidos del reactor a presión atmosférica hasta un volumen aproximado de 10 l. Enfriar la mezcla de reacción a 0 °C y cargar una solución de triflimida (1,11 kg, 0,05 eq.) en DCM anhidro (7,3 l) a una velocidad para asegurar que la temperatura de reacción no exceda de 10 °C. Cargar acrilato de 2,2,2-trifluoroetilo (12,2 kg, 1,0 eq.) a una velocidad para asegurar que la temperatura no exceda de 10 °C. Enfriar la mezcla a 0 °C y cargar isopreno (8,05 kg, 2,0 eq.) lentamente durante
- 25 aproximadamente 4 h que mantiene una temperatura de la reacción de 0 °C. Tras completar la reacción, concentrar la mezcla de reacción hasta que el contenido de DCM sea menor del 20 % relativo al éster intermedio. Cargar tetrahidrofurano (THF, 69 l) y calentar la solución a 40 °C. Cargar una solución de monohidrato de hidróxido de litio (LiOH·H₂O, 4,0 kg, 1,2 eq.) en 46 l de agua durante 1 h y agitar hasta que la reacción de saponificación se complete como se determina por TLC. Concentrar la mezcla de reacción hasta que menos de un 20 % en moles de THF permanezca en relación a **13** por RMN. Cargar metil *tert*-butil éter (MTBE, 50 l) y lavar con agua (6,1 l). Extraer de nuevo la capa acuosa con MTBE (2 x 50 l). Descargar los orgánicos combinados y concentrar el producto que contiene la fase acuosa hasta que permanezca el 5 % en moles de MTBE en relación a **13**. A la mezcla acuosa, cargar heptano (46 l) y DCM (2,4 l). Lavar la mezcla bifásica con HCl 4 M (31 kg). Extraer de nuevo la capa acuosa con n-heptano (52 l) y lavar los orgánicos combinados con HCl 0,1 M (15 kg) y salmuera al 20 % (38 kg). A la solución orgánica de **13** en DCM/heptano cargar morfolina (6,9 kg, 1,05 eq.) durante 2 h a 20 °C. Filtrar la suspensión resultante y lavar la torta de filtro con n-heptano (36 l). El secado de los sólidos al vacío a 35 °C proporciona **13** (98,4 %ee).
- 30
- 35

- 40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,76 (s, 2H), 5,39 - 5,37 (m, 1H), 3,77 - 3,74 (m, 4H), 2,98 - 2,96 (m, 4H), 2,48 - 2,41 (m, 1H), 2,27 - 2,12 (m, 2H), 2,10 - 1,90 (m, 3H), 1,74-1,62 (m, 1H), 1,65 (s, 3H).

- También es posible, de acuerdo con otras realizaciones, realizar la reacción de Diels-Alder enantioselectiva usando un catalizador de Diels-Alder obtenido a partir de (S)-difetilprolinol y tri-*o*-tolilboroxina con un activador, tal como tricloruro de aluminio, tribromuro de aluminio o ácido trifílico. También pueden emplearse disolventes alternativos, tales como benceno, xilenos o tetrahidrofurano; y temperaturas que varían de aproximadamente -45 a aproximadamente 45 °C.
- 45

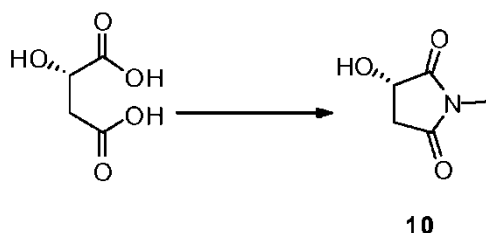
- Además, pueden emplearse alternativas a la reacción de saponificación. Por ejemplo, puede usarse hidróxido de sodio o hidróxido de potasio con cualquier disolvente adecuado, tales como mezclas acuosas de metanol, isopropanol, tetrahidrofurano o CH₂Cl₂. Las temperaturas aceptables pueden variar de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente usado.
- 50

La divulgación proporciona, en otra realización, una alternativa al procedimiento anterior al intermedio **13**. El esquema a continuación ilustra esta realización:



5

i. Ciclación para preparar el intermedio **10**:



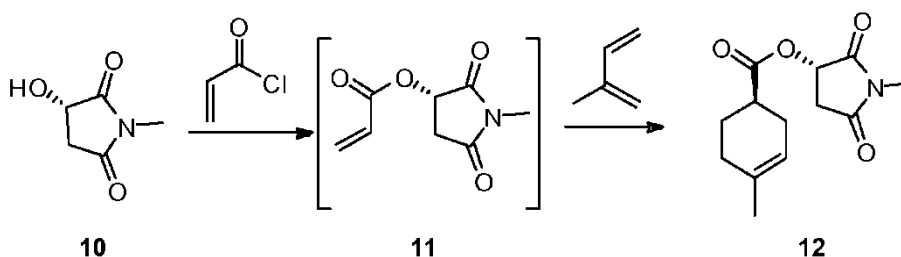
- 10 La ciclación del ácido (S)-málico para proporcionar **10** se realizó usando el siguiente procedimiento. A una solución en agitación de ácido (S)-málico (10,0 kg, 1,0 eq.) en tolueno (50 l) se le añadió metil amina (30 % en peso en EtOH, 11,3 l, 1,22 eq.) en un reactor. La mezcla se calentó a reflujo y el EtOH se retiró por destilación atmosférica. Se continuó la destilación para retirar azeotrópicamente el agua formado en la reacción. El destilado de tolueno se separó del agua y se devolvió a la reacción. Tras completarse la reacción, la mezcla se enfrió y se concentró al vacío a un volumen final de 14 l. Se añadieron acetato de etilo (40 l) y gel de sílice (10 kg) a la mezcla de reacción y se agitaron a 60 °C durante 18 h. La mezcla se filtró y los sólidos se lavaron con 11 l de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se concentraron a 10 l y la suspensión resultante se dejó reposar con agitación a 0 °C durante 3 h. La mezcla se filtró y los sólidos se lavaron con n-heptano (10 l). Después de secarse los sólidos en un horno al vacío, se aisló **10** (88 % ee). Los datos espectrales son consistentes con los disponibles en el mercado de **10**.

20

Pueden emplearse reactivos y condiciones de reacción alternativos a los desvelados anteriormente en la reacción de ciclación. Por ejemplo, reactivos alternativos, tales como una solución de metilamina en agua, o gas de metilamina, reactivos de deshidratación, tal como cloruro de acetilo o anhídrido acético, disolventes alternativos, tales como xileno, tetrahidrofurano o diclorometano, y temperaturas que varían de aproximadamente 0 a aproximadamente 110 °C se incluyen en la presente divulgación.

25

ii. Acilación y Diels-Alder para preparar el intermedio **12**:



30

- La acilación de **10** para proporcionar **11**, y la posterior exposición del mismo a isopreno en Diels-Alder proporcionó **12** usando el siguiente procedimiento. Cargar diclorometano (DCM, 38 l) y **10** (4,81 kg, 1 eq.) a un reactor de 70 l y enfriar la suspensión de -10 a -5 °C. Cargar trietilamina (5,28 kg 1,4 eq.) y una vez que la mezcla se vuelva homogénea, cargar cloruro de acrililo (3,7 kg, 1,1 eq.) al reactor a una velocidad para asegurar que la temperatura de reacción no exceda de -5 °C. Tras completarse la reacción, lavar la reacción con HCl 1 N (20 kg) y dejar a la mezcla calentarse a temperatura ambiente. Los extractos orgánicos se lavan con NaHCO₃ al 5 % (24,3 kg) y salmuera al 5 % (23,8 kg). Secar la fase orgánica resultante con Na₂SO₄ (5,5 kg), filtrar los sólidos y lavar la torta de filtro con hexanos (8 l) para proporcionar **11** en la solución. Cargar una cantidad apropiada de DCM (12 l) a esta solución para conseguir un volumen final de 51 l. Dividir esta mezcla uniformemente entre dos reactores y enfriar los contenidos de los reactores a -10 °C. Cargar TiCl₄ (1 M en DCM, 4,4 kg, 0,24 eq.) a cada reactor a una velocidad para asegurar que la temperatura no exceda de -9 °C. Cargar isopreno (7,25 kg, 5,8 eq.) a la suspensión resultante en cada reactor. Agitar las mezclas a -10 °C hasta que se completa la reacción. Cargar Na₂CO₃*10H₂O (2,26 kg)

35

40

sólido a cada mezcla de reacción y calentar los contenidos de los reactores a 23 °C. Agitar durante NLT 2 h y filtrar las mezclas de reacción en filtros separados. Aclarar las dos tortas de filtro DCM (2 l cada vez) y lavar el filtrado combinado y aclarar cada filtración con agua (20 l cada vez). Secar cada mezcla orgánica con Na₂SO₄ (2,6 kg cada vez) y retirar por filtración los sólidos. Aclarar las tortas de filtro con una cantidad apropiada de DCM. Concentrar de manera separada ambas soluciones que contenían **12** hasta un aceite. Devolver cada aceite concentrado para separar los reactores limpios y cargar 7 volúmenes de metil terc-butil éter (MTBE, 30,8 l y 29,5 l, respectivamente) y calentar la mezclas a 55 °C. Las siguientes operaciones se realizaron de manera separada para cada solución: Cargar 4 volúmenes de heptanos (17,6 l y 16,5 l, respectivamente) y dejar que la mezcla vuelva a 55 °C. Asegurar que la relación de disolvente es la apropiada mediante RMN ¹H, si no es así, entonces ajustar. Filtrar la suspensión fina resultante y los sólidos gomosos a 55 °C y concentrar el filtrado resultante. Disolver los sólidos resultantes en 5 vol de isopropanol (IPA, 23 l y 20 l, respectivamente) a 45 °C y enfriar de -3 a 15 °C durante 3 h y dejar en reposo la suspensión durante 18 h. Filtrar la suspensión resultante y aclarar con un volumen mínimo de IPA frío. Secar los sólidos resultantes en un horno a 40 °C al vacío para proporcionar **12** (96:4 dr).

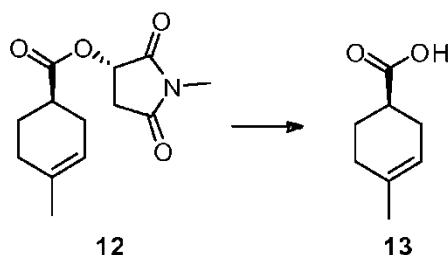
15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,46 (dd, J = 8,7, 4,7 Hz, 1H), 5,36 (s, 1H), 3,16 (dd, J = 18,3, 8,7 Hz, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,64 (dd, J = 18,3, 4,7 Hz, 1H), 2,54-2,64 (m, 1H), 2,24 (s a, 2H), 2,02 (s a, 3H), 1,69-1,82 (m, 1H), 1,65 (s, 3H).

Se incluyen reactivos y/o condiciones de reacción alternativas a las descritas anteriormente en la presente divulgación.

20 Las alternativas aceptables para la etapa de acilación incluyen disolventes, tales como tetrahidrofurano, cloroformo o dimetiformamida, bases, tales como disopropiletilamina, dimetilaminopiridina o imidazol, y temperaturas que varían de aproximadamente -48 a aproximadamente 35 °C.

25 Las alternativas aceptables para la etapa de Diels-Alder incluyen catalizadores, tales como Et₂AlCl, complejo de tricloruro de aluminio THF, tetracloruro de estaño, TiCl₂(OiPr)₂, y complejos de TiCl₄ con (R,R)-hidrobenzoína y/o (S,S)-hidrobenzoína, disolventes, tales como tolueno, mesitileno o xilenos, y temperaturas que varían de aproximadamente -48 a aproximadamente 35 °C.

30 iii. Saponificación para preparar el intermedio **13**:



35 La saponificación del **12** para proporcionar **13** se realizó usando el siguiente procedimiento. Cargar una solución **12** (3,0 kg, 1,0 eq.) en tetrahidrofurano (THF, 34 l) a un reactor de 70 l. Cargar el reactor con agua (27 l) y monohidrato de hidróxido de litio (2,51 kg, 5 eq.) y agitar la mezcla bifásica de 20 a 27 °C hasta que se completa la reacción. Concentrar la reacción completada para retirar el THF y con agitación ajustar el pH de la mezcla acuosa resultante a 1-2 mediante la adición de HCl 5 N (40 l). Extraer la solución ácida con una mezcla 98:2 de hexanos:diclorometano (25 l). Extraer de nuevo la capa acuosa con mezcla 98:2 de hexanos:diclorometano (12,2 l) y secar los orgánicos combinados con sulfato de sodio (1,7 kg). Se retiraron por filtración los sólidos y aclarar la torta de filtro con una mezcla 1:1 de hexanos:diclorometano (10 l). Concentrar los orgánicos combinados a sequedad y continuar secando los sólidos resultantes en un horno a 40 °C al vacío para proporcionar **13** (90 % ee).

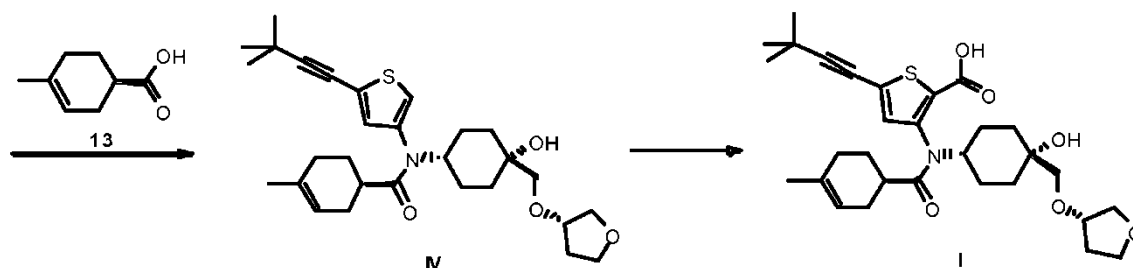
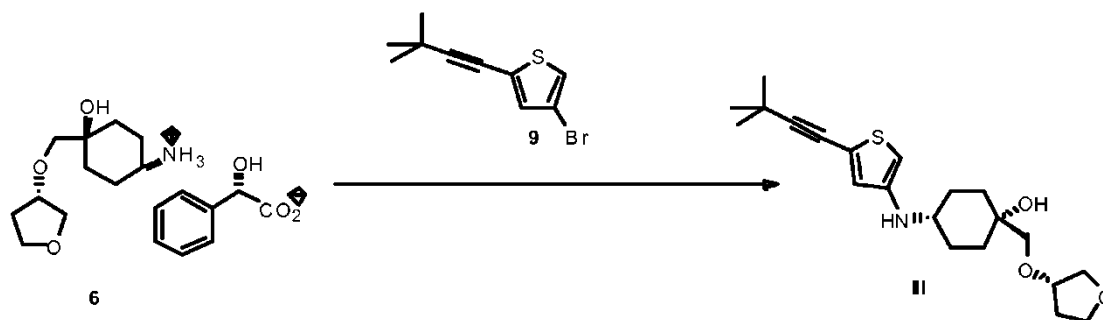
45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,46 - 5,31 (m, 1H), 2,48 - 2,60 (m, 1H), 2,15 - 2,33 (m, 2H), 2,11 - 1,92 (m, 3H), 1,82 - 1,62 (m, 1H), 1,66 (s, 3H).

Sin embargo, también pueden emplearse reactivos y condiciones de reacción alternativas a las desveladas anteriormente. Por ejemplo, en determinadas realizaciones alternativas, la reacción de saponificación puede emplear reactivos de deshidratación, tales como cloruro de acetilo o anhídrido acético, un disolvente seleccionado entre xilenos y metanol, y/o a temperatura de aproximadamente 0 a aproximadamente 110 °C.

50 Además de los procesos anteriores para obtener **13**, en algunas realizaciones, la enantiopureza de **13** puede incrementarse mediante resolución quirál. Tales métodos son bien conocidos en la técnica.

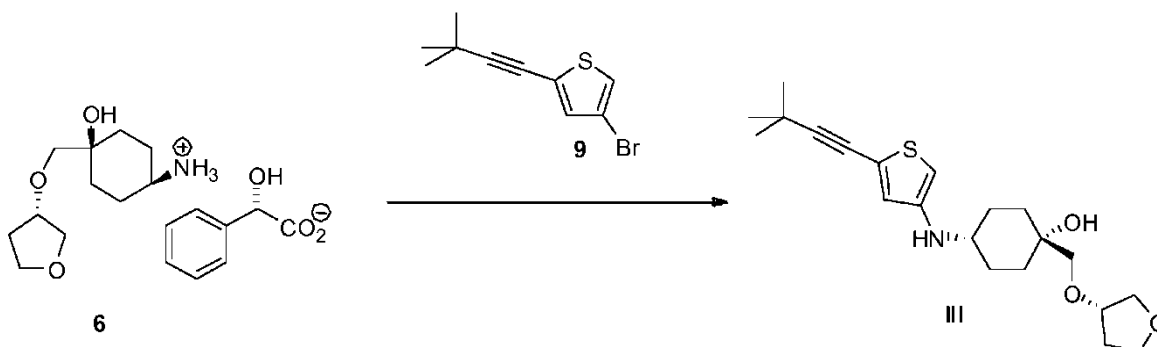
55 II. Síntesis de ácido 5-(3,3-dimetilbutin-1-il)-3-[(cis-4-hidroxi-4-[[[(3S)-tetrahidrofurano-3-ilo]metil]ciclohexil] [[(1R)-4-metilciclohex-3-en-1-il]carbonil]amino]tiofeno-2-carboxílico (I):

A. N-Arilación, acilación y carboxilación para proporcionar Fórmula I:



i. N-Arilación para preparar 5-(3,3-dimetilbutin-1-il)-3-[(cis-4-hidroxi-4-[(3S)-tetrahidrofurano-3-iloxi]metil]ciclohexil)amino]tiofeno (III):

5



La reacción de N-arilación para proporcionar III se realizó usando el siguiente procedimiento. Cargar un recipiente de reacción de 125 ml con $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (57 mg, 0,3 % mol t-Bu-BippyPhos (0,63 g, 7 % mol) y KOH (3,5 g, 3,0 eq.). Inertizar el recipiente y cargar t-amilalcohol (40 ml, 8 vol), agua (2 ml, 0,4 vol), 6 (9,1 g, 1,2 eq.) y 9 (5,0 g, 1,0 eq.). Inertizar el recipiente y calentar los contenidos del reactor a 90 °C hasta que se completa la reacción. Enfriar la mezcla de reacción a 23 °C y concentrar la mezcla a presión reducida para dar sólidos de color pardo. Purificar los sólidos en bruto por cromatografía sobre gel de sílice en EtOAc para proporcionar III en forma de un sólido de color castaño (relación diastereomérica 99,9:0,1 mediante HPLC aquiral).

15

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,60 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,78 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,16 - 4,10 (m, 1H), 3,88 (dd, J = 16,6, 7,9 Hz, 1H), 3,84 - 3,76 (m, 3H), 3,25 (dd, J = 19,2, 8,7 Hz, 2H), 3,09 - 2,98 (m, 1H), 2,01 - 1,95 (m, 2H), 1,94 - 1,90 (m, 2H), 1,77 - 1,74 (m, 2H), 1,59 - 1,44 (m, 2H), 1,42 - 1,31 (m, 2H), 1,29 - 1,27 (m, 9H).

20 Alternativas a los reactivos de N-arilación y a las condiciones de reacción desveladas anteriormente se incluyen en la presente divulgación.

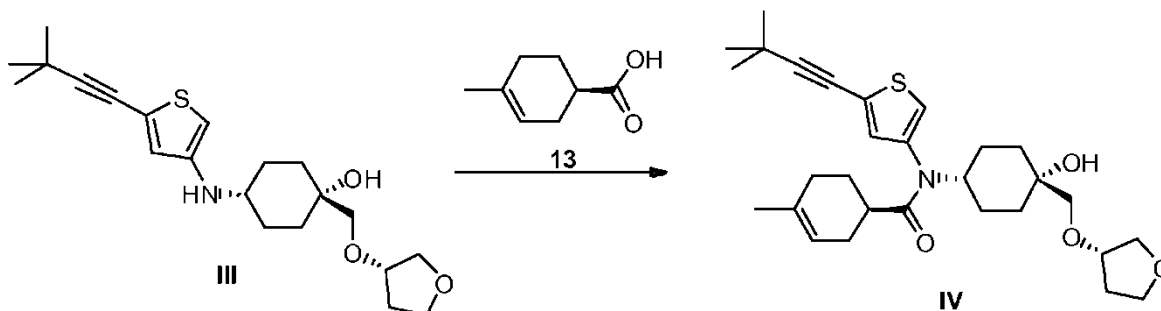
25 Por ejemplo, el catalizador de N-arilación puede ser cualquier catalizador a base de paladio, platino o cobre, tal como cloruro de cobre (I), tris(dibencilidena)acetonadipaladio (0), cloruro de cobre (II), bromuro de cobre (I), bromuro de cobre (II), acetato de cobre (I), acetato de cobre (II), acetilacetona de cobre (II), trifluorometanosulfonato de cobre (I), trifluorometanosulfonato de cobre (II), tiofeno-2-carboxilato de cobre (I) o yoduro de cobre (I). Puede emplearse cualquier ligando adecuado, tal como 5-(di-terc-butilfosfina)-1',3',5'-trifenil-1'H-[1,4']bipirazol, 2-(di-terc-butilfosfina)-1-fenil-1H-pirrol, 2-(di-terc-butilfosfina)-1-(2-metoxifenil)-1H-pirrol, acetilacetona, acetilciclohexanona, isobutirilciclohexanona, N¹,N²-dimetilciclohexano-1,2-diamina, L-prolina, BINAP o N,N-dietilsalicilamida.

30

En algunas realizaciones, se usan otras bases adecuadas. Estas incluyen hidróxido de potasio, hidróxido de sodio,

terc-amilato de sodio, carbonato de cesio, hidróxido de cesio, fosfato de potasio tribásico, terc-butóxido de sodio, metóxido de sodio o etóxido de sodio. Puede emplearse cualquier disolvente adecuado, tales como tolueno, agua acetonitrilo, dimetilformamida, N-metilpirrolidinona o 2-metil-THF. Las temperaturas adecuadas para llevar a cabo la reacción varían de aproximadamente 50 a aproximadamente 110 °C.

- 5 ii. Acilación para proporcionar 5-(3,3-dimetilbutin-1-il)-3-[(cis-4-hidroxi-4-[(3S)-tetrahidrofurano-3-iloxi]metil]ciclohexil) [(1R)-4-metilciclohex-3-en-1-il]carbonil]amino]tíofeno (IV):



10 La acilación de III para proporcionar IV se realizó usando el siguiente procedimiento. Un matraz de 15 ml equipado con una barra de agitación magnética y una entrada de nitrógeno se cargó con **13** (557 mg, 1,5 eq.) 2-metil-THF (5 ml) y una gota de DMF (aprox. 2 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 4 °C usando un baño de hielo. A la mezcla de reacción se le añadió cloruro de oxalilo (0,32 ml, 1,4 eq.) gota a gota durante 1 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a 19 °C durante 30 min y se dejó en reposo a 19 °C durante 3 h. A un matraz de 50 ml equipado con una barra de agitación magnética y una entrada de nitrógeno se le añadieron III (1,00 g, 1,0 eq.) 2-metil-THF (5 ml) y diisopropiletamina (1,38 ml, 3 eq.) y los contenidos se enfriaron a 7 °C usando un baño de hielo. A la suspensión de III se le añadió gota a gota la solución del cloruro de ácido durante 5 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a 17 °C durante 30 min y se dejó en reposo durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con ácido cítrico acuoso al 10 % en peso (10 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (10 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en isopropanol (25 ml) y se concentró a aprox. 5 ml. A la solución se le añadió agua (5 ml) durante 10 min y cristal de siembra de IV (5 mg, 0,5 % en peso). La suspensión se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 16 h y se filtró. La torta de filtro se aclaró con 1/1 iPA/agua (6 ml) y se secó en un horno de vacío durante 24 h para proporcionar IV.

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,86 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,30 - 5,25 (m, 1H), 4,55 - 4,45 (m, 1H), 4,15 - 4,03 (m, 2H), 3,89 - 3,72 (m, 4H), 3,32 - 3,20 (m, 2H), 2,30 - 2,18 (m, 2H), 1,99 - 1,67 (m, 11H), 1,56 - 1,36 (m, 4H), 1,34 - 1,30 (m, 9H).

30 También pueden emplearse alternativas a los reactivos de acilación y a las condiciones de reacción desvelados anteriormente.

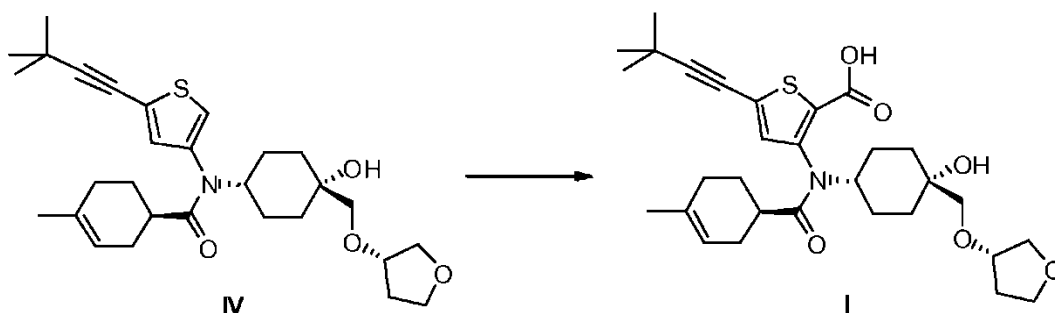
35 Por ejemplo, el reactivo de halogenación puede ser cualquier reactivo de halogenación adecuado, tal como cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, oxicluro de fósforo, hexafluorofosfato de clorotripirrolidinofosfonio, trietilamina imidazol o 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno. Además, la halogenación de **13** puede realizarse *in situ*, como se ha descrito anteriormente en el presente documento o en un recipiente separado antes de reaccionar con III.

Puede emplearse cualquier disolvente adecuado, tal como 2-metil-THF, metil terc-butil éter, ciclopentil metil éter o diclorometano, y la temperatura puede variar de aproximadamente -45 a aproximadamente 100 °C.

40 Las condiciones de reacción de acilación pueden comprender cualquier base adecuada, tal como imidazol, piridina, N,N-diisopropiletamina, o 2,2,6,6-tetrametilpiperidina.

45 Además, la acilación de III con **13** puede realizarse en condiciones de acoplamiento de péptidos convencionales, condiciones que son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, los reactivos de acoplamiento, tales como 1,1'-carbonildiimidazol, diciclohexilcarbodiimida, diisopropilcarbodiimida, 1-hidroxi-benzotriazol, 1-hidroxi-7-aza-benzotriazol, 2-ciano-2-(hidroxiimino)acetato de etilo, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio pueden usarse para activar **13** antes de poner en contacto con III.

50 iii. Carboxilación para proporcionar ácido 5-(3,3-dimetilbutin-1-il)-3-[(cis-4-hidroxi-4-[(3S)-tetrahidrofurano-3-iloxi]metil]ciclohexil) [(1R)-4-metilciclohex-3-en-1-il]carbonil]amino]tíofeno-2-carboxílico (I):



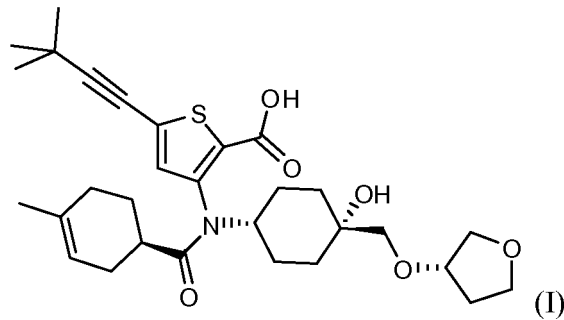
La carboxilación de IV para proporcionar I se realizó usando el siguiente procedimiento. En un matraz de 50 ml, se colocaron IV (1,00 g, 1,0 eq.) y THF (10 ml), y la solución se enfrió a -11 °C usando acetona/baño de hielo. A la solución se le añadió *n*-BuLi (2,4 ml, solución 2,5 M en hexanos, 3 eq.) durante 10 min que mantenía la temperatura interna por debajo de -3 °C. La mezcla de reacción se dejó reposar entre -12 °C a -10 °C durante 1 h. Se introdujo dióxido de carbono (cilindro de lectura equipado con un regulador de presión) a través de una aguja y el burbujeo se continuó durante 10 min. La mezcla de reacción se dejó en reposo a -10 °C durante 1 h, se inactivó con ácido cítrico acuoso al 10 % en peso (10 ml) y se dejó calentar a 19 °C. Las capas se separaron y la solución orgánica se diluyó con acetato de isopropilo (50 ml). La solución se concentró a aprox. 5 ml a presión reducida. Después, a la solución se le añadió bencilamina (0,22 ml, 1 eq.). La suspensión se dejó en reposo durante 30 min y se filtró. La torta de filtro se aclaró con iPAC (10 ml). En un matraz de 50 ml se añadieron la torta húmeda de I, iPAC (10 ml) y ácido cítrico acuoso al 10 % en peso (10 ml). La mezcla se agitó hasta que todos los sólidos se disolvieron y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (10 ml) y se diluyó con iPAC (50 ml). La solución se concentró a aprox. 5 ml y se añadió cristal de siembra de I (5 mg, 0,5 % en peso). A la suspensión se le añadió heptano (10 ml) durante 2 h y la suspensión se filtró. La torta de filtro se lavó con 2/1 heptano/iPAC (6 ml) y se secó en un horno de vacío. Nota: La interconversión lenta entre dos rotámeros en la escala de tiempo de RMN da lugar a dos conjuntos de señales de RMN.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 13,48 (s a, 1H), 7,21, s; 7,16, s, (1H), 5,28, m; 5,24, m, (1H); 4,32 (m, 1H); 4,06 (m, 1H); 3,99 (s a, 1H); 3,70 (dd, J = 8,0, 15,2 Hz, 1H); 3,65 (ddd J = 8,0, 15,2, 3,2 Hz, 1H); 3,63 (m, 2H), 3,10 (dd, J = 9,6, 1,6 Hz, 1H), 3,06 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 2,20, m; 2,09, m, (1H); 2,05, m; 1,90, m, (1H); 1,86 (m, 2H); 1,86, m; 1,82, m, (1H); 1,80, m; 1,76, m, (1H); 1,70, m; 1,64, m (1H); 1,68, m; 1,63, m (1H); 1,55, m; 1,38, m (1H); 1,54, m; 1,42, m (2H); 1,52 (s, 3H); 1,48, m; 1,16, m (2H); 1,46 (m, 2H); 1,42 (m, 2H); 1,30, s, 1,29, s (9H).

Sin embargo, los reactivos y/o condiciones de reacción alternativos a los desvelados anteriormente pueden emplearse en la reacción de carboxilación. Por ejemplo, pueden emplearse otras bases aceptables, tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio, hexametildisilazina de sodio, *n*-butillitio, *n*-hexillitio, fenillitio, etillitio, tetrametilpiperiduro de litio o diisopropilamida de litio. También pueden usarse disolventes alternativos, tales como éter dietílico o metil terc-butil éter, y cualquier temperatura adecuada que varíe de aproximadamente -78 a aproximadamente 45 °C, puede usarse en el proceso descrito anteriormente. En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula I pueden purificarse adicionalmente mediante cristalización con alcaloide cinchona.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula I:

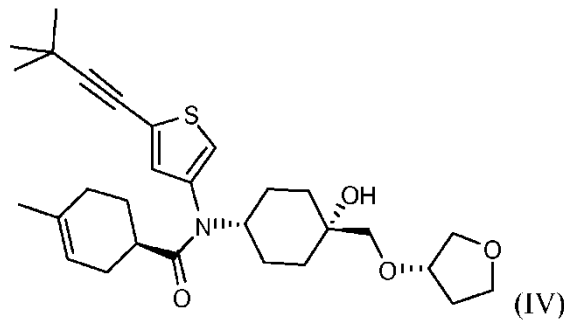


5

llamado ácido 5-(3,3-dimetilbutin-1-il)-3-[(cis-4-hidroxi-4-[(3S)-tetrahidrofurano-3-iloxi]metil]ciclohexil)[(1R)-4-metilciclohex-3-en-1-il]carbonil]amino]tiofeno-2-carboxílico, o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo, que comprende:

10

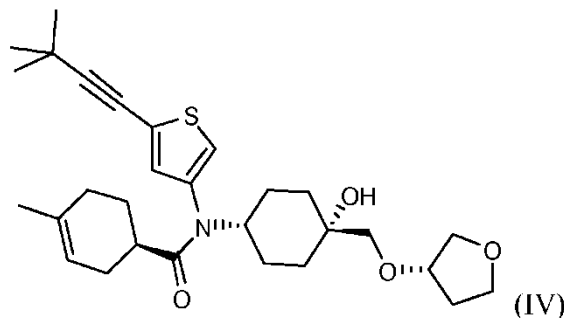
poner en contacto un compuesto de Fórmula IV, llamado 5-(3,3-dimetilbutin-1-il)-3-[(cis-4-hidroxi-4-[(3S)-tetrahidro-furan-3-iloxi]metil]ciclohexil) [(1R)-4-metilciclohex-3-en-1-il]carbonil]amino]tiofeno o una sal del mismo, con una base en presencia de CO₂:



15

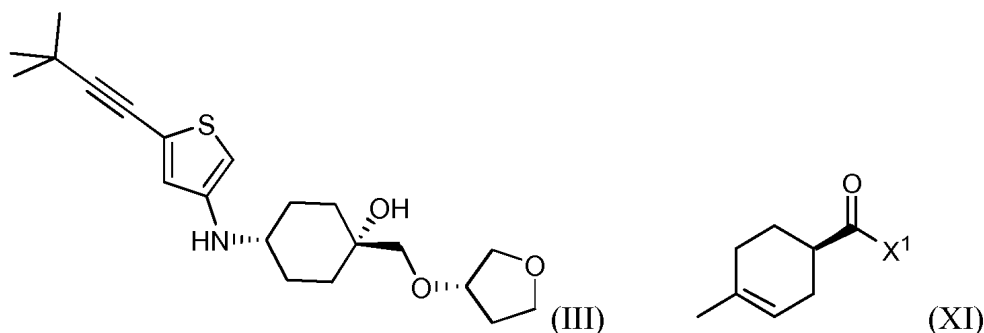
en condiciones de reacción de carboxilación para proporcionar el compuesto de Fórmula I o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo.

20 2. Un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula IV:



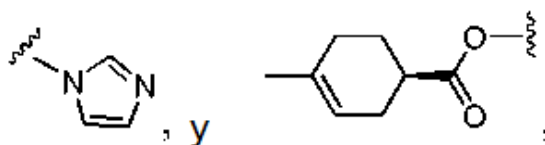
llamado 5-(3,3-dimetilbutin-1-il)-3-[(cis-4-hidroxi-4-[(3S)-tetrahidrofurano-3-iloxi]metil]ciclohexil)[(1R)-4-metilciclohex-3-en-1-il]carbonil]amino]tiofeno, o una sal del mismo, que comprende poner en contacto un compuesto de Fórmula III, llamado 5-(3,3-dimetilbutin-1-il)-3-[(cis-4-hidroxi-4-[(3S)-tetrahidrofurano-3-iloxi]metil]ciclohexil)amino]tiofeno o una sal del mismo, con un compuesto de Fórmula XI:

25



en la que:

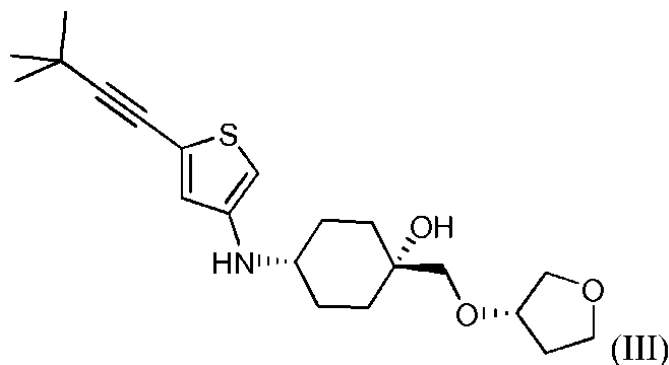
- 5 X¹ se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno,



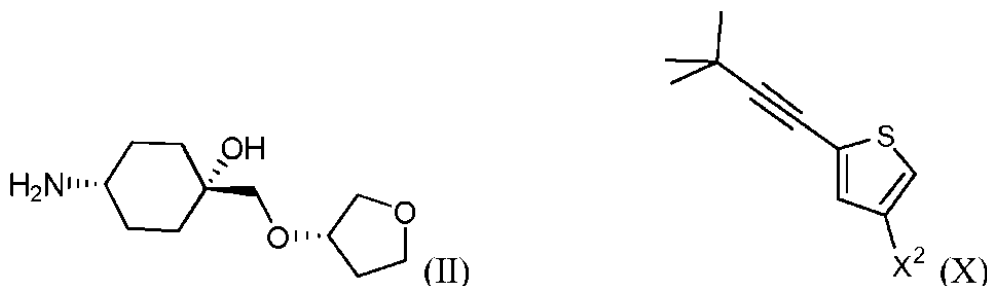
en condiciones de reacción de acilación para proporcionar el compuesto de Fórmula IV o una sal del mismo.

10

3. Un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula III:



- 15 llamado 5-(3,3-dimetilbutin-1-il)-3-[(cis-4-hidroxi-4-[(3S)-tetrahidrofurano-3-ilo]metil]ciclohexil)amino]tiofeno o una sal del mismo, que comprende poner en contacto un compuesto de Fórmula II, llamado (cis-4-hidroxi-4-[(3S)-tetrahidrofurano-3-ilo]metil]ciclohexil)amina o una sal del mismo, con un compuesto de Fórmula X:



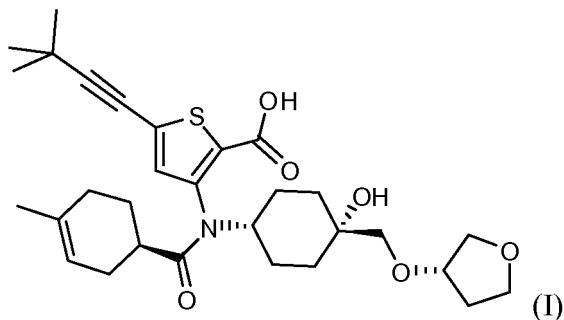
20

en la que:

- 25 X² se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, triflato y -B(OY)₂, en donde cada Y es independientemente H o alquilo_{C1-4}, o dos grupos Y junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 a 6 miembros,

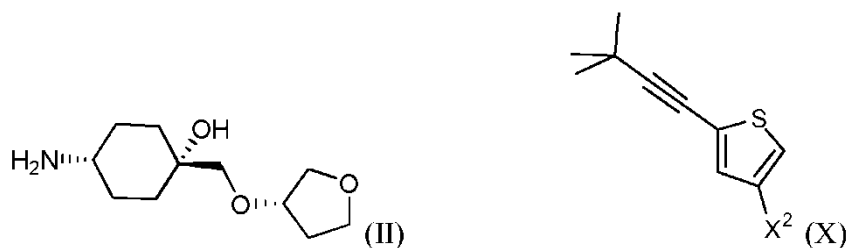
en condiciones de reacción de N-arilación para proporcionar el compuesto de Fórmula III o una sal del mismo.

4. Un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula I:



5 o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo, que comprende las etapas de:

a) poner en contacto un compuesto de Fórmula II, llamado (cis-4-hidroxi-4-[(3S)-tetrahidrofurano-3-iloxi]metil]ciclohexil)amina o una sal del mismo, con un compuesto de Fórmula X:



10

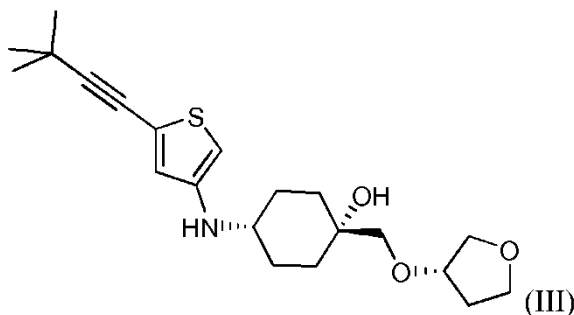
en la que:

15

X^2 se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, triflato y $-B(OY)_2$, en donde cada Y es independientemente H o alquilo C_{1-4} , o dos grupos Y junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 a 6 miembros,

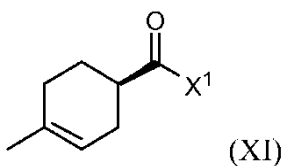
20

en condiciones de reacción de N-arilación para proporcionar el compuesto de Fórmula III, llamado 5-(3,3-dimetilbutin-1-il)-3-[(cis-4-hidroxi-4-[(3S)-tetrahidrofurano-3-iloxi]metil]ciclohexil)amino]tiofeno o una sal del mismo;



25

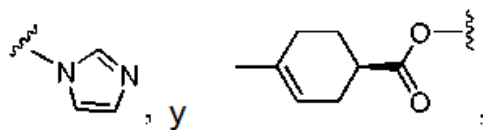
b) poner en contacto un compuesto de Fórmula III o una sal del mismo, con un compuesto de Fórmula XI:



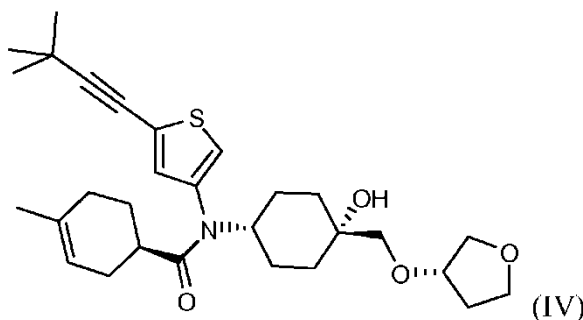
en la que:

30

X^1 se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno,



5 en condiciones de reacción de acilación para proporcionar el compuesto de Fórmula IV, llamado 5-(3,3-dimetilbutin-1-il)-3-[(cis-4-hidroxi-4-[[[(3S)-tetrahidrofurano-3-iloxi]metil]ciclohexil)][(1R)-4-metilciclohex-3-en-1-il]carbonil]amino]tiofeno, o una sal del mismo;



10 c) poner en contacto un compuesto de Fórmula IV o una sal del mismo, con una base en presencia de CO₂ en condiciones de reacción de carboxilación para proporcionar el compuesto de Fórmula I o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo.

5. El proceso de la reivindicación 3, en el que las condiciones de reacción de N-arilación comprenden un catalizador.

15 6. El proceso de la reivindicación 5, en el que el catalizador es un catalizador a base de paladio, platino o cobre.

7. El proceso de la reivindicación 6, en el que el catalizador se selecciona entre el grupo que consiste en tris(dibencilidenoacetona)di-paladio (0), cloruro de cobre (I), cloruro de cobre (II), bromuro de cobre (I), bromuro de cobre (II), acetato de cobre (I), acetato de cobre (II), acetilacetato de cobre (II), trifluorometanosulfonato de cobre (I), trifluorometanosulfonato de cobre (II), tiofeno-2-carboxilato de cobre (I) y yoduro de cobre (I).

8. El proceso de la reivindicación 3, en el que las condiciones de reacción de N-arilación comprenden adicionalmente un ligando.

25 9. El proceso de la reivindicación 8, en el que el ligando se selecciona entre el grupo que consiste en 5-(di-terc-butilfosfino)-1',3',5'-trifenil-1'H-[1,4']bipirazol, 2-(di-terc-butilfosfino)-1-fenil-1H-pirrol, 2-(di-terc-butilfosfino)-1-(2-metoxifenil)-1H-pirrol, acetilacetona, acetilciclohexanona, isobutirilciclohexanona, N¹,N²-dimetilciclohexano-1,2-diamina, L-prolina, BINAP y N,N-dietilsalicilamida.

30 10. El proceso de la reivindicación 3, en el que las condiciones de reacción de N-arilación comprenden una base.

11. El proceso de la reivindicación 10, en el que la base se selecciona entre el grupo que consiste en hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, terc-amilato de sodio, carbonato de cesio, hidróxido de cesio, fosfato de potasio tribásico, terc-butóxido de sodio, metóxido de sodio y etóxido de sodio.

35 12. El proceso de la reivindicación 3, en el que las condiciones de reacción de N-arilación comprenden un catalizador de transferencia de fase.

13. El proceso de la reivindicación 12, en el que el catalizador de transferencia de fase es bromuro de cetiltrimetil amonio.

14. El proceso de la reivindicación 3, en el que el compuesto de Fórmula II es la base libre.

45 15. El proceso de la reivindicación 3, en el que el compuesto de Fórmula II es la sal.

16. El proceso de la reivindicación 15, en el que el compuesto de Fórmula II es la sal de ácido clorhídrico o la sal de ácido (S)-mandélico.

50 17. El proceso de la reivindicación 2, en el que las condiciones de reacción de acilación comprenden una base.

18. El proceso de la reivindicación 17, en el que la base es imidazol, piridina, N,N-diisopropiletilamina o 2,2,6,6-

tetrametilpiperidina.

19. El proceso de la reivindicación 2, en el que las condiciones de reacción de acilación comprenden una temperatura de aproximadamente -45 °C a aproximadamente 45 °C.

5

20. El proceso de la reivindicación 19, en el que las condiciones de reacción de acilación comprenden una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 20 °C.

21. El proceso de la reivindicación 1, en el que las condiciones de reacción de carboxilación comprenden aproximadamente un equivalente de tres veces la base.

10

22. El proceso de la reivindicación 21, en el que la base se selecciona entre el grupo que consiste en hidruro de sodio, hidruro de potasio, hexametildisilazina de sodio, n-butilitio, n-hexilitio, fenilitio, etilitio, tetrametilpiperiduro de litio y diisopropilamida de litio.

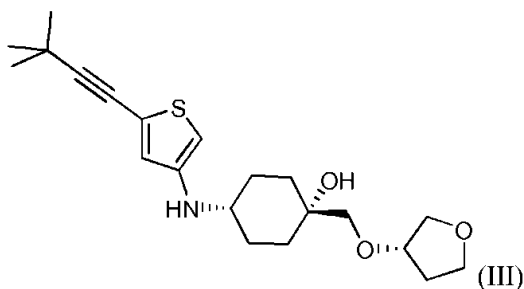
15

23. El proceso de la reivindicación 1, en el que las condiciones de reacción de carboxilación comprenden una temperatura de aproximadamente -78 °C a aproximadamente 45 °C.

24. El proceso de la reivindicación 23, en el que las condiciones de reacción de carboxilación comprenden una temperatura de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 20 °C.

20

25. Un compuesto de Fórmula III:

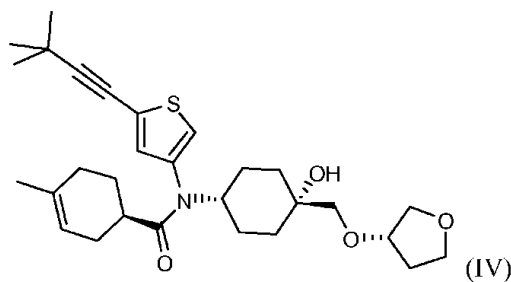


25

llamado 5-(3,3-dimetilbutin-1-il)-3-[(cis-4-hidroxi-4-[(3S)-tetrahidrofurano-3-iloxi]metil]ciclohexil)amino]tiofeno o una sal del mismo.

26. Un compuesto de Fórmula IV:

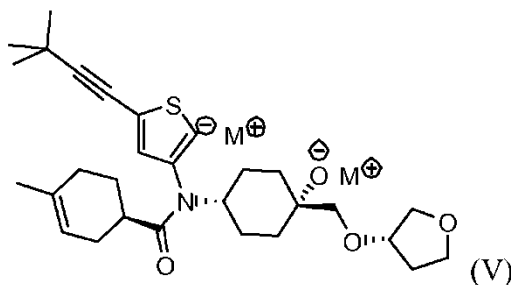
30



llamado 5-(3,3-dimetilbutin-1-il)-3-[(cis-4-hidroxi-4-[(3S)-tetrahidrofurano-3-iloxi]metil]ciclohexil)[(1R)-4-metilciclohex-3-en-1-il]carbonil]amino]tiofeno, o una sal del mismo.

35

27. El compuesto de la reivindicación 26, que es un compuesto de Fórmula V:

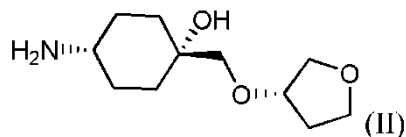


llamado sal metálica de 5-(3,3-dimetilbutin-1-il)-3-[(cis-4-hidroxi-4-[[3(S)-tetrahidrofurano-3-ilo]metil]ciclohexil) [[(1R)-4-metilciclohex-3-en-1-il]carbonil]amino]tiofeno, en donde cada M es independientemente un metal.

28. El compuesto de la reivindicación 27, en el que M es litio.

5

29. Un compuesto de Fórmula II:



10 llamado (cis-4-hidroxi-4-[[3(S)-tetrahidrofurano-3-ilo]metil]ciclohexil)amina o una sal del mismo.

30. El compuesto de la reivindicación 29, en donde el compuesto de Fórmula II es una base libre.

31. El compuesto de la reivindicación 29, en donde el compuesto de Fórmula II es una sal.

15

32. El compuesto de la reivindicación 31, en donde el compuesto de Fórmula II es la sal de ácido clorhídrico o la sal de ácido (S)-mandélico.